

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390822 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.15(22) Дата подачи заявки
2021.09.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/472* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 5/08 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ МОДУЛЯТОРА СОМАТОСТАТИНА

(31) 63/076,024

(32) 2020.09.09

(33) US

(86) PCT/US2021/049282

(87) WO 2022/055880 2022.03.17

(71) Заявитель:
КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

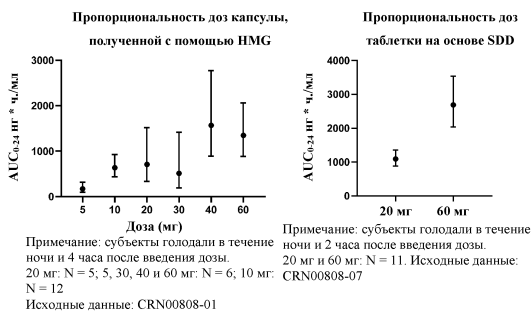
(72) Изобретатель:

Берк Джералд, Йетс Ян, Буловски
Ханна, Кайберз Кайл, Тайлер Клейтон
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Всушенная распылением твердая дисперсия, содержащая (а) 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и (b) фармацевтически приемлемый полимер; при этом указанный API диспергирован в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. Таблетка, содержащая указанную высушенную распылением твердую дисперсию и один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению. Указанная таблетка для применения в лечении акромегалии или нейроэндокринных опухолей или и того и другого у человека путем перорального введения.



A1

202390822

202390822

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577497EA/032

СОСТАВЫ МОДУЛЯТОРА СОМАТОСТАТИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/076024, поданной 9 сентября 2020 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В данном документе описаны фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие модулятор соматостатина, способы получения таких фармацевтических композиций и лекарственных препаратов и способы применения таких фармацевтических композиций и лекарственных препаратов в лечении состояний, заболеваний или нарушений, которые будут получать пользу от модулирования активности соматостатина.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соматостатин представляет собой пептидный гормон, который регулирует эндокринную систему и воздействует на нейротрансдукцию и пролиферацию клеток посредством взаимодействия с рецепторами соматостатина, связанными с G-белком, и ингибирования высвобождения ряда вторичных гормонов. Шесть подтипов белков рецепторов соматостатина были идентифицированы (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5) и кодируются пятью различными генами рецепторов соматостатина. Модулирование конкретного подтипа рецептора соматостатина или их комбинации является привлекательным для лечения состояний, заболеваний или нарушений, которые будут извлекать пользу от модулирования активности соматостатина.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в данном документе представлена высушенная распылением твердая дисперсия, содержащая: