



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.19

(21) Номер заявки
201891315

(22) Дата подачи заявки
2016.11.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ, СОДЕРЖАЩИЕ СТИМУЛЯТОР SGC, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(31) 62/260,910; 62/359,440

(32) 2015.11.30; 2016.07.07

(33) US

(43) 2018.12.28

(86) PCT/US2016/063312

(87) WO 2017/095697 2017.06.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Данбар Крэйг Энтони, Сетхураман
Васу, Хашаш Ахмад (US)

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

(56) WO-A2-2014144100
TIWARI R. ET AL.: "Solid dispersions:
An overview to modify bioavailability of
poorly water soluble drugs", INTERNATIONAL
JOURNAL OF PHARMTECH RESEARCH,
SHPINX KNOWLEDGE HOUSE, IN, vol. 1, №
4, 1 October 2009 (2009-10-01), p. 1338-1349,

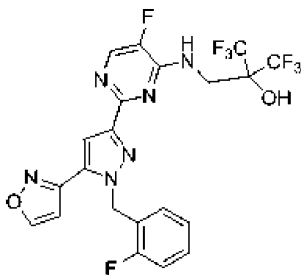
XP009137553, ISSN: 0974-4304, the whole
document, abstract

LEUNER C. ET AL.: "Improving
drug solubility for oral delivery using
solid dispersions", EUROPEAN JOURNAL OF
PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS,
ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,
AMSTERDAM, NL, vol. 50, № 1, 3 July
2000 (2000-07-03), p. 47-60, XP004257179, ISSN:
0939-6411, DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00076-X,
the whole document, abstract

DDWAYNE T. FRIESEN ET AL.:
"Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate-
Based Spray-Dried Dispersions: An Overview",
MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 5,
№ 6, 1 December 2008 (2008-12-01), p.
1003-1019, XP055056966, ISSN: 1543-8384, DOI:
10.1021/mp8000793, the whole document, abstract

BROADHEAD J. ET AL.: "THE
SPRAY DRYING OF PHARMACEUTICALS",
DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL
PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 18,
№ 11/12, 1 January 1992 (1992-01-01), p.
1169-1206, XP009030193, ISSN: 0363-9045, DOI:
10.3109/03639049209046327, the whole document,
abstract

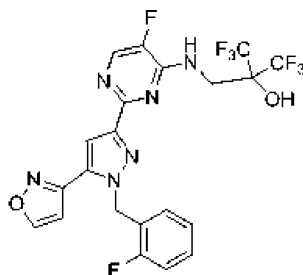
(57) Изобретение относится к твердым дисперсиям аморфного 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединение I) и полимерному носителю для применения в качестве лекарственного средства. Изобретение также относится к содержащим их фармацевтическим композициям и фармацевтическим пероральным стандартным дозированным формам и их применению.



соединение I

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердым дисперсиям аморфного 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединение I) или его фармацевтически приемлемой соли. Изобретение также относится к содержащим их фармацевтическим композициям и фармацевтическим пероральным стандартным дозированным формам и к их применениям.



соединение I

Предпосылки создания изобретения

Гемсодержащий фермент растворимая гуанилатциклаза (sGC) представляет собой первичный рецептор оксида азота (NO) *in vivo*. sGC может быть активирована как посредством NO-зависимого, так и NO-независимого механизмов. В ответ на такую активацию sGC преобразует гуанозинтрифосфат (GTP) во вторичный мессенджер циклический гуанозинмонофосфат (сGMP). Повышенный уровень сGMP, в свою очередь, модулирует активность нижерасположенных эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDEs) и ионные каналы.

Существуют экспериментальные и клинические указания на то, что сниженная биодоступность NO и/или сниженная чувствительность к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию сосудистых, эндотелиальных, воспалительных, фиброзных и метаболических процессов или заболеваний. Нарушение функции sGC и/или сниженная биодоступность NO вовлечены в патогенез, например, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, почек и печени.

В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода посредством различных ферментов-синтаз оксида азота (NOS) и посредством последовательного восстановления неорганического нитрата. Были идентифицированы три различных изоформы NOS:

- индуцибельные NOS (iNOS или NOS II), обнаруженные в активированных макрофагах;
- конститутивные нейрональные NOS (nNOS или NOS I), вовлеченные в нейротрансмиссию и ее долговременную потенциацию; и
- конститутивные эндотелиальные NOS (eNOS или NOS III), которые регулируют расслабление гладкой мускулатуры и артериальное давление.

NO-независимые гемзависимые стимуляторы sGC, такие как соединение I, представляют собой молекулы, которые стимулируют активность растворимой гуанилатциклазы и по сравнению с активаторами обладают несколькими важными отличительными характеристиками, включая критическую зависимость их активности от присутствия восстановленного фрагмента простетического тема, сильную синергистическую активацию фермента в сочетании с NO и стимуляцию синтеза сGMP путем прямой стимуляции sGC, независимой от NO. Бензилиндазольное соединение YC-1 было первым идентифицированным стимулятором sGC. С тех пор были разработаны дополнительные стимуляторы sGC с улучшенной эффективностью и специфичностью к sGC.

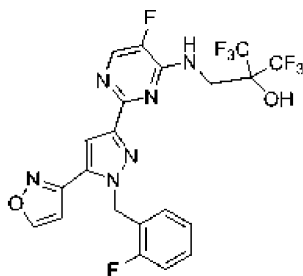
Адемпас® (риоцигуат) был первым лекарством-стимулятором sGC, подлежащим получению официального разрешения со стороны FDA. В настоящий момент оно одобрено для лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (СТЕРН) и легочной артериальной гипертензии (ПАН). Адемпас® принимают перорально три раза в сутки, и его следует очень тщательно дозировать в связи с переменным риском серьезных побочных эффектов, таких как гипотензия (низкое артериальное давление), в зависимости от пациента.

Соответственно существует потребность в новых и улучшенных стимуляторах sGC и в содержащих их фармацевтических композициях и стандартных дозированных формах, которые преодолевают некоторые из этих проблем. Кроме того, существует потребность в способах лечения NO- и сGMP-опосредованных заболеваний или нарушений с использованием упомянутых стимуляторов, содержащих их фармацевтических композиций и стандартных дозированных форм.

Краткое описание сущности изобретения

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к твердой дисперсии, предназначенной для применения в качестве лекарственного средства, включающей аморфный 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ол (соединение I) и полимерный носитель, выбранный из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозы фталата (HPMCP), целлюлозы ацетата фталата (CAP) и сополимера поливинилпирролидона (PVP) и поливинилацетата, где полимер присутствует в количест-

ве, находящемся в интервале от приблизительно 60% до приблизительно 95% от общей массы твердой дисперсии. Соединение I характеризуется структурой, изображенной ниже, и представляет собой стимулятор sGC, применимый для лечения или ослабления тяжести целого ряда NO- и/или cGMP-опосредованных нарушений.



соединение I

Согласно второму аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель и твердую дисперсию аморфного 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединение I), описанную в первом аспекте.

Согласно третьему аспекту настоящее изобретение относится к стандартной дозированной форме, содержащей твердую дисперсию аморфного 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединение I), описанную в первом аспекте.

Согласно четвертому аспекту настоящее изобретение относится к стандартной дозированной форме, содержащей фармацевтическую композицию, описанную во втором аспекте.

Согласно пятому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, состоящего из нарушения путем введения одного из упомянутых твердой аморфной дисперсии, фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы нуждающемуся в этом пациенту.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена XRPD дифрактограмма для высушенной распылением дисперсии соединения I согласно настоящему изобретению, не содержащей полимер спустя 2 ч после получения, наложенная на XRPD дифрактограмму беспримесного кристаллического соединения I.

На фиг. 2 представлена XRPD дифрактограмма для высушенной распылением дисперсии согласно варианту осуществления настоящего изобретения с CAP полимером в различных условиях.

На фиг. 3 представлена XRPD дифрактограмма для высушенной распылением дисперсии согласно варианту осуществления настоящего изобретения с HRMCAS-M полимером в различных условиях.

Фиг. 4 иллюстрирует XRPD дифрактограммы для различных высушенных распылением дисперсий согласно настоящему изобретению во время получения.

Фиг. 5 иллюстрирует XRPD дифрактограммы для высушенной распылением дисперсии согласно варианту осуществления настоящего изобретения в различные моменты времени в различных условиях.

Фиг. 6 иллюстрирует XRPD дифрактограммы для высушенной распылением дисперсии согласно варианту осуществления настоящего изобретения в различные моменты времени в различных условиях.

Фиг. 7 иллюстрирует XRPD дифрактограммы для различных высушенных распылением дисперсий согласно настоящему изобретению во время получения (время 0).

Фиг. 8 представляет собой график, отображающий кинетику растворимостей различных дисперсий согласно настоящему изобретению в FaSSIF.

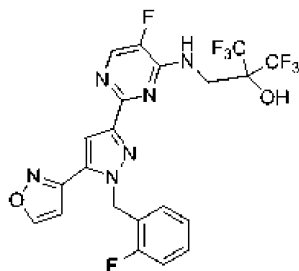
Фиг. 9 представляет собой график, отображающий кинетику растворимостей различных дисперсий согласно настоящему изобретению в FeSSIF.

Фиг. 10 иллюстрирует растворение различных таблеток, содержащих аморфные высушенные распылением дисперсии соединения I, в FaSSIF.

Фиг. 11 иллюстрирует растворение партии таблеток с дозировкой 5 мг, полученных как описано в варианте осуществления настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к твердой дисперсии аморфного 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединение I) и полимерного носителя, выбранного из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозы фталата (HPMCP), целлюлозы ацетата фталата (CAP) и сополимера поливинилпирролидона (PVP) и поливинилацетата, где полимер присутствует в количестве, находящемся в интервале от приблизительно 60% до приблизительно 95% от общей массы твердой дисперсии. Соединение I характеризуется структурой, изображенной ниже, и представляет собой стимулятор sGC, применимый для лечения или ослабления тяжести целого ряда NO- и/или cGMP-опосредованных нарушений.



соединение I

Используемый в настоящем документе термин "дисперсия" относится к системе, в которой одно вещество, "диспергированная фаза", распределено в виде дискретных элементов по всему второму веществу, "диспергирующей фазе" или "основе", или "диспергирующем средстве", или "диспергирующей среде", или "матриксе", или "носителе". Диспергированная и диспергирующая фазы могут находиться в одном и том же или в разном физическом состоянии, а потому могут представлять собой твердые вещества, жидкости или газы. Размер частиц диспергированной фазы может варьировать, и, соответственно, дисперсии классифицируют на растворы, коллоиды или суспензии, в зависимости от размера частиц диспергированной фазы. Некоторыми общими типами дисперсий являются, например, растворы, аэрозоли, твердые аэрозоли, гели, эмульсии, пены и твердые пены.

"Твердая дисперсия" представляет собой дисперсию, в которой и диспергированная фаза, и матрикс, являются твердыми веществами. Обычно твердый действующий фармацевтический ингредиент (API), например соединение I, диспергировано во втором, инертном, носителе или основе, обычно полимере, формируя гомогенную смесь в твердом состоянии. В некоторых случаях твердая дисперсия содержит полимер в качестве диспергированной фазы и лекарство или API в качестве диспергирующей фазы. Более часто, API представляет собой диспергированную фазу и полимер представляет собой матрикс. Твердые дисперсии успешно применялись для улучшения растворимости, скорости растворения и, следовательно, биодоступности плохо растворимых лекарств.

Твердые дисперсии обычно получают путем формирования гомогенного раствора или расплава двух твердых компонентов по отдельности либо в присутствии других добавок (т.е. фармацевтически приемлемых добавок или наполнителей) с последующим отверждением смеси либо путем охлаждения, либо путем удаления растворителя. Для достижения этой цели могут быть использованы различные методики. Например, растворитель может быть удален путем вакуумной сушки, сушки распылением, сушки в лотках, сублимационной сушки, лиофилизации или сходными методиками. В случае расплавов для получения твердых дисперсий может быть использована экструзия горячего расплава.

Твердая дисперсия соединения I может представлять собой, например, копреципитат или сорасплав соединения I по меньшей мере с одним полимерным носителем. "Копреципитат" представляет собой твердую дисперсию, полученную после растворения лекарства (например, соединения I) и полимерного носителя в растворителе или в смеси растворителей, с последующим удалением растворителя или смеси растворителей. Растворитель или смесь растворителей может включать в себя органические растворители и сверхкритические жидкости. "Сорасплав" представляет собой твердую дисперсию, полученную после нагревания с расплавлением лекарства (например, соединения I) и полимерного носителя, необязательно в присутствии растворителя или смеси растворителей с последующим смешиванием, удалением при необходимости, по меньшей мере, части растворителя и охлаждения до комнатной температуры с выбранной скоростью.

"Кристаллическое" твердое вещество представляет собой твердое вещество, в котором структурные единицы расположены в виде строго упорядоченных геометрических структур или решеток, так что кристаллические твердые вещества характеризуются жестким дальним порядком. Структурные единицы, которые составляют кристалл, могут быть атомами, молекулами или ионами. Кристаллические твердые вещества характеризуются резкими точками плавления. Кристаллическое вещество характеризуется острым(и) характеристическим(и) кристаллическим(и) пиком(ами) на своей порошковой рентгеновской дифрактограмме (XRPD дифрактограмме).

Другие аналитические методики, которые могут быть использованы для определения степени кристалличности твердого вещества (например, твердой дисперсии) или стабильности его аморфной формы, включают, например, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) или микроскопию.

Используемый в настоящем документе термин "аморфный" относится к твердому веществу, не имеющему дальнего порядка в расположении его ионов, атомов и молекул, характерного для кристалла. В случае аморфного вещества на его порошковой рентгеновской дифрактограмме вместо острых пиков наблюдаются один или несколько уширенных пиков (или "ореолов").

Для фармацевтических применений твердая дисперсия может содержать кристаллическое лекарство или API (диспергированная фаза), диспергированные в диспергирующей фазе (например, полимере), или в качестве альтернативы аморфное лекарство или API, диспергированные в аморфной диспергирующей фазе (например, полимере). "Аморфная твердая дисперсия" представляет собой твердую дис-

персию, в которой диспергированная фаза является аморфной. Дисперсии согласно настоящему изобретению представляют собой твердые дисперсии аморфного соединения I.

Аморфные твердые дисперсии согласно настоящему изобретению содержат соединение I в его аморфной форме. Соединение I характеризуется низкой растворимостью в водной среде и легко выкристаллизовывается из растворов. Этот эффект не зависит от pH. Было обнаружено, что определенные твердые дисперсии аморфного соединения I могут поддерживать соединение I в стабильном аморфном состоянии, предотвращая кристаллизацию и обнаруживая улучшенные показатели растворимости в водной среде и других условий применения по сравнению с самим соединением I (т.е. беспримесным соединением I). Твердые аморфные дисперсии соединения I характеризуются улучшенными значениями физической стабильности, и/или растворения, и/или растворимости в сравнении с соединением I в отсутствии диспергирующего полимера.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые дисперсии аморфного соединения I согласно настоящему изобретению содержат по существу аморфное соединение I и полимерный носитель. Используемый в настоящем документе термин "твердая дисперсия аморфного соединения I" используется взаимозаменяемо с термином "твердая аморфная дисперсия соединения I".

Используемый в настоящем документе термин "по существу аморфное соединение I" используется взаимозаменяемо с термином "аморфное соединение I, по существу свободное от кристаллического соединения I". Согласно некоторым вариантам осуществления по существу аморфное соединение I содержит приблизительно менее 20% кристаллического соединения I, приблизительно менее 15% кристаллического соединения I, приблизительно менее 10% кристаллического соединения I, приблизительно менее 8% кристаллического соединения I, приблизительно менее 5% кристаллического соединения I, приблизительно менее 2% кристаллического соединения I, приблизительно менее 1% кристаллического соединения I или приблизительно менее 0,5% кристаллического соединения I. Согласно другим вариантам осуществления аморфное соединение I по существу свободно от кристаллического соединения I согласно данным XRPD, DSC или микроскопии.

Используемый в настоящем документе термин "по существу свободный" используется для описания аморфного соединения I, которое содержит приблизительно менее 20% кристаллического соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "по существу свободный" используется для описания аморфного соединения I, которое содержит приблизительно менее 15% кристаллического соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "по существу свободный" используется для описания аморфного соединения I, которое содержит приблизительно менее 10% кристаллического соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "по существу свободный" используется для описания аморфного соединения I, которое содержит приблизительно менее 8% кристаллического соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "по существу свободный" используется для описания аморфного соединения I, которое содержит приблизительно менее 5% кристаллического соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "по существу свободный" используется для описания аморфного соединения I, которое содержит приблизительно менее 2% кристаллического соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "по существу свободный" используется для описания аморфного соединения I, которое содержит приблизительно менее 1% кристаллического соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления термин "по существу свободный" используется для описания аморфного соединения I, которое содержит приблизительно менее 0,5% кристаллического соединения I.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые дисперсии аморфного соединения I согласно настоящему изобретению содержат приблизительно менее 20% кристаллического соединения I, приблизительно менее 15% кристаллического соединения I, приблизительно менее 10% кристаллического соединения I, приблизительно менее 8% кристаллического соединения I, приблизительно менее 5% кристаллического соединения I, приблизительно менее 2% кристаллического соединения I, приблизительно менее 1% кристаллического соединения I или приблизительно менее 0,5% кристаллического соединения I. Согласно другим вариантам осуществления твердые дисперсии аморфного соединения I по существу свободны от кристаллического соединения I согласно данным XRPD, DSC или микроскопии. Согласно некоторым вариантам осуществления твердая дисперсия аморфного соединения I представляет собой стабильную твердую дисперсию аморфного соединения I.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые дисперсии аморфного соединения I характеризуются порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу сходной с таковой, представленной на фиг. 4, для любой из дисперсий 5-13 в нулевой момент времени.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые аморфные дисперсии соединения I характеризуются отсутствием какой-либо определенной кристаллической морфологии при анализе методом микроскопии.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые аморфные дисперсии соединения I характеризуются отсутствием явления перекристаллизации или явления плавления при анализе методом DSC.

Используемый в настоящем документе термин "стабильная твердая дисперсия аморфного соединения I" относится к твердой дисперсии аморфного соединения I (т.е. по существу аморфного соедине-

ществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 3 месяцев при хранении во флаконе в климатической камере 2. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 2 месяцев при хранении во флаконе в климатической камере 2. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 1 месяца при хранении во флаконе в климатической камере 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 12 месяцев при хранении в герметизированной бутылки в климатической камере 2. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 6 месяцев при хранении в герметизированной бутылки в климатической камере 2. Согласно другим вариантам осуществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 4 месяцев при хранении в герметизированной бутылки в климатической камере 2. Согласно другим вариантам осуществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 3 месяцев при хранении в герметизированной бутылки в климатической камере 2. Согласно еще одним вариантам осуществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 2 месяцев при хранении в герметизированной бутылки в климатической камере 2. Согласно некоторым вариантам осуществления стабильные твердые дисперсии аморфного соединения I остаются по существу свободными от кристаллического соединения I по меньшей мере в течение 1 месяца при хранении в герметизированной бутылки в климатической камере. Согласно некоторым вариантам осуществления дисперсию хранят в отсутствие осушителя. Согласно другим вариантам осуществления ее хранят в присутствии осушителя.

Используемый в настоящем документе термин "условия применения" или "среда применения" определяется как условия *in vivo* желудочно-кишечного тракта животного, в частности человека, или условия *in vitro* тестируемого раствора, примерами которых являются FaSSIF (искусственный кишечный сок в состоянии голода) и FeSSIF (искусственный кишечный сок после приема пищи). FaSSIF характеризуется значением pH 6,5 и имитирует значение pH, которое было бы характерно для тонкого кишечника животного, в частности человека, в состоянии голода. FeSSIF характеризуется значением pH 5,8 и имитирует значение pH, которое было бы характерно для тонкого кишечника животного, в частности человека, после приема пищи. Поэтому твердая дисперсия соединения I может быть протестирована *in vivo* или с большим удобством *in vitro*, как описано в разделе "Примеры", для проверки того, подпадает ли она под объем настоящего изобретения.

"Тест на растворимость твердой аморфной дисперсии соединения I" в условиях применения проводят путем введения твердой дисперсии соединения I в условия применения (например, *in vitro* в раствор, такой как растворы, описанные в предыдущем параграфе) с заданными значениями температуры, атмосферного давления, скорости перемешивания и т.д., отбора аликвот указанных растворов в заранее определенные моменты времени и анализа упомянутых аликвот (например, с использованием HPLC или какой-либо другой аналитической методики, известной из уровня техники) для определения концентрации соединения I, которая присутствует в растворе, в каждый момент времени. На всем протяжении настоящей заявки термин "тест на растворимость" или "тест кинетики растворения" (или "кинетическая растворимость") обычно предназначен для изучения твердых дисперсий соединения I.

Используемый в настоящем документе термин "пересыщенный раствор соединения I" представляет собой раствор, который содержит больше соединения I, чем могло бы быть растворено в данном растворителе в обычных условиях, когда соединение I растворяли как таковое, в отсутствие других компонентов твердой дисперсии. Растворы твердых дисперсий аморфного соединения I согласно настоящему изобретению являются пересыщенными растворами соединения I в условиях применения (например, FaSSIF или FeSSIF). Твердая дисперсия аморфного соединения I подпадает под объем настоящего изобретения, если при проведении теста на растворимость упомянутой твердой дисперсии максимальная концентрация перенасыщения для соединения I, достижимая для упомянутой твердой дисперсии, по меньшей мере в 1,5 раза выше равновесной концентрации, достижимой в тесте на растворимость композиции, содержащей эквивалентное количество соединения I в отсутствие диспергирующего полимера (например, беспримесного соединения I, аморфного или кристаллического, например высушенного распылением беспримесного соединения I). Согласно некоторым вариантам осуществления при проведении теста на растворимость в FaSSIF или FeSSIF в твердой дисперсии соединения I достигается максимальная концентрация перенасыщения (MSSC) для соединения I, которая по меньшей мере в 20 раз выше, чем в композиции, содержащей эквивалентное количество соединения I в отсутствие диспергирующего полимера. Согласно другим вариантам осуществления концентрация выше по меньшей мере в 15 раз. Согласно

другим вариантам осуществления концентрация выше по меньшей мере в 10 раз. Согласно другим вариантам осуществления концентрация выше по меньшей мере в 5 раз.

При проведении теста на растворимость твердой аморфной дисперсии соединения I максимальная концентрация перенасыщения для соединения I в растворе достигается вскоре после того, как дисперсию растворяют в условиях применения, а затем она падает, если соединение I медленно выпадает в осадок из раствора, или остается той же самой, если данная дисперсия способна поддерживать соединение I в перенасыщенном состоянии в течение периода времени, более длинного, чем продолжительность теста. Пример такого типа поведения приведен на фиг. 8.

Полимеры, которые способны поддерживать соединение I в перенасыщенном состоянии в растворе в условиях применения в течение длинных периодов времени, называют лучшими "стабилизаторами аморфного соединения I", и твердые аморфные дисперсии соединения I, содержащие упомянутые полимеры, являются предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения.

Согласно некоторым вариантам осуществления при проведении теста на растворимость в FaSSiF, твердая дисперсия аморфного соединения I согласно настоящему изобретению характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I свыше 0,040 мг/мл. Согласно другим вариантам осуществления при проведении теста на растворимость в FaSSiF дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения в интервале от 0,040 до 0,050 мг/мл.

Согласно другим вариантам осуществления твердая дисперсия аморфного соединения I согласно настоящему изобретению характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I в интервале от 0,040 до 0,050 мг/мл после 2 ч теста на растворимость в FaSSiF. Согласно другим вариантам осуществления дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I в интервале от 0,040 до 0,050 мг/мл после 4 ч теста на растворимость в FaSSiF. Согласно другим вариантам осуществления дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I в интервале от 0,040 до 0,050 мг/мл после 24 ч теста на растворимость в FaSSiF.

Согласно некоторым вариантам осуществления при проведении теста на растворимость в FeSSiF, твердая дисперсия аморфного соединения I согласно настоящему изобретению характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I свыше 0,250 мг/мл. Согласно другим вариантам осуществления при проведении теста на растворимость в FeSSiF дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения в интервале от 0,250 до 0,450 мг/мл. Согласно другим вариантам осуществления при проведении теста на растворимость в FeSSiF дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения в интервале от 0,250 до 0,350 мг/мл. Согласно другим вариантам осуществления при проведении теста на растворимость в FeSSiF дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения в интервале от 0,350 до 0,450 мг/мл.

Согласно другим вариантам осуществления твердая дисперсия аморфного соединения I согласно настоящему изобретению характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I в интервале от 0,250 до 0,450 мг/мл после 1 ч теста на растворимость в FeSSiF. Согласно другим вариантам осуществления дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I в интервале от 0,250 до 0,450 мг/мл после 3 ч теста на растворимость в FeSSiF. Согласно другим вариантам осуществления дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I в интервале от 0,250 до 0,450 мг/мл после 4 ч теста на растворимость в FeSSiF. Согласно другим вариантам осуществления дисперсия характеризуется максимальной концентрацией перенасыщения для соединения I в интервале от 0,250 до 0,450 мг/мл после 6 ч теста на растворимость в FeSSiF.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанных выше твердых дисперсий аморфного соединения I, полимерный носитель является растворимым в воде или частично растворимым в воде полимером. Согласно некоторым вариантам осуществления в твердой дисперсии согласно настоящему изобретению может быть использована смесь из двух и более таких растворителей. Согласно некоторым вариантам осуществления описанных выше твердых дисперсий аморфного соединения I по меньшей мере один полимерный носитель выбирают из целлюлозного полимера. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере один полимерный носитель выбирают из полимера на основе поливинилпирролидона (PVP).

Согласно некоторым вариантам осуществления описанных выше твердых дисперсий аморфного соединения I по меньшей мере один полимерный носитель выбирают из гидроксипропилметил-целлюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), гидроксипропилметил-целлюлозы фталата (HPMCP) или целлюлозы ацетата фталата (CAP). Согласно некоторым вариантам осуществления полимерный носитель выбирают из HPMCAS или CAP. Согласно другим вариантам осуществления по меньшей мере один полимерный носитель выбирают из поливинилпирролидона (PVP) или сополимера поливинилпирролидона и поливинилацетата.

Согласно некоторым вариантам осуществления полимер присутствует в количестве, находящемся в интервале от приблизительно 60% до приблизительно 95% от общей массы твердой дисперсии.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые дисперсии аморфного соединения I получают путем сушки распылением. Согласно другим вариантам осуществления твердые дисперсии аморф-

ного соединения I получают путем экструзии горячего расплава. Может быть использована любая сушка распылением или экструзия горячего расплава, которая приводит к получению целевой твердой дисперсии аморфного соединения I.

Добавки к твердой дисперсии могут добавляться прямо в высушиваемый распылением раствор при составлении смеси. Например, добавка может быть растворена или суспендирована в растворе в виде взвеси, которая затем может быть высушена распылением. В качестве альтернативы добавки могут быть добавлены после процесса сушки распылением для помощи в процессе получения конечной лекарственной формы.

Согласно второму аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим твердую дисперсию аморфного соединения I и по меньшей мере один фармацевтический наполнитель или носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции содержат наполнитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции содержат разрыхлитель. Согласно другим вариантам осуществления они содержат смазку. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут необязательно содержать связующее вещество и/или глидант. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат глидант.

Неограничивающие примеры наполнителей включают в себя микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит, мальтодекстрины, другие прессуемые сахара, дикальцийфосфат, сульфат кальция, другие соли или крахмал. Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель выбирают из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, маннита, мальтодекстринов, других прессуемых сахаров, дикальцийфосфата, сульфата кальция, других солей или крахмала. Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель выбирают из микрокристаллической целлюлозы.

Неограничивающие примеры разрыхлителей включают в себя поливинилпирролидон (PVP), кросс-кармелозу натрия или крахмалгликолят натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления разрыхлитель выбирают из поливинилпирролидона (PVP), кросскармелозы натрия или крахмалгликолята натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления его выбирают кросскармелозы натрия.

Неограничивающие примеры смазок включают в себя стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту или глицерилбегенат. Согласно некоторым вариантам осуществления смазку выбирают из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты или глицерилбегената. Согласно некоторым вариантам осуществления ее выбирают из стеарата магния.

Неограничивающие примеры глидантов включают в себя кремний, гидрофильный тонкодисперсный кремнезем или Aegasil 200.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, содержащие твердые дисперсии аморфного соединения I согласно настоящему изобретению, содержат приблизительно менее 20% кристаллического соединения I, приблизительно менее 15% кристаллического соединения I, приблизительно менее 10% кристаллического соединения I, приблизительно менее 8% кристаллического соединения I, приблизительно менее 5% кристаллического соединения I, приблизительно менее 2% кристаллического соединения I, приблизительно менее 1% кристаллического соединения I или приблизительно менее 0,5% кристаллического соединения I. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению являются по существу свободными от кристаллического соединения I согласно данным XRPD, DSC или микроскопии.

Используемый в настоящем документе термин "стабильные фармацевтические композиции, содержащие твердую дисперсию аморфного соединения I" относится к фармацевтическим композициям, содержащим твердую дисперсию аморфного соединения I (т.е. по существу аморфного соединения I), которая значительно не увеличивает количество кристаллического соединения I в определенных условиях хранения в течение заданного периода или отрезка времени. Согласно некоторым вариантам осуществления при хранении во флаконе фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению стабильны в условиях хранения в климатической камере 1 в течение периода времени до 2 лет. Согласно другим вариантам осуществления при хранении во флаконе фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению стабильны в условиях хранения в климатической камере 1 в течение периода времени до 12 месяцев. Согласно другим вариантам осуществления при хранении во флаконе фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению стабильны в условиях хранения в климатической камере 1 в течение периода времени до 6 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления при хранении во флаконе фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению стабильны в условиях хранения в климатической камере 1 в течение периода времени до 4 месяцев. Согласно другим вариантам осуществления при хранении во флаконе фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению стабильны в условиях хранения в климатической камере 1 в течение периода времени до 3 месяцев. Согласно другим вариантам осуществления при хранении во флаконе фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению стабильны в условиях хранения в климатической камере 1 в течение периода времени до 2 месяцев. Согласно еще одним вариантам осуществления при хранении во флаконе фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению стабильны в условиях хранения в климатической камере 1 в течение периода времени до 1 месяца.

ния при хранении в герметизированной бутылки стандартные дозированные формы стабильны в условиях хранения в климатической камере 2 в течение периода времени до 4 месяцев. Согласно другим вариантам осуществления при хранении в герметизированной бутылки стандартные дозированные формы стабильны в условиях хранения в климатической камере 2 в течение периода времени до 3 месяцев. Согласно другим вариантам осуществления при хранении в герметизированной бутылки стандартные дозированные формы стабильны в условиях хранения в климатической камере 2 в течение периода времени до 2 месяцев. Согласно еще одним вариантам осуществления при хранении в герметизированной бутылки стандартные дозированные формы стабильны в условиях хранения в климатической камере 2 в течение периода времени до 1 месяца.

Количество действующего ингредиента, которое может быть объединено с веществом-носителем и другими фармацевтически приемлемыми наполнителями с получением стандартной дозированной формы, будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению субъекта и конкретного пути введения. Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество действующего соединения или фармацевтического средства, которое вызывает в ткани, системе, животном или человеке биологический или медицинский ответ, искомый исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом. Терапевтически или фармацевтически эффективное количество соединения, подлежащее введению, будет определяться такими соображениями, и будет представлять собой минимальное количество, необходимое для облегчения, устранения или лечения заболевания или нарушения или одного или нескольких из его симптомов.

"Лечение" может предполагать введение соединения, описанного в настоящем документе, пациенту с диагностированным заболеванием, и может предполагать введение соединения пациенту, у которого нет активных симптомов. И наоборот, лечение может предполагать введение композиций пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщившему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен. Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному для снижения тяжести заболевания или нарушения до его обнаружения, или для снижения тяжести одного или нескольких из его симптомов до развития этих симптомов.

Согласно некоторым вариантам осуществления стандартные дозированные формы, содержащие стабильную твердую дисперсию аморфного соединения I, содержат терапевтически эффективное количество соединения I. Согласно другим вариантам осуществления стандартные дозированные формы содержат профилактически эффективное количество соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления стандартные дозированные формы содержат приблизительно 5 мг соединения I, приблизительно 10 мг соединения I, приблизительно 15 мг соединения I, приблизительно 20 мг соединения I, приблизительно 25 мг соединения I, приблизительно 30 мг соединения I, приблизительно 35 мг соединения I, приблизительно 40 мг соединения I, приблизительно 45 мг соединения I, приблизительно 50 мг соединения I, приблизительно 55 мг соединения I, приблизительно 60 мг соединения I, приблизительно 65 мг соединения I, приблизительно 70 мг соединения I, приблизительно 75 мг соединения I, приблизительно 80 мг соединения I, приблизительно 85 мг соединения I, приблизительно 90 мг соединения I, приблизительно 95 мг соединения I, приблизительно 100 мг соединения I, приблизительно 105 мг соединения I, приблизительно 110 мг соединения I, приблизительно 115 мг соединения I, приблизительно 120 мг соединения I, приблизительно 125 мг соединения I, приблизительно 130 мг соединения I, приблизительно 135 мг соединения I, приблизительно 140 мг соединения I, приблизительно 140 мг соединения I, приблизительно 145 мг соединения I или приблизительно 150 мг соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления стандартные дозированные формы, содержащие твердую дисперсию аморфного соединения I, содержат приблизительно от 5 до 150 мг соединения I. Согласно другим вариантам осуществления стандартные дозированные формы, содержащие твердую дисперсию аморфного соединения I, содержат приблизительно от 10 до 130 мг соединения I, или приблизительно от 10 до 100 мг соединения I, или приблизительно от 10 до 80 мг соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления стандартные дозированные формы, содержащие твердую дисперсию аморфного соединения I, содержат приблизительно от 10 до 50 мг соединения I, или приблизительно от 10 до 40 мг соединения I, или приблизительно от 10 до 30 мг соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления стандартные дозированные формы, содержащие твердую дисперсию аморфного соединения I, содержат приблизительно от 5 до 50 мг соединения I, или приблизительно от 5 до 40 мг соединения I, или приблизительно от 5 до 30 мг соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления стандартные дозированные формы, содержащие твердую дисперсию аморфного соединения I, содержат приблизительно от 5 до 25 мг соединения I или приблизительно от 10 до 25 мг соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления стандартные дозированные формы, содержащие твердую дисперсию аморфного соединения I, содержат приблизительно от 5 до 20 мг соединения I, или приблизительно от 10 до 20 мг соединения I, или приблизительно от 15 до 25 мг соединения I.

"Тест на растворимость стандартной дозированной формы, содержащей твердую дисперсию соединения I" в условиях применения проводят путем введения стандартной дозированной формы, содержащей твердую дисперсию соединения I, в условия применения (например, *in vitro* в раствор, такой как

растворы, описанные в предыдущем параграфе) с заданными значениями температуры, атмосферного давления, скорости перемешивания и т.д., отбора аликвот указанных растворов в заранее определенные моменты времени, и анализа упомянутых аликвот (например, с использованием HPLC или какой-либо другой аналитической методики, известной из уровня техники) для определения концентрации соединения I, которая присутствует в растворе, в каждый момент времени с дальнейшим определением процентного содержания соединения I, присутствующего в растворе, относительно общего количества соединения I, заведомо присутствующего в определенном количестве стандартных дозированных форм, использованных в тесте на растворимость (например, общего количества соединения I, заведомо присутствующего в определенном числе таблеток, содержащих данную твердую аморфную дисперсию соединения I согласно настоящему изобретению).

При проведении теста на растворимость процентное содержание соединения I, присутствующего в растворе, изначально равно нулю, и оно возрастает, поскольку дозированная форма медленно высвобождает дисперсию соединения I в окружающие условия применения, с достижением после определенного периода времени максимального процентного содержания соединения I, которое способно поддерживаться в растворе в стабильном пересыщенном состоянии. После того как в растворе достигается максимальное процентное содержание соединения I (в идеале, это процентное содержание должно было бы составлять 100%, но в действительности оно во многих случаях менее 100%), это содержание может либо поддерживаться в течение длительного периода времени, либо может снижаться, поскольку соединение I начинает выпадать в осадок из раствора, в зависимости от продолжительности теста и от стабильности данной твердой дисперсии соединения I в условиях применения.

Согласно некоторым вариантам осуществления стандартные дозированные формы согласно настоящему изобретению характеризуются достижением показателя растворения свыше 60% после 30 мин теста на растворимость в FaSSiF. Согласно другим вариантам осуществления стандартные дозированные формы согласно настоящему изобретению характеризуются достижением показателя растворения в интервале от 70 до 80% после 60 мин теста на растворимость в FaSSiF. Согласно другим вариантам осуществления стандартные дозированные формы характеризуются достижением показателя растворения в интервале от 75 до 85% после 60 мин теста на растворимость в FaSSiF. Согласно другим вариантам осуществления стандартные дозированные формы характеризуются достижением показателя растворения в интервале от 75 до 80% после 60 мин теста на растворимость в FaSSiF.

Стандартные дозированные формы согласно настоящему изобретению могут быть также протестированы *in vivo* либо на людях, либо на подходящей модели на животных, например на собаке.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию аморфного соединения I, или стандартная дозированная форма, содержащая твердую дисперсию аморфного соединения I, подпадает под объем настоящего изобретения, если при тестировании *in vivo* упомянутой фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы достигается значение $[C_{\max}/\text{доза}]$, которое по меньшей мере в 1,5 раза больше (т.е. по меньшей мере на 50% больше), чем значение $[C_{\max}/\text{доза}]$, которое достигается для композиции или стандартной дозированной формы, содержащей эквивалентное количество соединения I в отсутствие диспергирующего полимера (например, для фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы, содержащей беспримесное соединение I, в кристаллической или в аморфной форме, например, полученный влажным гранулированием состав "нативного соединения I" или "нативного API"), когда оба варианта тестируют в идентичных условиях (например, в состоянии после приема пищи или в состоянии голода, и при тех же самых значениях температуры, атмосферного давления и скорости перемешивания). $[C_{\max}/\text{доза}]$ представляет собой аббревиатуру для максимальной концентрации лекарства (в нг/мл) в сыворотке или плазме крови подвергнутого тестированию субъекта, деленной на введенную дозу (в мг/кг). Согласно другим вариантам осуществления с упомянутой фармацевтической композицией или стандартной дозированной формой достигается значение $[C_{\max}/\text{доза}]$, которое по меньшей мере в 2,0 раза больше (т.е. по меньшей мере на 100% больше), чем значение $[C_{\max}/\text{доза}]$, которое достигается для композиции или стандартной дозированной формы, содержащей эквивалентное количество соединения I в отсутствие диспергирующего полимера. Согласно другим вариантам осуществления значение $[C_{\max}/\text{доза}]$ больше по меньшей мере в 2,5 раза (т.е. по меньшей мере на 150% больше). Согласно другим вариантам осуществления значение $[C_{\max}/\text{доза}]$ больше по меньшей мере в 3,0 раза (т.е. по меньшей мере на 200% больше). Согласно еще одним вариантам осуществления значение $[C_{\max}/\text{доза}]$ больше по меньшей мере в 1,25 раза (т.е. на 25% больше).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию аморфного соединения I, или стандартная дозированная форма, содержащая твердую дисперсию аморфного соединения I, подпадает под объем настоящего изобретения, если при тестировании *in vivo* упомянутой фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы достигается значение $[AUC/\text{доза}]$, которое по меньшей мере в 1,25 раза больше (т.е. по меньшей мере на 25% больше), чем значение $[AUC/\text{доза}]$, которое достигается для композиции или стандартной дозированной формы, содержащей эквивалентное количество соединения I в отсутствие диспергирующего полимера (например, для фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы, содержащей бес-

примесное соединение I, в кристаллической или в аморфной форме, например, полученный влажным гранулированием состав "нативного соединения I" или "нативного API"), когда оба варианта тестируют в идентичных условиях (например, в состоянии после приема пищи или в состоянии голода, и при тех же самых значениях температуры, атмосферного давления и скорости перемешивания). [AUC/доза] представляет собой аббревиатуру для площади под кривой, полученной для концентрации соединения I в сыворотке или плазме крови подвергнутого тестированию субъекта, отложенной по оси Y, во времени, отложенном по оси X (в часах×нг/мл), деленной на введенную дозу (в мг/кг). Согласно другим вариантам осуществления с упомянутой фармацевтической композицией или стандартной дозированной формой достигается значение [AUC/доза], которое по меньшей мере в 1,5 раза больше (т.е. по меньшей мере на 50% больше), чем значение [AUC/доза], которое достигается для композиции или стандартной дозированной формы, содержащей эквивалентное количество соединения I в отсутствие диспергирующего полимера. Согласно другим вариантам осуществления значение [AUC/доза] больше по меньшей мере в 2,0 раза (т.е. по меньшей мере на 100% больше). Согласно другим вариантам осуществления значение [AUC/доза] больше по меньшей мере в 2,5 раза (т.е. по меньшей мере на 150% больше). Согласно другим вариантам осуществления значение [AUC/доза] больше по меньшей мере в 3,0 раза (т.е. по меньшей мере на 200% больше).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию аморфного соединения I, или стандартная дозированная форма, содержащая твердую дисперсию аморфного соединения I, подпадает под объем настоящего изобретения, если при тестировании *in vivo* упомянутой фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы расчетное значение биодоступности по меньшей мере в 1,25 больше (т.е. по меньшей мере на 25% больше), чем расчетное значение биодоступности, которое достигается для композиции или стандартной дозированной формы, содержащей эквивалентное количество соединения I в отсутствие диспергирующего полимера (например, для фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы, содержащей беспримесное соединение I, в кристаллической или в аморфной форме), когда оба варианта тестируют в идентичных условиях (например, в состоянии после приема пищи или в состоянии голода, и при тех же самых значениях температуры, атмосферного давления и скорости перемешивания). Понятие биодоступности хорошо понятно в данной области техники. Согласно другим вариантам осуществления расчетное значение биодоступности для упомянутой фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы по меньшей мере в 1,5 раза больше (т.е. по меньшей мере на 50% больше), чем расчетное значение биодоступности, которое достигается для композиции или стандартной дозированной формы, содержащей эквивалентное количество соединения I в отсутствие диспергирующего полимера. Согласно другим вариантам осуществления расчетное значение биодоступности больше по меньшей мере в 2,0 раза (т.е. по меньшей мере на 100% больше).

Фармацевтические композиции или стандартные дозированные формы согласно настоящему изобретению могут также включать в себя другие типы наполнителей, такие как один или несколько буферов, стабилизаторов, антиадгезивных средств, поверхностно-активных веществ, увлажнителей, смазок, эмульгаторов, связующих веществ, средств, способствующих суспендированию, разрыхлителей, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, кишечнорастворимых или замедляющих высвобождение), консервантов, антиоксидантов, опакеров, глидантов, технологических средств, красителей, подсластителей, ароматизаторов, вкусоароматизаторов и других известных добавок для обеспечения элегантного предоставления лекарства или средства для производства фармацевтического продукта (например, лекарственного средства).

Фармацевтические композиции или стандартные дозированные формы согласно настоящему изобретению включают в себя формы, подходящие для путей введения, подробно описанных в настоящем документе. Фармацевтические композиции могут быть подходящим образом представлены в стандартной дозированной форме и могут быть приготовлены посредством любого из способов, хорошо известных в области техники фармацевтики. Методики и составы обычно можно найти в Remington's. Такие способы включают в себя этап приведения в ассоциацию действующего ингредиента и носителя, который состоит из одного или нескольких дополнительных ингредиентов. В целом составы приготавливают путем равномерного и тщательного приведения в контакт действующего ингредиента и жидких носителей или мелкодисперсных твердых носителей или обоих при необходимости с последующим приданием формы продукту.

Термины "применять", "вводить" или "введение" в отношении твердой дисперсии соединения I, фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы согласно настоящему изобретению, означает введения указанной твердой дисперсии соединения I, фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы в систему нуждающегося в лечении животного. Если соединение I предоставляется в сочетании с одним или несколькими другими действующими средствами, то следует понимать, что "введение" и каждый его вариант включает в себя одновременное и/или последовательное введение указанной твердой дисперсии соединения I, фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы и других действующих средств.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить перорально в

любой перорально приемлемой твердой дозированной форме. Твердые дозированные формы для перорального введения включают в себя капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах действующее соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или

- а) заполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит или кремниевая кислота;
- б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и акация;
- в) увлажнителями, такими как глицерин;
- д) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия;
- е) замедлителями растворения, такими как парафин;
- ф) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония;
- г) увлажнителями, такими как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат;
- h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина; и
- и) смазками, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси.

Таблетки могут не иметь покрытия или могут быть с покрытием, полученным посредством известных методик, включая микроинкапсулирование, для маскировки неприятного вкуса. Может быть использовано водорастворимое вещество, маскирующее вкус, такое как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящей машине действующего ингредиента в свободной сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, смазкой, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным средством или средством, способствующим диспергированию. Формованные таблетки могут быть приготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного действующего ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Фармацевтическая композиция или стандартная дозированная форма согласно настоящему изобретению может быть упакована различными способами, в зависимости от способа, используемого для введения лекарства. Обычно продукт реализации включает в себя контейнер, содержащий в себе фармацевтический состав в подходящей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают в себя объекты, такие как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые упаковки, металлические цилиндры и т.п. Контейнер может также включать в себя монтаж с защитой от вскрытия для предотвращения бесконтрольного доступа к содержимому упаковки. В дополнение в контейнер вложена маркировка, которая описывает содержимое контейнера. Маркировка может также включать в себя подходящие предупреждения.

Твердофазные дисперсии соединения I, фармацевтические композиции или стандартные дозированные формы, раскрытые в настоящем документе, могут быть упакованы в контейнеры однократной дозы или многодозовые контейнеры. Предпочтительные стандартные дозированные составы представляют собой таковые, содержащие суточную дозу или однократную суточную субдозу, как описано выше в настоящем документе, или ее подходящую фракцию действующего ингредиента.

Согласно другому аспекту соединение I может быть составлено в ветеринарную композицию, содержащую ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой вещества, применимые для цели введения композиции, и могут представлять собой твердые вещества, которые либо инертны, либо применимы в области ветеринарии, и совместимы с действующим ингредиентом. Такие ветеринарные композиции можно вводить перорально.

Способы лечения.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к лечению определенных нарушений, с использованием твердой дисперсии аморфного соединения I согласно настоящему изобретению, как отдельно, так и в сочетании, или содержащих его фармацевтических композиций или стандартных дозированных форм, у нуждающегося в этом пациента.

Вышеуказанные твердые аморфные дисперсии, фармацевтические композиции или стандартные дозированные формы могут быть использованы отдельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения и/или профилактики различных заболеваний, при которых могло бы быть желательно увеличение концентрации NO или увеличение концентрации cGMP. Заболевания, которые можно лечить, включают в себя без ограничения легочную гипертензию, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, атеросклероз, воспаление, тромбоз, почечный фиброз и почечную недостаточность, цирроз печени, эректильную дисфункцию, половые нарушения у женщин, нарушения, связанные с диабетом, офтальмологические нарушения и другие связанные сердечно-сосудистые нарушения.

Увеличенная концентрация cGMP ведет к вазодилатации, ингибированию агрегации и адгезии

тромбоцитов, антигипертензивным эффектам, антиремоделирующим эффектам, антиапоптотическим эффектам, противовоспалительным эффектам и эффектам нейрональной сигнальной трансдукции. Таким образом, вышеуказанные твердые аморфные дисперсии, фармацевтические композиции и стандартные дозированные формы могут быть использованы для лечения и/или профилактики ряда заболеваний и нарушений, включая без ограничения периферические, легочные, печеночные, сердечные или цереброваскулярные/эндотелиальные нарушения или состояния, урогенитальное-гинекологическое или половое нарушение или состояние, тромбоэмболическое заболевание, ишемическое заболевание, фиброзное нарушение, местное или кожное нарушение, легочное или респираторное нарушение, почечное или печеночное нарушение, метаболическое нарушение, атеросклероз или нарушение, связанное с липидным обменом.

Согласно другим вариантам осуществления вышеуказанные твердые аморфные дисперсии, фармацевтические композиции и стандартные дозированные формы могут быть применимы для профилактики и/или лечения заболеваний или нарушений, характеризующихся нежелательно сниженной биодоступностью и/или чувствительностью к NO, таких, которые ассоциированы с состояниями оксидативного стресса или нитрозативного стресса.

На протяжении настоящего раскрытия термины "гипертензия", "артериальная гипертензия" или "высокое артериальное давление (НВР)" используются взаимозаменяемо и относятся к особенно широко распространенному и высоко контролируемому хроническому состоянию, при котором артериальное давление (BP) в артериях выше нормального. При недостаточном контроле оно представляет собой значительный фактор риска для некоторых серьезных сердечно-сосудистых и почечных состояний. Артериальная гипертензия может представлять собой первичное заболевание, называемое "эссенциальной гипертензией" или "идиопатической гипертензией", или оно может быть вызвано другими заболеваниями, которые в таком случае классифицируются как "вторичная гипертензия". Эссенциальная гипертензия составляет 90-95% всех случаев.

Используемый в настоящем документе термин "устойчивая гипертензия" относится к гипертензии, которая остается выше целевого артериального давления (обычно менее чем 140/90 мм рт.ст., хотя более низкое целевое артериальное давление менее чем 130/80 мм рт.ст. рекомендовано для пациентов с сопутствующим диабетом или почечным заболеванием), несмотря на одновременное использование трех антигипертензивных средств, принадлежащих различным классам антигипертензивных лекарств. Люди, которым необходимо четыре или более лекарств, для контроля их артериального давления, также рассматриваются как пациенты с устойчивой гипертензией. Гипертензия представляет собой особенно широко распространенное сопутствующее состояние при диабете, поражающее ~20-60% пациентов с диабетом, в зависимости от ожирения, этнической принадлежности и возраста. Такой тип гипертензии в настоящем документе относится к "диабетической гипертензии". При диабете 2 типа гипертензия часто присутствует как часть метаболического синдрома инсулиновой резистентности, также включая центральное ожирение и дислипидемию. При диабете 1 типа гипертензия может отражать начало диабетической нефропатии.

Используемый в настоящем документе, термин "легочная гипертензия (РН)" представляет собой заболевание, характеризующееся устойчивыми повышениями давления крови в легочной сосудистой системе (легочная артерия, легочная вена и легочные капилляры), которые приводят к гипертрофии правых отделов сердца, ведущих, в конечном итоге, к недостаточности правых отделов сердца и гибели. Общие симптомы (РН) включают в себя одышку, головокружение и обморок, все из которых усугубляют перегрузку. Без лечения средняя продолжительность жизни с данным диагнозом составляет 2,8 лет. РН существует во многих различных формах, которые подразделяются в соответствии с их этиологией. Категории включают в себя легочную артериальную гипертензию (РАН), РН, связанную с заболеванием левых отделов сердца, РН, ассоциированную с заболеванием легких и/или гипоксемией, РН, вызванную хроническим тромбофлебическим и/или тромбоэмболическим заболеванием и смешанную РН. РАН редко встречается в общей популяции, но ее частота возрастает в ассоциации с определенными распространенными состояниями, такими как HIV инфекция, склеродермия и серповидно-клеточная анемия. Другие формы РН обычно более распространены, чем РАН и, например, особое внимание уделено ассоциации РН с хронической обструктивной болезнью легких (COPD). Современное лечение легочной гипертензии зависит от стадии и механизма заболевания.

Используемый в настоящем документе термин "сердечная недостаточность" представляет собой прогрессирующее нарушение ремоделирования миокарда левого желудочка (LV), которое достигает кульминации в виде комплексного клинического синдрома, при котором отличительными чертами являются нарушенная функция сердца и застой в большом круге кровообращения, и приводит к недостаточной доставке крови и питательных веществ в ткани организма. Состояние возникает, когда сердце повреждено или перегружено или неспособно выбрасывать всю кровь, которая возвращается в него из системы кровообращения. Поскольку меньше крови выбрасывается, кровь, возвращающаяся в сердце, задерживается, и жидкость скапливается в других частях тела. Сердечная недостаточность также нарушает способность почек выводить натрий и воду, дополнительно усиливая задержку жидкости. Сердечная недостаточность характеризуется автономной дисфункцией, нейрогормональной активацией и чрезмерной

продукцией цитокинов, которые способствуют прогрессирующей циркуляторной недостаточности. Симптомы сердечной недостаточности включают в себя одышку (затруднение дыхания) при физической нагрузке или отдыхе и ночные пробуждения, вызванные внезапной нехваткой воздуха, причем оба указывают на отек легких; общую усталость или слабость, отек стоп, лодыжек и ног, быструю прибавку веса, хронический кашель, включая продуктивный кашель со слизью или кровью. В зависимости от клинической картины сердечную недостаточность классифицируют как *de novo*, транзиторную или хроническую. Острая сердечная недостаточность, т.е. быстрое или прогрессирующее начало симптомов, требующее срочной терапии, может развиваться *de novo* или в результате хронической сердечной недостаточности, которая перешла в фазу декомпенсации. Сахарный диабет представляет собой распространенное сопутствующее состояние у пациентов с сердечной недостаточностью и оно ассоциировано с неблагоприятными исходами, а также с потенциально сниженной эффективностью лечения. Другие важные сопутствующие состояния включают в себя системную гипертензию, хроническую обструкцию дыхательных путей, ночное апноэ, когнитивную дисфункцию, анемию, хроническое почечное заболевание и артрит. Хроническая сердечная недостаточность левых отделов сердца часто ассоциирована с развитием легочной гипертензии. Частота определенных сопутствующих состояний варьирует в зависимости от пола: среди женщин гипертензия и заболевания щитовидной железы встречаются чаще, тогда как мужчины чаще страдают от хронической обструктивной болезни легких (COPD), заболеваний периферических сосудов, заболеваний коронарных артерий и почечной недостаточности. Депрессия представляет собой частое сопутствующее состояние сердечной недостаточности, и эти два состояния могут и часто осложняют друг друга. Кахексию уже достаточно давно рассматривают как серьезное и частое осложнение сердечной недостаточности, поражающее вплоть до 15% всех пациентов с сердечной недостаточностью, и его ассоциируют с неблагоприятным прогнозом. Сердечную кахексию определяют как не отечную непроизвольную потерю по меньшей мере 6% массы тела за период времени в шесть месяцев.

Используемые в настоящем документе, термины "метаболический синдром", "синдром инсулиновой резистентности" или "синдром X" относятся к группе или группировке метаболических состояний (абдоминальное ожирение, увеличенное содержание глюкозы в крови натощак, "дислипидемия" (т.е. повышенные уровни липидов) и повышенное артериальное давление (НВР)), которые возникают вместе чаще, чем по отдельности, и которые совместно способствуют развитию диабета 2 типа и сердечно-сосудистого заболевания. Метаболический синдром характеризуется специфическим липидным профилем: повышенными триглицеридами, сниженным липопротеином высокой плотности холестерином (HDL-холестерин) и в некоторых случаях умеренно повышенными уровнями липопротеина низкой плотности холестерина (LDL-холестерин), а также ускоренным прогрессированием "атеросклеротического заболевания", вызванным воздействием компонента факторов риска. Существует несколько типов дислипидемий: "гиперхолестеринемия" относится к повышенным уровням холестерина. Семейная гиперхолестеринемия представляет собой особую форму гиперхолестеринемии, обусловленную дефектом на хромосоме 19 (19p13.1-13.3). Термин "гиперглицеридемия" относится к повышенным уровням глицеридов (например, "гипертриглицеридемия" вовлекает повышенные уровни триглицеридов). Термин "гиперлипидемия" относится к повышенным уровням липопротеинов (обычно LDL, если иное не указано особо).

Используемый в настоящем документе термин "заболевание периферических сосудов (PVD)", также часто называемый "заболевание периферических артерий (PAD)" или "окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD)", относится к обструкции крупных артерий за исключением коронарных артерий, сосудов дуги аорты или головного мозга. PVD может возникать вследствие атеросклероза, воспалительных процессов, ведущих к стенозу, эмболии или формирования тромбов. Оно обуславливает также острую или хроническую "ишемию (недостаточность кровоснабжения)". Часто PVD представляет собой термин, используемый для обозначения атеросклеротических блоков, обнаруживаемых в нижних конечностях. PVD также включает в себя подгруппу заболеваний, классифицируемых как микрососудистые заболевания, возникающих вследствие эпизодического сужения артерий (например, "феномен Рейно") или их расширения (эритромелалгия), т.е. сосудистых спазмов.

Термин "тромбоз" относится к формированию сгустка крови ("тромба") внутри кровеносного сосуда, вызывая обструкцию потока крови в системе кровообращения. Если кровеносный сосуд поврежден, организм использует тромбоциты (тромбоциты) и фибрин для формирования сгустка крови для предотвращения потери крови. Альтернативно даже если кровеносный сосуд не поврежден, сгустки крови могут формироваться в организме, если представляются подходящие условия. Если тромбообразование имеет высокую степень тяжести и тромб отрывается, то оторвавшийся тромб называют "эмболом". Термин "тромбоэмболия" относится к сочетанию тромбоза и его основного осложнения "эмболии". Если тромб перекрывает более чем 75% площади поверхности просвета артерии, то поток крови в питаемую ткань снижен достаточно, чтобы вызывать симптомы из-за сниженного кислорода (гипоксия) и накопления продуктов метаболизма, таких как молочная кислота ("подагра"). Обструкция более чем на 90% может приводить к аноксии, полному кислородному голоданию и "инфаркту", варианту клеточной гибели.

"Эмболия" (множественная эмболия) представляет собой событие попадания эмбола (оторвавшейся внутрисосудистой массы, способной закупорить ложе артериальных капилляров в месте, расположенном

далеко от места ее образования) в узкий капиллярный сосуд артериального русла, который вызывает блокировку (окклюзию сосуда) в удаленной части тела. Это не следует путать с тромбозом, который блокирует в месте возникновения тромба.

Конкретные заболевания или нарушения, которые можно лечить и/или осуществлять профилактику путем введения sGC стимулятора согласно настоящему изобретению, включают в себя без ограничения гипертензию (например, диабетическую гипертензию, артериальную гипертензию, легочную гипертензию, устойчивую гипертензию, заболевание периферических артерий и т.п.), сердечную недостаточность (например, диастолическую дисфункцию левого желудочка (LVDD) и систолическую дисфункцию левого желудочка (LVSD)), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF; также называемую диастолическая сердечная недостаточность), сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF; также называемую систолическая сердечная недостаточность), заболевания почек (например, фиброз почек, ишемическую болезнь почек, почечную недостаточность, почечную недостаточность, хроническое заболевание почек) или нарушения и метаболические нарушения (например, нарушения, связанные с уровнем липидов).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, состояния здоровья или нарушения у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения (I), нуждающемуся в лечении субъекту, когда заболевание, состояние здоровья или нарушение выбрано из одного из заболеваний, перечисленных выше.

Согласно дополнительным вариантам осуществления заболевание, состояние здоровья или нарушение представляет собой

нарушение урогенитальной системы, выбранное из фиброза почек, почечной недостаточности, вследствие хронических заболеваний почек или недостаточности;

почечную недостаточность в связи с накоплением или осаждением и повреждением ткани, прогрессирующим склерозом, гломерулонефритом; или

гипертрофия предстательной железы.

Согласно другим вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Согласно дополнительным вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой диабетическую нефропатию.

Согласно дополнительным вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой диабетическую ретинопатию.

Согласно дополнительным вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность. Согласно некоторым вариантам осуществления сердечная недостаточность представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF; также называемую диастолическая сердечная недостаточность). Согласно другим вариантам осуществления сердечная недостаточность представляет собой сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF; также называемую систолическая сердечная недостаточность).

Термины "заболевание", "нарушение" и "состояние" могут быть использованы взаимозаменяемо в настоящем документе для обозначения sGC, cGMP и/или NO опосредованного медицинского или патологического состояния.

Используемые в настоящем документе, термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо. Термины "субъект" и "пациент" относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепел или индейка, или млекопитающему), более конкретно к "млекопитающему", включая не приматов (например, корову, свинью, лошадь, овцу, кролика, морскую свинку, крысу, кошку, собаку и мышь) и приматов (например, обезьяну, шимпанзе и человека), а, более конкретно, человека. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой животное, отличное от человека, такое как домашний скот (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения одного из вышеперечисленных заболеваний, состояний и нарушений у субъекта, включающему в себя введение твердых аморфных дисперсий, фармацевтических композиций и стандартных дозированных форм согласно настоящему изобретению нуждающемуся в лечении субъекту. Альтернативно настоящее изобретение относится к использованию твердых аморфных дисперсий, фармацевтических композиций и стандартных дозированных форм согласно настоящему изобретению для лечения одного из указанных заболеваний, состояний и нарушений у нуждающегося в лечении субъекта. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу приготовления или производства лекарственного средства, применимого для лечения одного из указанных заболеваний, состояний и нарушений, включающему использование твердой аморфной дисперсии, фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы согласно настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе термин "биологический образец" относится к образцу *in vitro* или *ex vivo* и включает в себя без ограничения

культуры клеток или их экстракты;

материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, семенную жидкость, слезы, лимфу, глазную жидкость, жидкость стекловидного тела или другие жидкости организма или их экстракты.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы отдельно или в сочетанной терапии для лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного, регулируемого или находящегося под воздействием sGC, cGMP и/или NO.

Твердые аморфные дисперсии, фармацевтические композиции и стандартные дозированные формы, раскрытые в настоящем документе, также применимы для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и домашнего скота, включая без ограничения собак, кошек, мышей, крыс, хомяков, песчанок, морских свинок, кроликов, лошадей, свиней и крупного рогатого скота.

Согласно другим вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу стимулирования активности sGC в биологическом образце, включающему приведение в контакт указанного биологического образца с твердой дисперсией, фармацевтической композицией или стандартной дозированной формой согласно настоящему изобретению. Использование твердой дисперсии, фармацевтической композиции или стандартной дозированной формы согласно настоящему изобретению в биологическом образце применимо для ряда целей, известных специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают в себя без ограничения биологические методы анализа и хранение биологических образцов.

Примеры

Оборудование.

Порошковый рентгеновский дифрактометр (XRPD).

Ручной гидравлический таблетировочный пресс.

Шейкер Turbula®, Glen Mills.

Аналитические весы.

Весы с загрузкой сверху.

UPLC1: Waters Acquity UPLC.

Шейкер-инкубатор.

Ультразвуковой диспергатор.

Центрифуга Eppendorf.

Измеритель твердости таблеток.

Дифференциальный сканирующий калориметр (DSC).

Настольная распылительная сушилка: Buchi B290.

Микроскоп с цифровой камерой.

Термогравиметрический анализатор (TGA).

Вакуумная печь.

Весы для определения влажности.

8-позиционный автоматический таблетировочный пресс.

V-образный смеситель, толщинометр.

Настольный роликовый пресс.

Мельника Quadro Comill.

Индукционный герметизатор.

Тестер распадаемости.

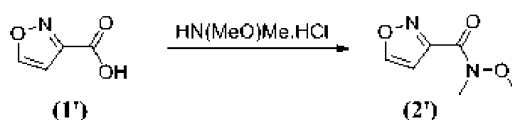
pH-метр.

Пример 1A. Получение соединения I в малом масштабе.

Соединение I и его получение были ранее описаны в опубликованной патентной заявке WO 2014/144100 (18 сентября 2014 г.). Описание соединения I и его получения включено во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Пример 1B. Получение соединения I в крупном масштабе.

i) Сочетание соединения (1') и N,O-диметилгидроксиламина с получением N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамиды (2').



Изоксазол-3-карбоновую кислоту ((1'), 241,6 г, 2137 ммоль, 1,0 экв.), толуол (1450 мл) и DMF (7,8 г, 107 ммоль, 0,05 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Полученную взвесь нагревали до 45-50°C. Затем через капельную воронку в течение 2 ч загружали оксалилхлорид (325 г, 2559 ммоль, 1,2 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси 45-50°C и наблюдая энергичное выделение газа. После добавления получали коричневую смесь. Коричневую смесь нагревали до 87-92°C в течение 1 ч и перемешивали при 87-92°C в течение 1 ч. Согласно HPLC реакция завершалась. В процессе нагревания коричневая смесь становилась темным рас-

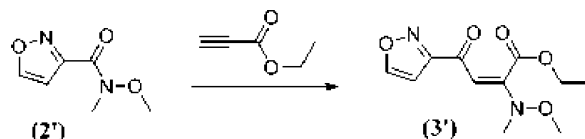
твором. Реакцию отслеживали путем гашения части реакционной смеси введением в пиперидин и обнаружения пиперидинамида методом HPLC. Темную смесь охлаждали до 20-25°C, а затем фильтровали через стеклокерамическую воронку для удаления всех нерастворенных веществ. Темный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления до 400 мл темного масла.

Карбонат калия (413 г, 2988 ммоль, 1,4 экв.) и воду (1000 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционный раствор охлаждали до -10(-5)°C. N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (229 г, 2348 ммоль, 1,1 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд и растворяли в воде (1000 мл). Затем к раствору карбоната калия загружали раствор N,O-диметилгидроксиламина и дихлорметан (2500 мл).

Затем через капельную воронку медленно загружали полученное выше темное масло (400 мл), поддерживая температуру реакционной смеси -10-0°C. Добавление приводило к небольшому выделению тепла, и после добавления получали коричневую смесь. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 20 мин, а затем нагревали до 20-25°C. Расположенный на дне органический слой собирали, а расположенный сверху водный слой экстрагировали дихлорметаном (400 мл). Объединенные органические слои промывали 15% раствором хлорида натрия (1200 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного продукта (2') в виде темного масла (261,9 г, 97 мас.%, выход 76%, 3 мас.% толуола согласно ¹H-ЯМР, содержание воды по методу Карла Фишера 0,04 мас.%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,48 (с, 1H); 6,71 (с, 1H); 3,78 (с, 3H); 3,38 (с, 3H).

ii) Алкилирование соединения (2') и этилпропиолята с получением (E)-этил-4-(изоксазол-3-ил)-2-(метокси(метил)амино)-4-оксобут-2-еноата (3').

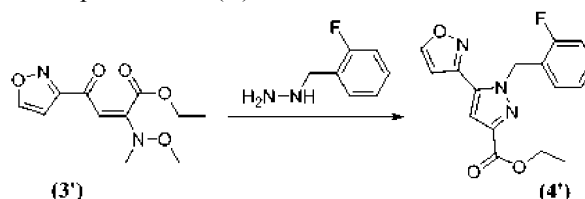


Промежуточный продукт (2') (72,2 г, 96 мас.%, 444 ммоль, 1,0 экв.), этилпропиолят (65,7 г, 670 ммоль, 1,5 экв.) и безводный THF (650 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Раствор охлаждали до -65(-55)°C. Затем через капельную воронку медленно загружали натрия бис(триметилсилил)амид в THF (1 М, 650 мл, 650 ммоль, 1,46 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси -65(-55)°C. После завершения добавления смесь перемешивали при температуре ниже -55°C в течение 10 мин. Затем для гашения реакционной смеси загружали 1 н. HCl (650 мл, 650 ммоль, 1,46 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси ниже -20°C, после чего немедленно добавляли этилацетат (1500 мл) и воду (650 мл). Расположенный сверху этилацетатный слой собирали, а расположенный на дне водный слой экстрагировали этилацетатом (800 мл). Объединенные органические слои промывали 10% лимонной кислотой (1000 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (650 мл). Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления с получением темного масла.

Темное масло растворяли в растворе дихлорметана/этилацетата/гептана (150/100/100 мл). Раствор наносили на слой силикагеля (410 г) и элюировали слой силикагеля этилацетатом/гептаном (1/1 об./об.). Фильтрат (~3000 мл) собирали, а затем концентрировали в условиях пониженного давления до объема 150 мл с получением взвеси после отстаивания. Затем к взвеси добавляли гептан (200 мл) и концентрировали взвесь в условиях пониженного давления до объема 150 мл. Полученную взвесь фильтровали и промывали осадок на фильтре гептаном (150 мл). Затем осадок на фильтре сушили на воздухе в течение ночи с получением промежуточного продукта (3') в виде коричневого твердого вещества (63,4 г, выход 56%, чистота >99% согласно HPLC).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,42 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,76 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,18 (с, 1H); 4,47 (кв, J=7,07 Гц, 2H); 3,75 (с, 3H); 3,21 (с, 3H); 1,41 (т, J=7,17 Гц, 3H).

iii) Циклизация соединения 3'- и 2-фторбензилгидразина с получением этил-1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (4').

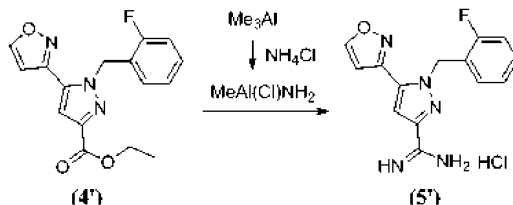


Промежуточный продукт (3') (72,9 г, 287 ммоль, 1,0 экв.) и абсолютный этанол (730 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 0-5°C. Затем к смеси загружали 2-фторбензилгидразин (48,2 г, 344 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч, а затем нагревали до 20-25°C и перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Согласно HPLC реакция завершилась. К реакционной смеси в течение 1 мин загружали

концентрированную HCl (33,9 г, 37 мас.%, 344 ммоль, 1,2 экв.), и температура в образце повышалась с 20 до 38°C. Получали взвесь. Смесь охлаждали до 0-10°C в течение 1 ч и перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч. Полученную взвесь фильтровали, и промывали осадок на фильтре этанолом (200 мл). Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при 30-40°C в течение 16 ч с получением промежуточного продукта (4') в виде не совсем белого твердого вещества (81,3 г, выход 90%, чистота >99% согласно HPLC).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,47 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,15-7,26 (м, 2H); 6,94-7,08 (м, 2H); 6,77-6,87 (м, 1H); 6,55 (д, J=1,68 Гц, 1H); 5,95 (с, 2H); 4,43 (кв, J=7,02 Гц, 2H); 1,41 (т, J=7,17 Гц, 3H).

iv) Аминирование соединения (4') с получением 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксимидамида гидрохлорида (5'B).

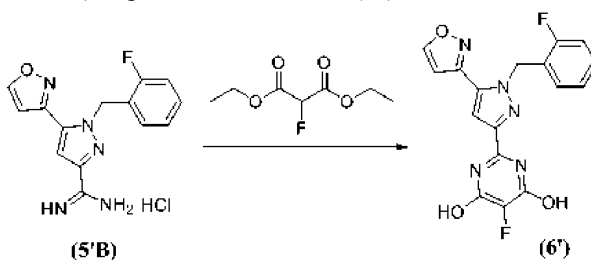


Безводный хлорид аммония (267 г, 4991 ммоль, 5,0 экв.) и толуол (5400 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Через капельную воронку медленно загружали триметилалюминий в толуоле (2 М, 2400 мл, 4800 ммоль, 4,8 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси при 20-40°C. (Примечание: в процессе добавления наблюдается выделение газообразного метана.) Затем смесь нагревали до 75-80°C в течение 30 мин и получали прозрачный белый раствор. Промежуточный продукт (4') (315 г, 999 ммоль, 1,0 экв.) загружали в реакционную смесь четырьмя равными порциями в течение 1 ч при 75-90°C. Реакционную смесь перемешивали при 80-90°C в течение 30 мин, а затем нагревали до 100-110°C и перемешивали при 100-110°C в течение 3 ч. Согласно HPLC реакция завершалась. Реакционную смесь охлаждали до 10-20°C и через капельную воронку медленно загружали метанол (461 г, 14,4 моль, 14,4 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси 10-40°C. (Примечание: гашение с большим выделением тепла и большим количеством выделившегося газа.) Получали плотную взвесь. Затем через капельную воронку медленно загружали 3 н. HCl (6400 мл, 3 N, 19,2 моль, 19,2 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси при 20-45°C. Смесь нагревали до 80-85°C и перемешивали при 80-85°C в течение 10 мин с получением прозрачной двухфазной смеси. Смесь охлаждали до 0-5°C в течение 3 ч и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Полученную взвесь фильтровали, и промывали осадок на фильтре водой (3000 мл). Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при 40-50°C в течение 24 ч с получением промежуточного продукта (5'B) в виде не совсем белого твердого вещества (292 г, выход 91%, чистота >99% согласно HPLC).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,52 (с, 2H); 9,33 (с, 2H); 9,18 (д, J=1,53 Гц, 1H); 7,88 (с, 1H); 7,29-7,38 (м, 1H); 7,19-7,25 (м, 1H); 7,10-7,16 (м, 1H); 7,03 (д, J=1,53 Гц, 1H); 6,92-6,98 (м, 1H); 5,91 (с, 2H).

Т. пл.: 180-185°C.

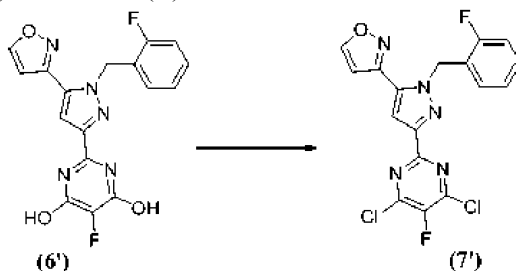
v) Циклизация соединения (5'B) и диэтилформалоната с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил) пиримидин-4,6-диола (6').



Промежуточный продукт (5'B) (224,6 г, 698 ммоль, 1,0 экв.), метанол (2250 мл) и диэтилформалонат (187 г, 1050 ммоль, 1,5 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Затем через капельную воронку загружали раствор метокси натрия в метаноле (567 г, 30 мас.%, 314 9 ммоль, 4,5 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси 20-35°C. Смесь перемешивали при 20-35°C в течение 30 мин и получали светлую суспензию. Согласно HPLC реакция завершалась. Через капельную воронку в течение 1 ч загружали раствор 1,5 н. HCl (2300 мл, 3450 ммоль, 4,9 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси 20-30°C. Получали белую суспензию. Значение pH реакционной смеси составляло ~1 согласно тесту на pH-бумаге. Взвесь перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин. Полученную взвесь фильтровали, и промывали осадок на фильтре заранее смешанным раствором метанола и воды (500/500 мл), а затем водой (1000 мл). Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при 50-60°C в течение 16 ч с получением промежуточного продукта (6') в виде не совсем белого твердого вещества (264 г, выход 97%, чистота >99% согласно HPLC).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,82 (ушир. с, 1H); 12,31 (ушир. с, 1H); 9,14 (д, $J=1,53$ Гц, 1H); 7,55 (с, 1H); 7,31-7,37 (м, 1H); 7,18-7,25 (м, 1H); 7,10-7,15 (м, 2H); 6,97-7,02 (т, $J=7,55$ Гц, 1H); 5,88 (с, 2H).

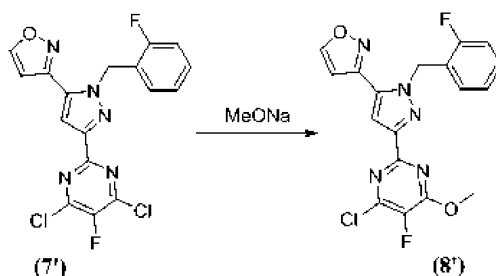
vi) Хлорирование соединения (6') с получением 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил) изоксазола (7').



Промежуточный продукт (6') (264 г, 711 ммоль, 1,0 экв.), ацетонитрил (4000 мл) и N,N-диметиланилин (138 г, 1137 ммоль, 1,6 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Взвесь нагревали до 70-80°C. Затем через капельную воронку в течение 1 ч загружали фосфора оксихлорид (655 г, 4270 ммоль, 6,0 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси 70-80°C. Смесь перемешивали при 75-80°C в течение 22 ч и получали коричневый раствор. Согласно HPLC реакция завершалась. Затем смесь охлаждали до 0-5°C, и при 25°C в осадок выпадало твердое вещество в виде хлопка. Через капельную воронку медленно загружали воду (3000 мл), поддерживая температуру реакционной смеси при 0-10°C. Взвесь перемешивали при 0-10°C в течение 30 мин. Полученную взвесь фильтровали и промывали осадок на фильтре заранее смешанным раствором ацетонитрила и воды (500/500 мл). Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного продукта (7') в виде не совсем белого твердого вещества (283 г, выход 98%, чистота >99% согласно HPLC).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,48 (д, $J=1,68$ Гц, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,19-7,25 (м, 1H); 6,96-7,08 (м, 2H); 6,81 6,88 (м, 1H); 6,60 (д, $J=1,68$ Гц, 1H); 6,03 (с, 2H).

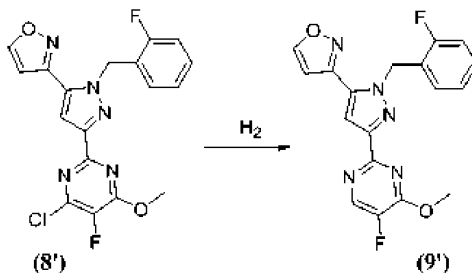
vii) Замещение соединения (7') метоксидом с получением 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метокси-2-пиридинил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил) изоксазола (8').



Метанол (3400 мл) и метоксид натрия в метаноле (154 мл, 5,4 М, 832 ммоль, 1,2 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 23-27°C. В смесь малыми порциями (5-10 г каждая порция) в течение 40 мин загружали промежуточный продукт (7') (283 г, 693 ммоль, 1,0 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси 23-27°C. Взвесь перемешивали при 23-27°C в течение 30 мин. Согласно HPLC реакция завершалась. Полученную взвесь фильтровали и промывали осадок на фильтре метанолом (850 мл), а затем водой (850 мл). Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного продукта (8') в виде не совсем белого твердого вещества (277 г, выход 99%, чистота 97% согласно HPLC).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,47 (д, $J=1,83$ Гц, 1H); 7,38 (с, 1H); 7,18-7,25 (м, 1H); 7,01-7,08 (м, 1H); 6,94-7,00 (м, 1H); 6,81-6,88 (м, 1H); 6,60 (д, $J=1,68$ Гц, 1H); 6,00 (с, 2H), 4,21 (с, 3H).

viii) Гидрирование соединения (8') с получением 3-(3-(5-фтор-4-метокси-2-пиридинил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил) изоксазола (9').

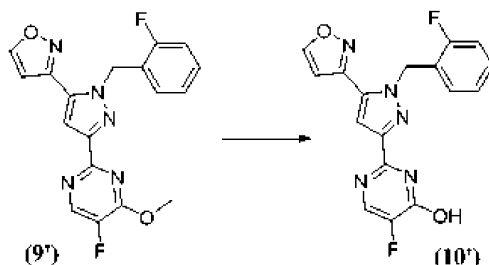


Промежуточный продукт (8') (226 г, 560 ммоль, 1,0 экв.), палладий (10% на активированном угле,

номинально влажность 50%, 22,6 г), тетрагидрофуран (3400 мл) и триэтиламин (91 г, 897 ммоль, 1,6 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь барботировали азотом через тефлоновые трубки в течение 10 мин при 20-30°C. Затем смесь нагревали до 40-50°C, и барботировали реакционную смесь водородом через тефлоновые трубки в течение 6 ч, поддерживая температуру реакционной смеси 40-50°C. Согласно HPLC реакция завершалась. Затем реакционную смесь барботировали азотом через тефлоновые трубки в течение 10 мин при 40-50°C. Реакционную смесь фильтровали горячей через НуроSupercel™ и промывали осадок на фильтре тетрагидрофураном (2000 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления до объема ~1300 мл с получением взвеси. Затем в условиях пониженного давления тетрагидрофуран заменяли метанолом при постоянном добавлении метанола (3000 мл). Конечный объем после замены растворителя составил 1300 мл. Полученную взвесь фильтровали и промывали осадок на фильтре метанолом (500 мл). Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при 20-25°C в течение 16 ч с получением промежуточного продукта (9') в виде белого твердого вещества (192 г, выход 93%, чистота 98% согласно HPLC).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,47 (д, J=1,68 Гц, 1H); 8,41 (д, J=2,59 Гц, 1H); 7,36 (с, 1H); 7,17-7,24 (м, 1H); 6,95-7,07 (м, 2H); 6,83-6,90 (м, 1H); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1H); 5,99 (с, 2H); 4,19 (с, 3H).

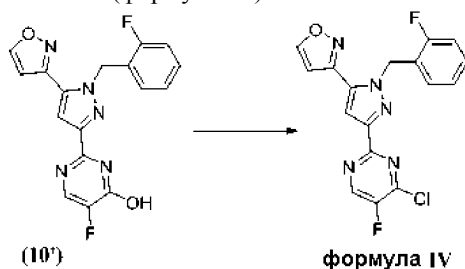
ix) Деметилирование соединения (9') с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ола (10').



Промежуточный продукт (9') (230 г, 623 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (3450 мл) и конц. HCl (307 г, 37 мас.%, 3117 ммоль, 5,0 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь нагревали до 60-65°C и получали раствор. Смесь затем перемешивали при 60-65°C в течение 17 ч и получали взвесь. Согласно HPLC реакция завершалась. Взвесь охлаждали до 20-25°C в течение 2 ч и перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин. Полученную взвесь фильтровали, и промывали осадок на фильтре метанолом (1000 мл). Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при 35-45°C в течение 16 ч с получением промежуточного продукта (10') в виде белого твердого вещества (214 г, выход 97%, чистота >99% согласно HPLC).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,90-13,61 (ушир. с, 1H); 9,11 (д, J=1,68 Гц, 1H); 8,16 (с, 1H); 7,64 (с, 1H); 7,29-7,42 (м, 1H); 7,17-7,28 (м, 2H); 7,08-7,15 (м, 1H); 6,97 (с, 1H); 5,91 (с, 3H).

х) Хлорирование соединения (10') с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (формула IV).

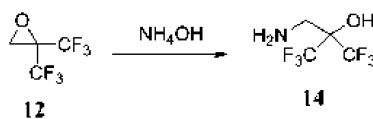


Промежуточный продукт (10') (214 г, 602 ммоль, 1,0 экв.), ацетонитрил (3000 мл) и N,N-диметиланилин (109 г, 899 ммоль, 1,5 экв.) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Взвесь нагревали до 70-80°C. Затем через капельную воронку в течение 30 мин загружали фосфора оксихлорид (276 г, 1802 ммоль, 3,0 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси 70-80°C. Смесь перемешивали при 75-80°C в течение 2 ч и получали зеленый раствор. Согласно HPLC реакция завершалась. Затем смесь охлаждали до 0-5°C. Через капельную воронку медленно загружали воду (1500 мл), поддерживая температуру реакционной смеси 0-10°C. Взвесь перемешивали при 0-10°C в течение 30 мин. Полученную взвесь фильтровали и промывали осадок на фильтре заранее смешанным раствором ацетонитрила и воды (500/500 мл) и водой (500 мл). Осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при 30-40°C в течение 16 ч с получением промежуточного продукта формулы IV в виде не совсем белого/розоватого твердого вещества (214 г, выход 95%, чистота >99% согласно HPLC).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,65 (с, 1H); 8,48 (д, J=1,68 Гц, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,21-7,25 (м, 1H);

6,97-7,06 (м, 2H); 6,83-6,87 (м, 1H); 6,61 (д, J=1,68 Гц, 1H); 6,03 (с, 2H).

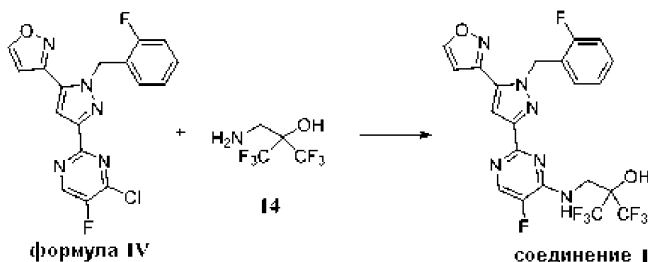
а) Аминирование соединения 12 с получением 2-(аминометил)-1,1,1,3,3, 3-гексафторпропан-2-ола (14).



Гидроксид аммония (29% (в виде раствора NH_3 в воде), 354 мл, 5435 ммоль, 9,7 экв.) и метил-трет-бутиловый эфир (354 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. (Примечание: температуру обратного холодильника устанавливали на -20°C для минимизации испарения гидроксида аммония.) Через капельную воронку в течение 40 мин загружали 2,2-бис(трифторметил)оксиран ((12), 101 г, 561 ммоль, 1,0 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси при $20-26^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при $20-26^\circ\text{C}$ в течение 3 ч после добавления. Смесь оставляли для разделения и экстрагировали расположенный на дне водный слой метил-трет-бутиловым эфиром (2×354 мл). Объединенные органические слои концентрировали в условиях пониженного давления до объема 303 мл. Добавляли метил-трет-бутиловый эфир (354 мл) и концентрировали смесь в условиях пониженного давления до объема 303 мл. Добавляли гептан (303 мл) и концентрировали смесь в условиях пониженного давления до объема 303 мл. Взвесь фильтровали и промывали осадок на фильтре гептаном (100 мл). Твердое вещество сушили в колпачке при $20-25^\circ\text{C}$ в течение 2 ч до постоянной массы с получением промежуточного продукта (14) в виде белого твердого вещества (79,5 г, выход 71%).

^1H -ЯМР (500 МГц, MeOD) δ м.д. 3,09 (с, 2H).

б) Сочетание соединения формулы IV и соединения 14 с получением 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пирозол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ола (соединение I).



Соединение формулы IV (133 г, 356 ммоль, 1,0 экв.), промежуточный продукт (14) в диметилсульфоксиде (352 г, 60 мас.%, 1071 ммоль, 3,0 экв.) и диметилсульфоксид (1200 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, оснащенный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до $125-130^\circ\text{C}$ и перемешивали при $125-130^\circ\text{C}$ в течение 4 ч. Согласно HPLC реакция завершалась. Затем смесь охлаждали до $20-25^\circ\text{C}$. Затем в реакционную смесь загружали метил-трет-бутиловый (3800 мл) и воду (2600 мл). Органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия (1000 мл) и 1 н. раствор HCl (1000 мл), а затем концентрировали в условиях пониженного давления до объема 1500 мл. Органический раствор наносили на слой силикагеля (800 г) и элюировали его метил-трет-бутиловым эфиром. Прозрачные фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления до объема 2000 мл. Раствор в МТВЕ нагревали до $45-55^\circ\text{C}$ и через капельную воронку в течение 30 мин загружали гептан (2000 мл), поддерживая температуру реакционной смеси $45-55^\circ\text{C}$ с получением взвеси. Взвесь охлаждали до $20-25^\circ\text{C}$ и перемешивали при $20-25^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. Полученную взвесь фильтровали и промывали осадок на фильтре заранее смешанным раствором МТВЕ и гептана (400/600 мл). Затем осадок на фильтре сушили в условиях вакуума при $45-55^\circ\text{C}$ в течение 5 ч с получением соединения I в виде не совсем белого твердого вещества (130 г, выход 68%, чистота $>99\%$ согласно HPLC).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 9,11 (д, J=1,96 Гц, 1H); 8,66 (с, 1H); 8,37 (д, J=3,13 Гц, 1H); 8,11 (т, J=5,87 Гц, 1H); 7,48 (с, 1H); 7,30-7,37 (м, 1H); 7,17-7,24 (м, 1H); 7,21 (д, J=1,7 Гц, 1H); 7,06-7,13 (м, 1H); 7,00-7,06 (м, 1H); 5,87 (с, 2H); 4,11 (д, J=5,87 Гц, 2H).

Пример 2. Сушка распылением соединения I отдельно и с полимерами в виде высушенных распылением дисперсий и физическая стабильность указанных порошков.

Использованные вещества.

Целлюлозы ацетат фталат (CAP) производства Fluka; HPMCAS-MG (HPMCAS-M) производства Shin Etsu; соединение I.

Методика.

Соединение I (10 г) взвешивали в бутылках Ругех емкостью 250 мл. Затем добавляли 100 мл тетрагидрофурана (THF) и перемешивали смесь до полного растворения соединения I. Этот раствор использо-

вали для получения высушенной распылением дисперсии беспримесного соединения I.

Соединение I (5 г) помещали в каждую из трех бутылей Ругех емкостью 250 мл. Затем добавляли 5 г каждого из полимеров, причем каждый полимер добавляли в различные бутылки Ругех. Затем в каждую бутылку добавляли 100 мл THF и перемешивали содержимое до растворения.

Каждый из полученных выше растворов сушили распылением в следующих условиях.

Температура на входе: 100°C; температура на выходе: ~35-40°C исходя из температуры на входе; аспиратор: 100%; насос: 35%; использовали высокопроизводительный циклон.

Высушенный распылением продукт, полученный для каждой партии, затем собирали и анализировали методом XRPD. Анализировали три высушенных распылением твердых дисперсий соединения I.

Дисперсия 1: высушенное распылением беспримесное соединение I.

Дисперсия 2: высушенная распылением дисперсия соединения I:CAP (50:50).

Дисперсия 4: высушенная распылением дисперсия соединения I:HPMCAS-M (50:50).

Для анализа дисперсий использовали следующий метод XRPD: сканируемый 2 θ 5-45°, размер шага 0,02°, 1 с/шаг на малофононом держателе.

После того как высушенные распылением твердые дисперсии были изначально проанализированы методом XRPD, их помещали во флаконы в климатические камеры, и снова анализировали методом XRPD спустя 1 месяц. Использовали две различные климатические камеры с 25°C и относительной влажностью (отн. влажн.) 60% (климатическая камера 1) и с 40°C/75% отн. влажн. (климатическая камера 2). Контейнеры не герметизировали и не использовали осушитель.

Анализ методом XRPD для высушенного распылением беспримесного соединения I в чистом виде проводили непосредственно после получения (2 ч) и обнаруживали несколько кристаллических пиков, что указывает на то, что беспримесная аморфная форма соединения I была нестабильна.

Анализ методом XRPD для дисперсий с полимерами проводили спустя 1 месяц инкубации в условиях теста на стабильности и не обнаруживали кристаллических пиков, что указывает на то, что указанные дисперсии были стабильны по меньшей мере в течение 1 месяца в заданных условиях.

Высушенные распылением дисперсии соединения I с целлюлозы ацетата фталатом (CAP) и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинатом (HPMCAS-M) были стабильны спустя 1 месяц, как было измерено методом XRPD при 25°C/60% отн. влажн. (климатическая камера 1) и 40°C/75% отн. влажн. (климатическая камера 2).

XRPD дифрактограммы для каждой из дисперсий представлены на фиг. 1, 2 и 3. На фиг. 1 представлены результаты XRPD для кристаллического соединения I (темная линия) и высушенного распылением беспримесного соединения I (светлая линия) спустя 2 ч после получения. На фиг. 2 представлены результаты XRPD для твердой дисперсии аморфного соединения I с CAP (50:50) в начальный момент времени и спустя 1 месяц в климатической камере 1 или климатической камере 2, негерметизированной и без осушителя. Кривые XRPD в следующем порядке, сверху вниз на левой части графика, являются следующими: соединение I; соединение I: CAP (50:50) в начальный момент времени; соединение I:CAP (50:50) спустя 1 месяц в климатической камере 1; и соединение I:CAP (50:50) спустя 1 месяц в климатической камере 2. На фиг. 3 представлены результаты XRPD для твердой дисперсии аморфного соединения I с HPMCAS-M (50:50) в начальный момент времени и спустя 1 месяц в климатической камере 1 или климатической камере 2, негерметизированной и без осушителя. Кривые XRPD в следующем порядке, сверху вниз на левой части графика, являются следующими: соединение I; соединение I:HPMCAS-M (50:50) в начальный момент времени; соединение I:HPMCAS-M (50:50) спустя 1 месяц в климатической камере 1; и соединение I:HPMCAS-M (50:50) спустя 1 месяц в климатической камере 2.

Пример 3. Стабильность высушенной распылением дисперсии, полученной в примере 2.

В примере 2 дисперсии с целлюлозы ацетата фталатом (CAP) и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинатом (HPMCAS-M) (дисперсии 2 и 4, соответственно) были получены, размещены для теста на стабильность и проанализированы на физическую стабильность спустя 1 месяц. В этом исследовании, оценка стабильности была продолжена.

Для обеих дисперсий, которые были размещены для теста на стабильность, если указанные дисперсии хранили в контейнерах, которые не были защищены от влаги (т.е. не были герметизированы и не хранились с осушителем), то после 4 месяцев при 40°C/75% отн. влажн. (климатическая камера 2) обнаруживалась, по меньшей мере, небольшая рекристаллизация. Согласно данным микроскопии оказалось, что в дисперсии с CAP обнаруживается наименьшая рекристаллизация.

Материалы.

Дисперсию 2 и дисперсию 4, полученные в примере 2, анализировали при помощи трех различных методик: XRPD, DSC и микроскопии.

Методика.

Для XRPD-анализа использовали условия, ранее описанные в примере 2.

Метод проведения DSC: модулированная DSC (mDSC); тигель: герметично закрытый тигель с микропроколом; уравнивание при 0,00°C; модулирование $\pm 1,00^\circ\text{C}$ каждые 60 с; изотерма в течение 5,00 мин; скорость изменения температуры 1,50°C/мин до 200,00°C.

Метод проведения микроскопии: проводили на 20× линзе объектива в неполяризованном свете. Изображения получали для каждой дисперсии в каждом условии теста на стабильность (климатическая камера 1 и климатическая камера 2).

Результаты.

После 4 месяцев для дисперсий с CAP (дисперсия 2) или HPMCAS-M (дисперсия 4) четкие пики кристаллизации не смогли быть идентифицированы методом XRPD. Результаты представлены на фиг. 5 (твердая дисперсия 2, полученная в примере 2) и на фиг. 6 (твердая дисперсия 4, полученная в примере 2).

Методом mDSC обнаруживали следующее.

Дисперсия 2: после 4 месяцев в климатической камере 1 значение T_g составляло 91°C; после 4 месяцев в климатической камере 2 экзотермический пик присутствовал приблизительно при 100°C, указывая на возможную рекристаллизацию соединения I в условиях климатической камеры 2.

Дисперсия 4: после 4 месяцев в 25°C/60% отн. влажн. значение T_g составляло 72°C; после 4 месяцев в 40°C/75% отн. влажн. экзотермический пик присутствовал приблизительно при 100°C, указывая на возможную рекристаллизацию соединения I в условиях климатической камеры 2.

Методом микроскопии обнаруживали следующее.

Дисперсия 2: при любых условиях теста на стабильность спустя 4 месяца морфологических изменений не наблюдали.

Дисперсия 4: после хранения при 25°C/60% отн. влажн. морфологических изменений не наблюдали; после хранения при 40°C/75% отн. влажн. заметно формирование нескольких небольших игл/стержней (кристаллическая морфология соединения I), указывая на происходящую рекристаллизацию.

Пример 4. Сушка распылением соединения I с дополнительными полимерами.

Получали высушенные распылением дисперсии аморфного соединения I с соотношением соединения I:полимер (50:50) в примере 2 и оценивали их стабильность спустя 1 месяц в примере 2 с спустя 4 месяца в примере 3. В этом примере получали дисперсии с теми же полимерами с соотношением соединения I:полимер (25:75). Кроме того, получали высушенные распылением твердые дисперсии аморфного соединения I с соотношением соединения I:полимер (25:75) с тремя дополнительными полимерами: гидроксипропилметилцеллюлозы фталатом (HPMCP), PVP K29/32 (поливинилпирролидоновым полимером) и Plasdane S630 (сополимером поливинилпирролидона и поливинилацетата).

Полученные твердые дисперсии анализировали методом XRPD на стабильность в разные моменты времени, после того как помещали в условия климатической камеры 1 и климатической камеры 2.

Материалы.

Соединение I; целлюлозы ацетата фталат (CAP) производства Fluka; гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMCAS-M, MG Grade) производства Shin Etsu; гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP, HP-50 Grade) производства Shin Etsu; гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), Methocel E5 Premium LV, производства Dow; гидроксипропилцеллюлоза (HPC, LH-21 Grade) производства Shin Etsu; Eudragit L100-55 производства Evonik; поливинилпирролидон (PVP), Plasdane K29/32 производства Ashland; сополимер поливинилпирролидона и поливинилацетата (Plasdane), Plasdane S630, производства Ashland; осушитель Sorb-IT.

Методика.

Поскольку CAP и HPMCAS-M были ранее использованы для сушки распылением соединения I из тетрагидрофурана (THF), растворимость указанных полимеров в растворителе была уже известна. В сцинтилляционные флаконы емкостью 20 мл добавляли приблизительно 1 г HPMCP, HPMC, HPC, Eudragit, PVP и Plasdane. В каждый флакон добавляли 10 мл THF, флаконы перемешивали на вортексе и обрабатывали ультразвуком в течение 1 ч, для того чтобы определить являются ли указанные полимеры растворимыми. HPMCP, PVP и Plasdane были растворимыми в указанной концентрации и были выбраны для сушки распылением с соединением I.

Для получения дисперсий 50:50, 5 г соединения I и 5 г полимера взвешивали в бутылках Рутех емкостью 250 мл. Затем добавляли 100 мл THF и перемешивали смеси до полного растворения.

Для получения дисперсий 25:75, 5 г соединения I и 15 г полимера взвешивали в бутылках Рутех емкостью 250 мл. Затем добавляли 100 мл THF и перемешивали до полного растворения.

Каждый из растворов сушили распылением в условиях, описанных в примере 2.

Получали следующие высушенные распылением твердые дисперсии аморфного соединения I.

Дисперсия 5: соединение I:CAP 50:50.

Дисперсия 6: соединение I:CAP 25:75.

Дисперсия 9: соединение I:HPMCAS-M 50:50.

Дисперсия 10: соединение I:HPMCAS-M 25:75.

Дисперсия 11: соединение I:HPMCP 25:75.

Дисперсия 12: соединение I:PVP 25:75.

Дисперсия 13: соединение I:Plasdane 25:75.

Высушенную распылением дисперсию, полученную для каждой партии, собирали и анализировали методом XRPD в течение максимум 5 суток после получения, используя тот же способ, что и описанный в примере 2 и примере 3. Дисперсии помещали в климатические камеры спустя 4 суток после

XRPD-анализа.

Спустя 19 суток после помещения в климатические камеры дисперсии добавляли в 30 см³ бутылки из HDPE и герметизировали бутылки. Эти образцы помещали в условия климатической камеры 1 и климатической камеры 2.

Спустя 31 сутки после помещения в климатические камеры, дисперсии добавляли в 30 см³ бутылки из HDPE, содержащие 1 г осушителя (SorbIT), и герметизировали бутылки. Эти образцы помещали в условия климатической камеры 1 и климатической камеры 2 для последующего анализа.

Данные начального XRPD-анализа для описанных выше дисперсий сравнивали с данными предыдущего анализа беспримесного соединения I и не обнаруживали каких-либо кристаллических пиков, что указывает на то, что в начальный момент времени все дисперсии были аморфными (фиг. 4).

Пример 5. Сушка распылением дисперсий аморфного соединения I с несколькими полимерами в соотношении 25:75 в крупном масштабе.

Материалы.

Соединение I; целлюлозы ацетата фталат (CAP) производства Eastman; поливинилпирролидона поливинилацетат (Plasdone S630) производства Ashland; гидроксипропилметил-целлюлозы ацетата сукцинат (HPMCAS-M), AquaSolve производства Ashland.

Методика.

Для каждой дисперсии, 22 г соединения I взвешивали в бутылках Рутех емкостью 1 л. Затем добавляли 66 г полимера, а затем 880 мл тетрагидрофурана (THF) и перемешивали смеси до полного растворения всех твердых веществ.

Каждый из растворов сушили распылением в следующих условиях: температура на входе 100°C; температура на выходе ~40-45°C исходя из температуры на входе; аспиратор 100%; насос 35%; использовали стандартный циклон и сосуд для сбора.

Высушенную распылением дисперсию аморфного соединения I, полученную для каждой партии, собирали и анализировали методом XRPD.

Дисперсия 14: соединение I:CAP 25:75.

Дисперсия 15: соединение I:Plasdone S630 25:75.

Дисперсия 16: соединение I:HPMCAS-M 25:75.

Высушенные распылением дисперсии аморфного соединения I, полученные выше, дополнительно сушили в вакуумной печи при давлении 10-15 д. рт.ст. при 40°C в течение 4 ночей до тех пор, пока значения LOD (потери при сушке) не становились достаточно низкими (см. значения ниже).

Дисперсии анализировали методами XRPD, mDSC и микроскопии. Для XRPD и микроскопии использовали те же условия, что и описанные в примере 3.

Для mDSC использовали слегка модифицированные условия, представленные ниже.

Модулированная DSC; герметично закрытый тигель с микропроколом; уравнивание при 0,00°C; модулирование $\pm 1,00^\circ\text{C}$ каждые 60 с; изотерма в течение 5,00 мин; скорость изменения температуры 1,50°C/мин до 240,00°C.

Образцы дисперсий помещали в 30 см³ бутылки из HDPE, содержащие и не содержащие 1 г осушителя, и помещали в климатическую камеру 1 и климатическую камеру 2.

Результаты анализа для дисперсий в начальный момент времени.

Дисперсия 14: LOD равна 1,66%, T_g равна 129°C, аморфная согласно XRPD, сферические частицы без каких-либо признаков кристаллизации.

Дисперсия 15: LOD равна 1,40%, T_g равна 101°C, аморфная согласно XRPD, сферические частицы без каких-либо признаков кристаллизации.

Дисперсия 16: LOD равна 1,05%, T_g равна 91°C, аморфная согласно XRPD, сферические частицы без каких-либо признаков кристаллизации.

Результаты XRPD-анализа для дисперсий 14, 15 и 16 после получения представлены на фиг. 7.

Пример 6. Стабильность высушенных распылением дисперсий аморфного соединения I в различных условиях и с использованием различных полимеров.

Целый ряд дисперсий, ранее полученных, как описано в примерах 2, 4 и 5, и выдержанных в климатической камере 2 (40°C/75%) в течение различных интервалов времени, анализировали методами XRPD, mDSC и микроскопии, и результаты резюмированы ниже в табл. 1.

Таблица 1

Стабильность дисперсий, полученных в примерах 2, 4 и 5

Дисперсия	Полимер	Соединение I:полимер	Условия хранения	Начальная Tg согласно DSC	Момент обнаружения кристаллизации (мес)	Способ обнаружения
Дисперсия 2	САР	50:50	40°C/75% отн. влажн.; открытые	NA	6	Микроскопия
Дисперсия 4	НРМСАС	50:50	40°C/75% отн. влажн.; открытые	NA	3	Микроскопия
Дисперсия 5	САР	50:50	40°C/75% отн. влажн.; открытые	78	2	Микроскопия
Дисперсия 6	САР	25:75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	99	6	DSC
Дисперсия 9	НРМСАС	50:50	40°C/75% отн. влажн.; открытые	73	6	DSC
Дисперсия 10	НРМСАС	25:75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	93	Не обнаруживал и после 6 месяцев	NA

Дисперсия 11	HPMCP	25:75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	85	Не обнаруживал и после 6 месяцев	NA
Дисперсия 12	PVP K29/32	25:75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	NA	Не обнаруживал и после 6 месяцев	NA
Дисперсия 13	Plasdon e S630	25:75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	90	Не обнаруживал и после 6 месяцев	NA
Дисперсия 14	CAP	25:75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	129	6	Микроскоп ия
Дисперсия 16	HPMCAS	25:75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	91	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA

Пример 7. Высушенные распылением дисперсии соединения I с полимером HPMCAS-H.

В предыдущих примерах получали дисперсии соединения I с HPMCAS-M (средние значения pH). В этом примере получали дисперсии с HPMCAS-H (высокие значения pH, другой сорт того же самого полимера).

В бутылки Ругех емкостью 1 л взвешивали 22 г соединения I, а затем добавляли 66 г полимера. Добавляли 880 мл тетрагидрофурана (THF) и перемешивали до полного растворения всех твердых веществ. Это занимало несколько часов.

Раствор сушили распылением в следующих условиях: температура на входе: 100°C; температура на выходе: ~40-45°C исходя из температуры на входе; аспиратор: 100%; насос: 35%; использовали стандартный циклон и сосуд для сбора.

Согласно описанному выше протоколу получали новую дисперсию.

Дисперсия 17: высушенная распылением дисперсия соединения I:HPMCAS-H (25:75).

Эту дисперсию дополнительно сушили в вакуумной печи при 10-15 д. рт.ст. при 40°C в течение четырех ночей до тех пор, пока значение until the LOD не становилось достаточно низким. Дисперсию анализировали методами XRPD, mDSC и микроскопии в начальный момент времени. Использовали следующие условия: метод XRPD: сканируемый 2 θ 5-45°, размер шага 0,02°, 1 с/шаг на малофоновом держателе; метод DSC: модулированная DSC; тигель: герметично закрытый тигель с микропроколом; уравновешивание при 0,00°C; модулирование $\pm 1,00^\circ\text{C}$ каждые 60 с; изотерма в течение 5,00 мин; скорость изменения температуры 1,50°C/мин до 200,00°C; метод микроскопии: изображения получали в 20 $\times$ линзе объектива в неполяризованном свете.

Характеристики в начальный момент времени: LOD равна 1,05%, T_g равна 91°C, аморфная согласно XRPD, сферические частицы без каких-либо признаков кристаллизации.

Пример 8А. Высушенные распылением дисперсии соединения I с полимером HPMCAS-M в различных соотношениях для оценки стабильности.

Ранее получали высушенные распылением дисперсии соединения I с соотношениями соединения I:HPMCAS-M 25:75 и 50:50 (дисперсии 10, и 4 и 9). Было обнаружено, что дисперсии с соотношением 25:75 обладают большей стабильностью. В этом исследовании с использованием HPMCAS-M получали дисперсии с различными соотношениями и помещали их в условия тестирования стабильности в климатической камере 1 и в климатической камере 2. Кроме того, получали дополнительные дисперсии с соотношением 25:75 для применения в последующих экспериментах по таблетированию.

Материалы.

Соединение I; гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (HPMCAS-M, MG Grade) производства Shin Etsu.

Методика. Получение высушенных распылением дисперсий.

Для каждой из дисперсий, в бутылках Ругех емкостью 250 мл или в бутылках Ругех емкостью 2 л

взвешивали соединение I и НРМСАС-М, и добавляли количество метанола, указанное в табл. 2. Растворы перемешивали до полного растворения соединения I и НРМСАС-М.

Таблица 2

Получение дисперсий 18-24

Дисперсия #	Соединение I : НРМСАС-М	Соединение I (г)	НРМСАС-М (г)	Метанол (мл)
Дисперсия 18	10:90	0,99	9,01	100
Дисперсия 19	15:85	1,51	8,49	100
Дисперсия 20	20:80	2,02	7,98	100
Дисперсия 21	30:70	3,02	7,03	100
Дисперсия 22	40:60	4,03	6,03	100
Дисперсия 23	25:75	26,66	79,90	1066
Дисперсия 24	25:75	37,51	112,52	1500

Каждый из растворов сушили распылением в следующих условиях: температура на входе: 100°C; температура на выходе: ~35-45°C исходя из температуры на входе; аспиратор: 100%; насос: 35%; высокоэффективный циклон и сосуд для сбора использовали для дисперсий 18-22; стандартный циклон и сосуд для сбора использовали для дисперсий 23 и 24.

Каждую из дисперсий сушили в вакуумной печи в течение 4 ночей. После получения в партиях измеряли значения LOD и T_g с получением результатов, представленных в табл. 3.

Таблица 3

Результаты DSC для дисперсий 18-24

Дисперсия #	LOD (%)	T _g (°C)
Дисперсия 18	2,13	106
Дисперсия 19	1,44	101
Дисперсия 20	0,56	96
Дисперсия 21	1,95	88
Дисперсия 22	1,79	80
Дисперсия 23	1,49	91
Дисперсия 24	1,97	88

Высушенный распылением продукт из каждой партии собирали и анализировали методом XRPD, DSC и микроскопии с использованием следующих методов.

Метод XRPD: сканируемый 2 θ 5-45°, размер шага 0,02°, 1 с/шаг на малофоновом держателе.

Метод DSC: модулированная DSC; тигель: герметично закрытый тигель с микропроколом; уравнивание при 0,00°C; модулирование $\pm 1,00^\circ\text{C}$ каждые 60 с; изотерма в течение 5,00 мин; скорость изменения температуры 1,50°C/мин до 200,00°C.

Метод микроскопии: изображения получали в 20 $\times$ линзе объектива в неполяризованном свете.

Будучи полученными, образцы дисперсий помещали в бутылки из HDPE (негерметизированные) в климатическую камеру с 40°C/75% отн. влажн. (климатическая камера 2) для оценки стабильности.

Дисперсия	Полимер	Соединение I:полимер	Условия хранения	Начальная Tg согласно DSC	Момент обнаружения кристаллизации (мес)	Способ обнаружения
Дисперсия 18	HPMCAS-M	10: 90	40°C/75% отн. влажн.; открытые	106	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA
Дисперсия 19	HPMCAS-M	15: 85	40°C/75% отн. влажн.; открытые	101	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA
Дисперсия 20	HPMCAS-M	20: 80	40°C/75% отн. влажн.; открытые	96	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA
Дисперсия 21	HPMCAS-M	30: 70	40°C/75% отн. влажн.; открытые	88	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA
Дисперсия 22	HPMCAS-M	40: 60	40°C/75% отн. влажн.; открытые	80	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA
Дисперсия 23	HPMCAS-M	25: 75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	91	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA
Дисперсия 24	HPMCAS-M	25: 75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	88	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA
Дисперсия 25	HPMCAS-M	25: 75	40°C/75% отн. влажн.; открытые	90	Не обнаруживал и после 12 месяцев	NA

Резюмированные значения LOD и T_g представлены выше в табл. 3. Данные XRPD указывают на то, что в начальный момент времени все дисперсии были аморфными, и микроскопия показала присутствие сферических частиц и отсутствие признаков кристаллической формы (иглы/стержни).

Ни для одной из полученных выше дисперсий, после 12 месяцев хранения 40°C/75% отн. влажн. в негерметизированных бутылках признаки кристаллической формы не обнаруживались.

Пример 8В. Получение дисперсии 25.

Общая методика получения дисперсий соединение I:HPMCAS-M (25:75) в крупном масштабе.

В контейнер переносили известную массу метанола. Метанол перемешивали. При перемешивании добавляли соединение I и оставляли растворяться. Продолжали перемешивание, медленно добавляли HPMCAS-M и оставляли растворяться. Общая концентрация твердых вещества составляла 10%, а 90 мас.% раствора составлял метанол. Раствор сушили распылением с использованием подходящей по размеру распылительной сушилки и соответствующей форсунки, используя соответствующую температуру на входе и скорость потока раствора. После завершения сушки распылением, вещество переносили в полочную сушилку или в сушилку с псевдоожиженным слоем и сушили до потери при сушке (LOD) менее 2%.

Особая процедура для дисперсии 25.

В бутылку емкостью 2 л переносили 1500 мл метанола. Метанол перемешивали. При перемешивании

добавляли 37,5 г соединения I и оставляли растворяться. Продолжали перемешивание, медленно добавляли 112,5 г НРМСАС-М и оставляли растворяться. Сушили распылением с использованием распылительной суши Buchi B290 с двухпоточной форсункой в следующих условиях: температура на входе: 100°C; аспиратор: 100%; насос: 35%

Порошок, собранный в сосуд для сбора после циклона в распылительной суши, переносили в печь и сушили в лотке в течение 4 ночей до тех пор, пока не достигали значения потери при сушке (LOD) ниже 2%.

Пример 9. Получение таблеток с дозой 20 мг из дисперсий, полученных в примере 2, с использованием сухого гранулирования путем ударного уплотнения.

Материалы.

Дисперсия 2, полученная в примере 2; дисперсия 4, полученная в примере 2; Avicel DG (МСС, совместно обработанная с безводным дикальцийфосфатом) производства FMC; кросскармелоза натрия (CCS), Ac-Di Sol, производства FMC; стеарат магния производства Fisher.

Методика.

В бутылки из HDPE взвешивали внутригранулярные компоненты смеси за исключением стеарата магния (см. табл. 4 и 5), а затем смешивали на Turbula Shaker в течение 5 мин. Добавляли стеарат магния и смешивали дополнительно в течение 3 мин для каждой дисперсии.

Взвешивали аликвоты приблизительно по 1150 мг полученных выше смесей и таблетировали их с использованием 0,6250" круглого плоского пресса с давлением 1500 фунт/кв. дюйм с получением прочности на сжатие 12 кР.

Прессованную массу перемалывали при 2000 об/мин на конусной мельнице с использованием сита с размером отверстий 0,040".

Исходя из выхода добавляли внегранулярные компоненты за исключением стеарата магния и смешивали в течение 5 мин на Turbula Shaker. Добавляли стеарат магния и смешивали дополнительно в течение 3 мин для каждой дисперсии.

Взвешивали аликвоты по 200 мг каждой смеси (соответствует дозе 20 мг соединения I) и спрессовывали в таблетки с использованием 0,3125" круглого пресса с давлением 1300 фунт/кв. дюйм с получением прочности на сжатие 9-10 кР.

Из дисперсии 2 получали таблетки T2/200/20.

Из дисперсии 4 получали таблетки T4/200/20.

Таблица 4

Получение таблеток T2/200/20		
	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Дисперсия 2	20	
МСС DG	56,5	20
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Таблица 5

Получение таблеток T4/200/20		
	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Дисперсия 4	20	
МСС DG	56,5	20
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Пример 10. Получение таблеток с дозами 40 и 80 мг из дисперсий, полученных в примере 2, с использованием сухого гранулирования путем ударного уплотнения.

Материалы.

Смеси, использованные ранее в примере 9 для получения таблеток из дисперсии 2, использовали снова для получения 400 мг таблеток с дозой 40 и 800 мг таблеток с дозой 80 мг.

Методика.

Пресс: для дозы 40 мг (масса таблетки 400 мг) использовали модифицированный овальный пресс 0,2677"×0,5787"; для дозы 80 мг (масса таблетки 800 мг) использовали модифицированный овальный пресс 0,4000"×0,7500".

Смеси взвешивали и проводили оценку настроек сжатия. Выбирали настройки для получения следующих величин прочности на сжатие: таблетки с дозой 40 мг - 12-13 кР; таблетки с дозой 80 мг 15-16 кР.

Таблетки T2/400/40 получали из дисперсии 2 с конечной дозой 40 мг соединения I на таблетку; таб-

летки спрессовывали при давлении 1250 фунт/кв. дюйм.

Таблетки Т2/800/80 получали из дисперсии 2 с конечной дозой 40 мг соединения I на таблетку; таблетки спрессовывали при давлении 2000 фунт/кв. дюйм.

Пример 11. Получение таблеток с дозой 10 мг из дисперсий, полученных в примере 5, с использованием сухого гранулирования путем вальцевания.

Материалы.

Дисперсия 14 из примера 5, дисперсия 15 из примера 5, дисперсия 16 из примера 5; Avicel DG (МСС, совместно обработанная с безводным дикальцийфосфатом) производства FMC; кросскармелоза натрия (CCS), Ac-Di Sol, производства FMC; стеарат магния производства Fisher; MCC (Avicel PH-102) производства FMC; Opadry II, 8518422 White, производства Colorcon - WP731466; лабораторная вода Milli Q; осушитель Sorb-IT.

Сухое гранулирование (путем вальцевания).

Дисперсии 14, 15 и 16, полученные в примере 5, взвешивали и смешивали в V-образном стакане емкостью 1 кварта на V-образном смесителе в течение 10 мин с Avicel DG и CCS, которые просеивали через сито с размером отверстий 20 меш. Через сито с размером отверстий 20 меш просеивали стеарат магния и добавляли его в течение 3 мин дополнительного смешивания.

Затем смеси вальцевали при давлении вальца 10 МПа и скорости вальца 1 об/мин. Скоростью вращения шнека варьировали от 40 до 70 об/мин для получения лент целевой толщины.

Дисперсия 14: скорость вращения шнека ~50 об/мин, толщина ленты 1,8-2,0 мм.

Дисперсия 15: скорость вращения шнека ~70 об/мин, толщина ленты 1,2-1,5 мм.

Дисперсия 16: скорость вращения шнека ~50 об/мин, толщина ленты 1,2-1,5 мм.

Ленты перемалывали с помощью конусной мельницы CoMil со скоростью 2000 об/мин с использованием сита с размером отверстий 0,062" для окончательного гранулирования.

Получение таблеток.

Внегранулярные компоненты просеивали через сито с размером отверстий 20 меш. Исходя из выхода, добавляли внегранулярные компоненты за исключением стеарата магния и смешивали в течение 10 мин в V-образном стакане емкостью 1 кварта на V-образном смесителе. Добавляли стеарат магния и смешивали дополнительно в течение 3 мин.

Таблетирование проводили с использованием устройства для подачи под давлением с автоматизированным таблетировочным прессом. Таблетирование проводили с использованием 0,3150" круглого пресса и достигали прочности на сжатие 9-10 кР.

Основное сжимающее усилие и усилие выталкивания отслеживали, и они составляли 7-8 кН и 70-80 Н соответственно для дисперсий 14 и 16 и 7-8 кН и 80-100 Н соответственно для дисперсии 15.

Нанесение покрытия на таблетки.

Целевой прирост массы при нанесении покрытия составлял 3,0%. Раствор для покрытия, использованный для дисперсий 14 и 15: покрывающий раствор Opadry II с содержанием твердых веществ 20% приготавливали путем взвешивания 40,03 г и добавления к 200 мл очищенной воды, при перемешивании на верхнеприводной мешалке. Раствор перемешивали в течение >45 мин перед началом процесса нанесения покрытия.

Раствор для покрытия, использованный для дисперсии 16: покрывающий раствор Opadry II с содержанием твердых веществ 20% приготавливали путем взвешивания 40,03 г и добавления к 200 мл очищенной воды, при перемешивании на верхнеприводной мешалке. Раствор перемешивали в течение >45 мин перед началом процесса нанесения покрытия. Ингредиенты и все количества, использованные для каждой партии, описаны ниже в табл. 6, 7 и 8.

Таблица 6

Получение таблеток Т14/200/10/с покрытием из дисперсии 14

	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Дисперсия 14 (25:75) CAP	20	
МСС/дикальцийфосфат (Avicel DG)	56,5	
МСС (Avicel PH102)		20
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Таблица 7

Получение таблеток T15/200/10/с покрытием из дисперсии 15

	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Дисперсия 15 (25:75) Plasdone S630	20	
МСС/дикальцийфосфат (Avicel DG)	56,5	
МСС (Avicel PH102)		20
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Таблица 8

Получение таблеток T16/200/10/с покрытием из дисперсии 16

	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Дисперсия 16 (25:75) HPMCAS	20	
МСС/дикальцийфосфат (Avicel DG)	56,5	
МСС (Avicel PH102)		20
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Стабильность таблеток.

Таблетки из каждого лота делили на аликвоты в бутылках из HDPE емкостью 60 см³ и помещали в климатические камеры 1 и 2.

Таблетки с покрытием, полученные из дисперсии 14 (таблетки T14/200/10/с покрытием) использовали для начального тестирования, помещали в климатическую камеру 1 при 25°C/60% отн. влажн. и помещали в климатическую камеру 2 при 40°C/75% отн. влажн.

Таблетки с покрытием, полученные из дисперсии 15 (таблетки T15/200/10/с покрытием) использовали для начального тестирования, помещали в климатическую камеру 1 при 25°C/60% отн. влажн. и помещали в климатическую камеру 2 при 40°C/75% отн. влажн.

Таблетки с покрытием, полученные из дисперсии 16 (таблетки T16/200/10/с покрытием) использовали для начального тестирования, помещали в климатическую камеру 1 при 25°C/60% отн. влажн. и помещали в климатическую камеру 2 при 40°C/75% отн. влажн.

Добавляли 1 г осушителя во все бутылки, которые затем герметизировали. Бутылки для начального тестирования помещали в саше из фольги с шестью 1-граммовыми осушителями, герметизировали и помещали при 5°C.

Пример 12. Получение таблеток с дозой 20 мг из дисперсий, полученных в примере 5 и 7, с использованием сухого гранулирования путем вальцевания.

Материалы.

Дисперсия 14 (соединение I:CAP 25:75), полученная в примере 5; дисперсия 16 (соединение I:HPMCAS-M 25:75), полученная в примере 5; дисперсия 17 (соединение I:HPMCAS-H 25:75), полученная в примере 7; МСС/дикальцийфосфат (Avicel DG), производства FMC; кросскармелоза натрия (CCS), Ac-Di Sol, производства FMC; стеарат магния производства Fisher; МСС (Avicel PH-102) производства FMC; осушитель Sorb-IT.

Смеси, использованные ранее в примере 11, также с использованием дисперсий 14 и 16, получали с дозой 10 в 200 мг таблетке, поэтому получали 400 мг таблетку с дозой 20 мг.

Таблетки соединения I:HPMCAS-M (25:75) с дозой 20 мг получали из дисперсии 16 (таблетки T16/400/20). Использовали следующий протокол.

Взвешивали аликвоты приблизительно 400 мг конечной смеси для дисперсии 16 и переносили в пресс-форму для 0,2677"×0,5787" модифицированного овального пресса на ручном прессе. Прочность на сжатие составляла 12 кР. См. табл. 9.

Таблица 9

Получение таблеток T16/400/20

	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Таблетки T16/400/20 (25:75) HPMCAS-M дисперсия	20	
МСС/дикальцийфосфат (Avicel DG)	56,5	
МСС (Avicel PH102)		20
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Таблетки соединения I:CAP (25:75, доза 20 мг) получали из дисперсии 14 (таблетки T14/400/20). Использовали следующий протокол.

Взвешивали аликвоты приблизительно 400 мг конечной смеси для дисперсии 14 и переносили в пресс-форму для 0,2677"×0,5787" модифицированного овального пресса на ручном прессе. Прочность на сжатие составляла 12 кР. См. табл. 10.

Таблица 10

Получение таблеток T16/400/20

	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Таблетки T14/400/20 (25:75) CAP дисперсия	20	
МСС/дикальцийфосфат (Avicel DG)	56,5	
МСС (Avicel PH102)		20
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Сухое гранулирование из дисперсии 17.

Дисперсии взвешивали и смешивали в V-образном стакане емкостью 1 кварта в течение 10 мин с Avicel DG и CCS, которые просеивали через сито с размером отверстий 20 меш. Через сито с размером отверстий 20 меш просеивали стеарат магния и добавляли его в течение 3 мин дополнительного смешивания.

Затем смеси вальцевали при давлении вала 10 МПа и скорости вала 1 об/мин. Скоростью вращения шнека варьировали от 40 до 70 об/мин для получения лент целевой толщины.

Для сухого гранулирования из дисперсии 17: скорость вращения шнека ~70 об/мин, толщина ленты 1,1-1,2 мм. Ленты перемалывали с помощью конусной мельницы CoMil со скоростью 2000 об/мин с использованием сита с размером отверстий 0,062" для окончательного гранулирования.

Получение таблеток с дозой 10 мг из дисперсии 17 (таблетки 17/200/10).

Получали внегранулярную смесь для таблеток с дозой 10 мг. Внегранулярные компоненты просеивали через сито с размером отверстий 20 меш. Исходя из выхода добавляли внегранулярные компоненты за исключением стеарата магния и смешивали в течение 10 мин в V-образном стакане емкостью 1 кварта на V-образном смесителе. Добавляли стеарат магния и смешивали дополнительно в течение 3 мин.

Таблетирование проводили с использованием устройства для подачи под давлением с автоматизированным таблетировочным прессом. Таблетирование проводили с использованием 0,3150" круглого пресса и достигали прочности на сжатие 9-10 кР. Основное сжимающее усилие и усилие выталкивания отслеживали на программном обеспечении Director.

Получение таблеток с дозой 20 мг соединения с HPMCAS-H (из дисперсии 17).

Таблетки соединения I:HPMCAS-H (25:75) получали с дозой 20 мг (таблетки T17/400/20).

Взвешивали аликвоты приблизительно 400 мг конечной смеси, которую использовали выше для получения таблеток с дозой 10 мг, и переносили в пресс-форму для 0,2677"×0,5787" модифицированного овального пресса на ручном прессе. Прочность на сжатие составляла 12 кР (таблетки 17/400/20). Детали получения собраны в табл. 11.

Таблица 11

Получение таблеток Т17/400/20

	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Таблетки Т17/400/20 (25:75) HPMCAS-Н дисперсия	20	
МСС/дикальцийфосфат (Avice1 DG)	56,5	
МСС (Avice1 PH102)		20
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Пример 13. Кинетическая растворимость твердых дисперсий в искусственных кишечных соках.

Для определения того, имеется ли полимер, который ингибирует кристаллизацию соединения I из раствора в течение более длительного периода времени, оценивали растворимости некоторых из высушенных распылением дисперсий, ранее полученных в примере 4. Для этого исследования использовали растворы соединения I:полимер (25:75). Растворимость определяли в искусственных кишечных соках. Использовали два кишечных сока: FeSSIF (искусственный кишечный сок после приема пищи) и FaSSIF (искусственный кишечный сок в состоянии голода).

На основании данных по растворимости в искусственных кишечных соках оказалось, что целлюлозы ацетата фталат (CAP), HPMCAS и Plasdane S630 обладают наибольшим потенциалом по стабилизации аморфной формы соединения I.

Материалы.

Соединение I; гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel E5, производства Dow; поливинилпирролидон (PVP), Plasdane K29/32, производства Ashland; сополимер поливинилпирролидона и поливинилацетата (Plasdane), Plasdane S630 производства Ashland; высушенная распылением дисперсия соединения I:CAP (25:75, дисперсия 6); высушенная распылением дисперсия соединения I:HPMCAS (25:75, дисперсия 10); высушенная распылением дисперсия соединения I:HPMCP (25:75, дисперсия 11); высушенная распылением дисперсия соединения I:PVP (25:75, дисперсия 12); высушенная распылением дисперсия соединения I:Plasdane S630 (25:75, дисперсия 13); таурохолат натрия производства Spectrum; лецитин производства Spectrum; пепсин производства Fisher Scientific; хлорид натрия производства Sigma-Aldrich; гидроксид натрия производства Fisher Scientific; maleиновая кислота производства Sigma-Aldrich; порошок FaSSIF-V2 производства Biorelevant; порошок FeSSIF-V2 производства Biorelevant.

Методика.

Приготавливали 1 л каждого из искусственного кишечного сока. Для приготовления FaSSIF и FeSSIF, использовали порошки и методики от Biorelevant. Инструкции по приготовлению FaSSIF могут быть найдены онлайн: <http://biorelevant.com/fassf-v2/how-to-make/>.

Инструкции по приготовлению FeSSIF могут быть найдены онлайн:

[http://biorelevant.com/fessif-v2-dissolution-medium/fed-](http://biorelevant.com/fessif-v2-dissolution-medium/fed-state-stimulated-intestinal-fluid-version-two-how-to-make/)

[state-stimulated-intestinal-fluid-version-two-how-to-make/](http://biorelevant.com/fessif-v2-dissolution-medium/fed-state-stimulated-intestinal-fluid-version-two-how-to-make/).

Для FaSSIF и FeSSIF приготавливали maleатные буферы со значениями pH, равными 6,5 и 5,8, соответственно, с использованием maleиновой кислоты, гидроксида натрия и хлорида натрия. Затем добавляли порошки FaSSIF-V2 и FeSSIF-V2 с получением растворителей для FaSSIF и FeSSIF. Все приготовленные растворы хранили при охлаждении до дня использования, на который их извлекали и помещали в лабораторные условия минимум на 30 мин, для уравнивания до комнатной температуры до добавления дисперсий.

Для получения каждой дисперсии соединение I:полимер (25:75), полученной в примере 4, приблизительно 100 мг дисперсии взвешивали в каждой из двух стеклянных бутылей емкостью 100 мл, помеченных как FaSSIF или FeSSIF. Затем в бутылки добавляли 50 мл растворителя для FaSSIF или FeSSIF.

После приготовления указанных образцов, в пробирки для центрифугирования переносили 1,5 мл аликвоты. Затем все бутылки помещали на шейкер с установленными режимами 37°C и 115 об/мин. Затем пробирки центрифугировали в течение 15 мин при 13000 об/мин. Аликвоты (0,5 мл) надосадочной жидкости переносили во флаконы для HPLC. В каждый из флаконов добавляли 0,5 мл ацетонитрила и перемешивали флаконы на вортексе. Этот процесс повторяли для образцов через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин и через 4, 6 и 24 ч.

Приготовление стандартов.

Набор стандартов приготавливали следующим образом и повторно вводили с набором образцов: в сцинтилляционном флаконе емкостью 20 мл взвешивали приблизительно 10 мг соединения I. Добавляли 2,5 мл ацетонитрила и перемешивали на вортексе и обрабатывали ультразвуком до растворения. В этот раствор добавляли 2,5 мл воды и перемешивали на вортексе/обрабатывали ультразвуком. Переносили

0,5 мл этого раствора в маркированный флакон для HPLC (STDH). В этот флакон добавляли 0,5 мл смеси ацетонитрил:вода (1:1). Проводили разбавление 1:10 с получением стандарта в средней точке (STDM). Затем проводили разбавление 1:10 STDM с получением стандарта в нижней точке (STDL).

Оценочные данные для концентраций получали путем определения площади пика относительно площади пика ближайшего из стандартов (STDL или STDM) или путем анализа стандартной кривой.

Графики концентрации соединения I относительно времени в течение 24 ч для каждой из дисперсий в каждой из искусственных сред представлены на фиг. 8 [кинетическая растворимость дисперсий в FaSSIF (пример 13)] и на фиг. 9 [кинетическая растворимость дисперсий в FeSSIF (пример 13)].

Метод UPLC.

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде.

Подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле.

Колонка: Acquity BEH Shield RP18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм, артикул 186002853, сер. № 02143900715314.

Вводимый объем: 3 мкл.

Температура автосэмплера: окружающая.

Температура колонки: 25°C.

Время прогона: 10 мин.

Скорость потока: 0,45 мл/мин.

Длины волн сбора данных: 220, 245, 254, 280 нм, PDA Spectrum (190-400 нм).

Длина волны для проведения анализа: 254 нм.

Градиент.

Время (мин)	% МРА	% МРВ
0,00	90,0	10,0
1,00	90,0	10,0
7,50	20,0	80,0
8,50	20,0	80,0
8,60	90,0	10,0
10,00	90,0	10,0

Пример 14. Растворение таблеток, полученных в примере 11 в FaSSIF.

Оценивали растворение таблеток, полученных из гранулированной твердой дисперсии, ранее описанной в примере 11. Исходя из растворения указанных таблеток, оказалось, что дисперсии с CAP или HPMCAS, характеризуются более быстрым профилем растворимости, по сравнению с дисперсиями с Plasdane S630.

Материалы.

Таблетки 14/200/10/с покрытием, таблетки 15/200/10/с покрытием, таблетки 16/200/10/с покрытием; хлорид натрия производства Sigma-Aldrich; гидроксид натрия производства Fisher Scientific; maleиновая кислота производства Sigma-Aldrich; порошок FaSSIF-V2 производства Biorelevant.

Процедура растворения.

Приготавливали 6 л FaSSIF (см. предыдущий пример).

С использованием лопастных мешалок USP Type II со скоростью вращения 50 об/мин при 37°C с 500 мл FaSSIF, для каждой дозированной формы оценивали растворение.

Образцы собирали при 0, 15, 30, 45 и 60 мин.

После сбора образцов в течение 60 мин, аппарат для оценки растворения настраивали на увеличенную до 200 об/мин скорость вращения лопастей на 20 мин, и собирали образцы в пробирки Eppendorf. Пробирки центрифугировали в течение 15 мин при 13000 об/мин.

К 0,5 мл ацетонитрила добавляли 0,5 мл каждого образца и перемешивали на вортексе для проведения UPLC.

Приготовление стандартов.

Во флаконе емкостью 20 мл взвешивали 10,00 мг соединения I и добавляли 5 мл ацетонитрила. Перемешивали на вортексе до растворения. Добавляли 5 мл воды до концентрации 1 мг/мл. Проводили разбавление 1:20 в объеме 2 мл с получением концентрации 0,05 мг/мл. Один миллилитр этого раствора использовали в качестве стандарта 1. Добавляли 0,4 мл стандарта 1 к 0,6 мл смеси ацетонитрил:вода (1:1) с получением стандарта 2 в концентрации 0,02 мг/мл. Добавляли 0,2 мл стандарта 1 к 0,8 мл смеси ацетонитрил:вода (1:1) с получением стандарта 3 в концентрации 0,01 мг/мл. Добавляли 0,1 мл стандарта 1 к 0,9 мл смеси ацетонитрил:вода (1:1) с получением стандарта 4 в концентрации 0,005 мг/мл. Добавляли 0,05 мл стандарта 1 к 0,95 мл смеси ацетонитрил:вода (1:1) с получением стандарта 5 в концентрации 0,0025 мг/мл. Добавляли 0,1 мл стандарта 3 к 0,9 мл смеси ацетонитрил:вода (1:1) с получением стандарта 6 в концентрации 0,001 мг/мл.

Стандарты и образцы анализировали методом UPLC с использованием условий, представленных ниже.

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде.

Подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле.

Колонка: Acquity BEH Shield RP18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм, артикул 186002853, сер. № 02143900715314.

Вводимый объем: 3 мкл.

Температура автосэмплера: окружающая.

Температура колонки: 25°C.

Время прогона: 10 мин.

Скорость потока: 0,45 мл/мин.

Длины волн сбора данных: 220, 245, 254, 280 нм, PDA Spectrum (190-400 нм).

Длина волны для проведения анализа: 254 нм.

Градиент.

Время (мин)	% МРА	% МРВ
0,00	90,0	10,0
1,00	90,0	10,0
7,50	20,0	80,0
8,50	20,0	80,0
8,60	90,0	10,0
10,00	90,0	10,0

График со скоростями растворения таблеток представлен на фиг. 10 [растворение таблеток из аморфных высушенных распылением дисперсий соединения I в FaSSiF (пример 14)].

Пример 15А. Получение таблеток с дозой 5 мг из дисперсий, полученных в примере 5, с использованием сухого гранулирования вальцеванием.

Материалы.

Дисперсия 16 из примера 5; MCC/дикальцийфосфат (Avicel DG) производства FMC, кросскармеллоза натрия (CCS), Ac-Di Sol, производства FMC; стеарат магния производства Mallinckrodt; MCC (Avicel PH-102) производства FMC; Opadry II, 8518422 White, производства Colorcon; очищенная лабораторная вода Milli Q; молекулярные сита производства Dessicare в качестве осушителя.

Сухое гранулирование (путем вальцевания).

Дисперсию 16, полученную в примере 5, взвешивали и смешивали в V-образном смесителе емкостью 16 кварт в течение 10 мин с Avicel DG и CCS, которые были просеяны через сито с размером отверстий 20 меш. Через сито с размером отверстий 20 меш просеивали стеарат магния и добавляли в течение 3 мин дополнительного смешивания. Теоретический размер партии составил 5 кг.

Затем смесь вальцевали при давлении вала 1400 фунт/кв. дюйм и скорости вала 0,75-1,25 об/мин. Скоростью вращения шнека варьировали от 30 до 50 об/мин для получения лент целевой толщины.

Дисперсия 16: скорость вращения шнека ~30 об/мин, толщина ленты 1,4-1,6 мм.

Ленты перемалывали с помощью конусной мельницы CoMil со скоростью 2000 об/мин с использованием сита с размером отверстий 0,050" и круговой лопастной мешалки для окончательного гранулирования.

Получение таблеток.

Внегранулярные компоненты просеивали через сито с размером отверстий 20 меш. Исходя из выхода добавляли внегранулярные компоненты за исключением стеарата магния, и смешивали в течение 10 мин в V-образном стакане емкостью 16 кварт на V-образном смесителе. Добавляли стеарат магния и смешивали дополнительно в течение 3 мин.

Таблетирование проводили с использованием устройства для подачи под давлением с таблетировочным прессом Piccola. Таблетирование проводили с использованием 0,3150" круглого пресса и достигали прочности на сжатие 8 кР.

Основное сжимающее усилие составляло 10-11 кН. Скорость поворотного барабана таблетировочного пресса составляла 30 об/мин.

Нанесение покрытия на таблетки.

Раствор для покрытия, использованный для дисперсии 16: покрывающий раствор Opadry II с содержанием твердых веществ 20% приготавливали путем взвешивания 800 г и добавления к 3200 мл очищенной воды, при перемешивании на верхнеприводной мешалке. Раствор перемешивали в течение >45 мин перед началом процесса нанесения покрытия.

Ингредиенты и использованные количества описаны ниже в табл. 12. Подробности спрессовывания собраны в табл. 13. Таблетки спрессовывали до прочности на сжатие 12 кР. Основное сжимающее усилие и усилие выталкивания составляли 7-8 кН и 70-80 н. соответственно. Целевой прирост массы при нанесении покрытия составлял 3,0%. Подробности процесса нанесения покрытия собраны в табл. 13.

Таблица 12

Получение таблеток T16/200/5/с покрытием из дисперсии 16

	Компоненты (%)	
	внутригранулярные	внегранулярные
Дисперсия 16 (25:75) HPMCAS	10	
МСС/дикальцийфосфат (Avicel DG)	56,5	
МСС (Avicel PH102)		30
CCS	3	
Стеарат магния	0,25	0,25

Таблица 13

Параметры процесса нанесения покрытия

Параметры	Целевой диапазон	Приемлемый диапазон
Скорость распыления	16 г/мин	12-20 г/мин
Скорость котла	12 об/мин	4-18 об/мин
Температура на входе	Корректировка по требованиям для обеспечения выхода	
Температура на выходе (продукта)	45-48°C	42-53°C
Давление воздуха в распылителе	30 фунт./кв.дюйм	20-40 фунт./кв.дюйм
Технический воздух	160 куб.фт/мин	140-180 куб.фт/мин

Стабильность таблеток.

Таблетки делили на аликвоты в бутылках из HDPE емкостью 60 см³ и помещали в климатические камеры 1 и 2. Добавляли 1 г осушителя во все бутылки, которые затем герметизировали.

Таблетки, поддерживаемые в герметизированных бутылках с 1 г осушителя при 25°C/60% отн. влажн. и при 40°C/75% отн. влажн., тестировали на стабильность (степень кристаллизации) в различные моменты времени. На протяжении до 12 месяцев хранения с использованием методик, описанных выше, кристаллизации не наблюдалось. Содержание влаги увеличивалось во времени даже в присутствии осушителя, однако оказалось, что на протяжении до 12 месяцев содержание влаги не приводит к увеличению степени кристаллизации.

Пример 15B. Растворение таблеток, полученных в примере 15A, в FaSSiF.

С использованием того же протокола, что и описанный выше в примере 14, мы оценивали растворение партии 5 мг таблеток, полученных, как описано в примере 15B. Результаты резюмированы на фиг. 11.

Пример 16. Фармакокинетические исследования на собаках.

В представленной ниже таблице (табл. 14) резюмирована информация о таблетках, которые были протестированы на собаках для определения фармакокинетических параметров.

Таблица 14

Построение фармакокинетического исследования на собаках

Группа	Кол-во самцов	Испытуемый образец	Доза (мг)	Концентрация (мг/таблетку)	Таблеток на собаку	Тип таблетки	Путь введения	Статус кормления
1	5	Соединение I	40	40	1	Таблетки T2/400/40 (50:50 CAP)	Таблетка п/о	Натощак
2	5	Соединение I	40	40	1	Влажный гранулят нативного соединения I	Таблетка п/о	Натощак
3a	5	Соединение I	20	20	1	T2/200/20 (50:50 CAP)	Таблетка п/о	После приема пищи
4a	5	Соединение I	20	20	1	Влажный гранулят нативного соединения I	Таблетка п/о	После приема пищи
3b	5	Соединение I	20	20	1	T2/200/20 (50:50 CAP)	Таблетка п/о	Натощак
4b	5	Соединение I	20	20	1	Влажный гранулят нативного соединения I	Таблетка п/о	Натощак
5	5	Соединение I	80	80	1	T2/800/80 (50:50 CAP)	Таблетка п/о	Натощак
6	5	Соединение I	80	80	1	Влажный гранулят нативного соединения I	Таблетка п/о	Натощак
7	6	Соединение I	20	20	1	T14/400/20 (25:75 CAP)	Таблетка п/о	Натощак
8	6	Соединение I	20	20	1	T14/400/20 (25:75 CAP)	Таблетка п/о	Натощак
9	6	Соединение I	20	20	1	T16/400/20 (25:75 HPMCAS-M)	Таблетка п/о	Натощак
10	6	Соединение I	20	20	1	T17/400/20 (25:75 HPMCAS-H)	Таблетка п/о	Натощак

Условия кормления.

В этом исследовании использовали самцов собак породы бигль. Группы 1, 2, 3b, 4b, 5, 6, 7, 8, 9 и 10: все собаки не принимали пищу в течение ночи. Все собаки получали свой суточный рацион через 4 ч после введения дозы. Группы 3a и 4a: все собаки не принимали пищу в течение ночи, и в течение 10 мин до введения дозы собаки получали 50 г гомогената, полученного из FDA-рациона человека (2 яйца, 2 полоски бекона, 2 куса тоста с маслом/джемом, картофельных оладьев и 8 унций цельного молока). Все собаки получали свой суточный рацион через 4 ч после введения дозы.

Всех животных обрабатывали пентагастрином (6 мг/кг; 0,024 мл/кг) за 30 мин до введения испытуемого образца. Одни и те же животные получали дозы несколько раз в нескольких группах с соблюдением каждый раз по меньшей мере 7-суточного периода отмытки.

Введение дозы.

Таблетку помещали в заднюю часть полости рта посредством таблеткодавателя или рукой. После введения каждое животное получало 5-10 мл воды для улучшения проглатывания таблетки.

Кровь/плазма.

Образцы крови (2 мл) отбирали из яремной вены, подкожной вены передней и подкожной вены задней конечностей в следующие моменты времени: 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 32 и 48 ч после введения дозы. Образцы крови поддерживали на льду до переработки с получением плазмы. Образцы крови центрифугировали при 3200 об/мин в течение 10 мин при ~5°C в течение 1 ч после отбора крови. Плазму делили на две приблизительно равные аликвоты и сразу переносили в пробирку 96-луночного планшета (1,1 мл). Пробирки закрывали пробками. Образцы плазмы хранили приблизительно при -70°C до момента использования. Концентрацию соединения I в плазме оценивали методом HPLC.

У собак в состоянии натощак, при введении таблетки T2/400/40 (дисперсия CAP:соединение I 50:50, доза 40 мг) среднее значение $[C_{\max}/\text{доза}]$ ($C_{\max}$ в нг/мл, деленная на дозу в мг/кг) составляло приблизительно 93. Значение $[C_{\max}/\text{доза}]$ для собак, которым вводили эквивалентную дозу нативного соединения I в виде таблетки из влажного гранулята, составляло приблизительно 48.

У собак в состоянии после приема пищи, при введении таблетки T2/200/20 (дисперсия CAP:соединение I 50:50, доза 20 мг) среднее значение $[C_{\max}/\text{доза}]$ ($C_{\max}$ в нг/мл, деленная на дозу в мг/кг) составляло приблизительно 245. Значение $[C_{\max}/\text{доза}]$ для собак, которым вводили эквивалентную дозу нативного соединения I в виде таблетки из влажного гранулята, составляло приблизительно 145.

У собак в состоянии натощак, при введении таблетки T2/200/20 (дисперсия CAP:соединение I 50:50,

НРМСАС-М:соединение I 75:25, доза 20 мг) среднее значение биодоступности (% F) составляло приблизительно 99.

У собак в состоянии натощак при введении таблетки Т14/400/20 (дисперсия НРМСАС-М:соединение I 75:25, доза 20 мг) среднее значение биодоступности (% F) составляло приблизительно 44.

Пример 17. Получение таблеток из дисперсии 25.

С использованием протоколов, эквивалентных описанным в примере 15, также были получены таблетки с двумя другими дозировками (10 и 20 мг) со слегка измененными композициями (см. таблицы ниже).

Состав с дозировкой 20 мг

	% / 100	
	Интрагранулярный	Экстрагранулярный
25:75 Соединение I:НРМСАС (Дисперсия 25)	0,4	0
МСС (Avicel PH102)	0,255	0,145
Лактоза	0,13	0
ССС	0,025	0,025
Аэросил 200	0,005	0,005
Стеарат Mg	0,005	0,005
Всего Интра/Экстрагранулярный	0,82	0,18
Всего		1

Состав с дозировкой 10 мг

	% / 100	
	Интрагранулярный	Экстрагранулярный
25:75 Соединение I:НРМСАС (Дисперсия 25)	0,2	0
МСС (Avicel PH102)	0,395	0,145
Лактоза	0,19	0
ССС	0,025	0,025
Аэросил 200	0,005	0,005
Стеарат Mg	0,005	0,005
Всего		
Интра/Экстрагранулярный	0,82	0,18
Всего		1

Был описан целый ряд вариантов осуществления. Тем не менее следует понимать, что без отступления от существа и объема настоящего изобретения могут быть осуществлены различные модификации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая дисперсия, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства, включающая аморфный 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)пропан-2-ол (соединение I) и полимерный носитель, выбранный из гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (НРМСАС), гидроксипропилметилцеллюлозы фталата (НРМСР), целлюлозы ацетата фталата (САР) и сополимера поливинилпирролидона (PVP) и поливинилацетата, где полимер присутствует в количестве, находящемся в интервале от приблизительно 60% до приблизительно 95% от общей массы твердой дисперсии.

2. Твердая дисперсия по п.1, где полимерный носитель представляет собой НРМСАС.

3. Твердая дисперсия по п.1, где полимерный носитель представляет собой САР.

4. Твердая дисперсия по пп.1-3, где полимер присутствует в количестве, находящемся в интервале от 60 до 90% от общей массы твердой дисперсии.

5. Твердая дисперсия по любому из пп.1-4, где полимер присутствует в количестве, находящемся в интервале от приблизительно 70% до приблизительно 90% от общей массы твердой дисперсии.

6. Твердая дисперсия по п.5, где полимер присутствует в количестве, находящемся в интервале от приблизительно 75% до приблизительно 90% от общей массы твердой дисперсии.

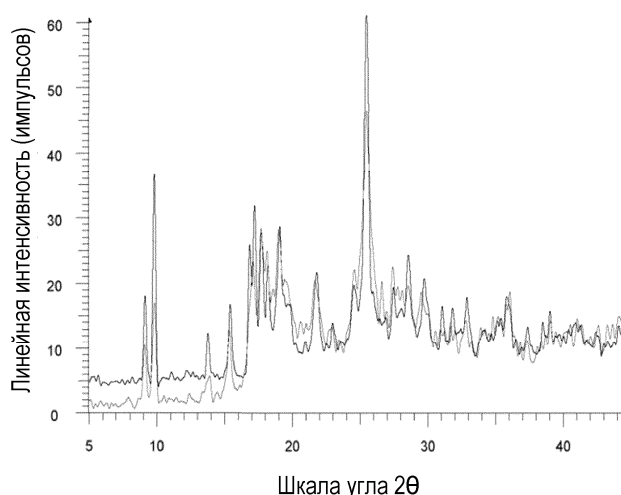
7. Твердая дисперсия по любому из пп.1-6, где упомянутая твердая дисперсия получена путем сушки распылением.

8. Твердая дисперсия по любому из пп.1-7, где соединение I присутствует в количестве от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 40 мас.% от массы дисперсии.

9. Твердая дисперсия по п.8, где соединение I присутствует в количестве от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 30 мас.% от массы дисперсии.

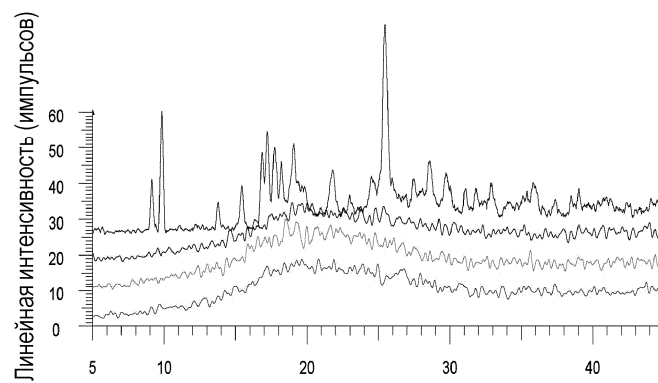
10. Твердая дисперсия по п.9, где соединение I присутствует в количестве от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 25 мас.% от массы дисперсии.

11. Твердая дисперсия по п.8, где соединение I присутствует в количестве от приблизительно 15 мас.% до приблизительно 40 мас.% от массы дисперсии.
12. Твердая дисперсия по п.11, где соединение I присутствует в количестве от приблизительно 20 мас.% до приблизительно 30 мас.% от массы дисперсии.
13. Твердая дисперсия по п.12, где упомянутая твердая дисперсия соединения I содержит менее 10% кристаллического соединения I.
14. Твердая дисперсия по п.13, где упомянутая твердая дисперсия соединения I содержит менее 5% кристаллического соединения I.
15. Твердая дисперсия по п.1, где массовое соотношение соединения I и полимера находится в интервале от 20:80 до 40:60.
16. Твердая дисперсия по п.15, где массовое соотношение соединения I и полимера составляет 25:75.
17. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель и твердую дисперсию по любому из пп.1-16.
18. Стандартная дозированная форма для перорального введения, содержащая твердую дисперсию по любому из пп.1-16 или фармацевтическую композицию по п.17.
19. Стандартная дозированная форма для перорального введения по п.18, где упомянутая стандартная дозированная форма представляет собой таблетку.
20. Способ лечения заболевания, состояния здоровья или нарушения, причем способ включает в себя введение терапевтически эффективного количества соединения аморфной твердой дисперсии по любому из пп.1-16, или фармацевтической композиции по п.17, или единичной дозированной формы по любому из пп.18 и 19 нуждающемуся в лечении субъекту, где заболевание, состояние здоровья или нарушение выбирают из заболевания почек, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, неалкогольного стеатогепатита (NASH), гипертензии или сердечной недостаточности.
21. Способ по п.20, где заболевание представляет собой диабетическую нефропатию.
22. Способ по п.20, где заболевание или нарушение представляет собой диабетическую ретинопатию.
23. Способ по п.20, где заболевание почек представляет собой фиброз почек, ишемическую болезнь почек, почечную недостаточность, отказ почек или хроническое заболевание почек.
24. Способ по п.23, где отказ почек вызван накоплением/осаждением и повреждением ткани, прогрессирующим склерозом или гломерулонефритом.
25. Способ по п.20, где заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность, выбранную из сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) или сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF).
26. Способ по п.25, где упомянутая сердечная недостаточность представляет собой HFpEF.
27. Способ по п.20, где заболевание или нарушение представляет собой гипертензию.
28. Способ по п.27, где упомянутая гипертензия представляет собой устойчивую гипертензию.



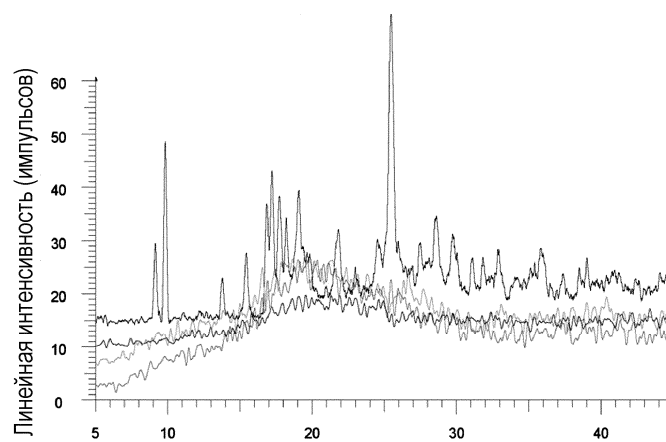
Фиг. 1

043018



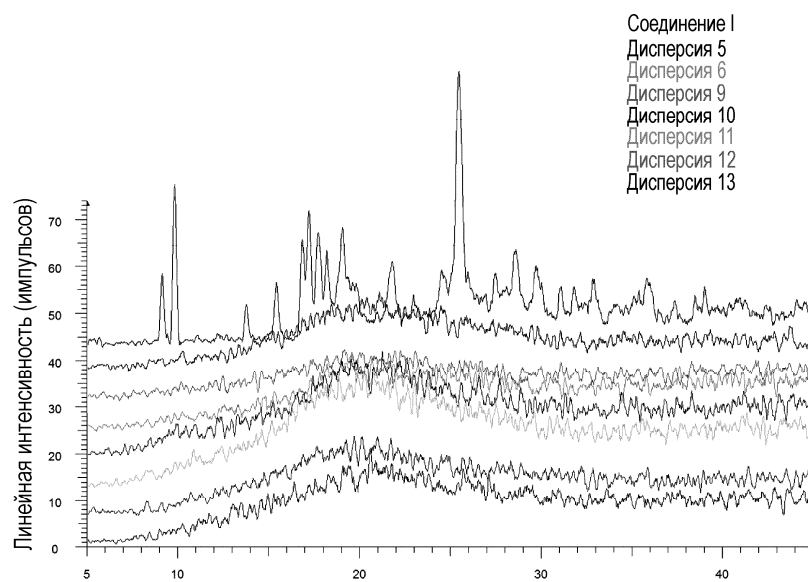
Шкала угла 2θ

Фиг. 2



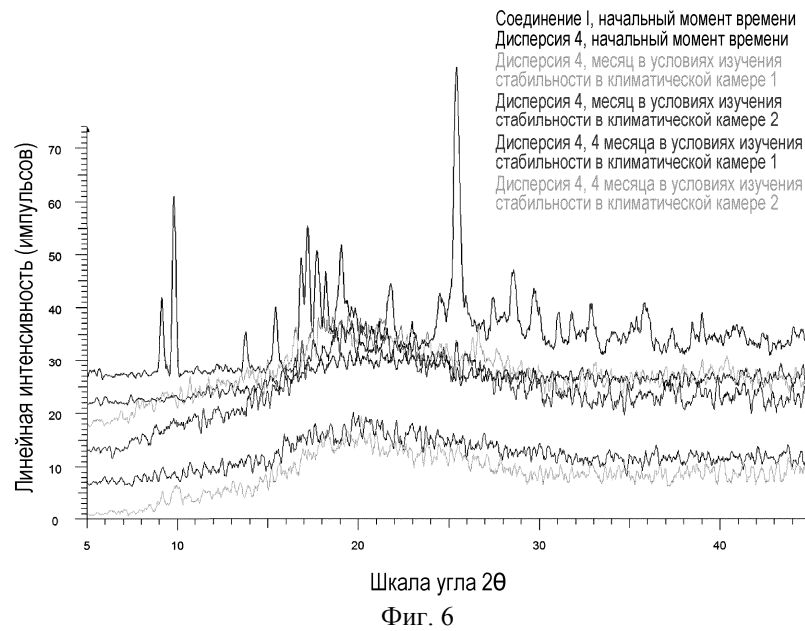
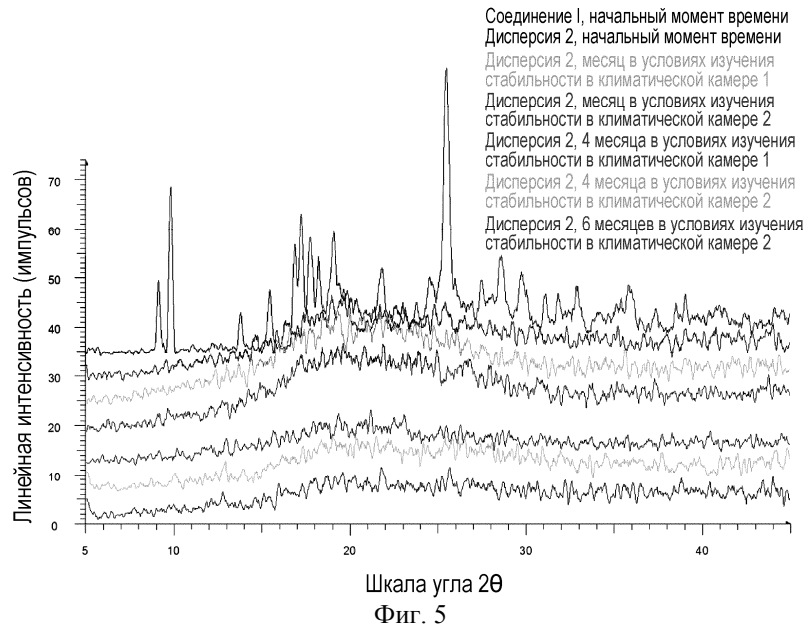
Шкала угла 2θ

Фиг. 3



Шкала угла 2θ

Фиг. 4



043018

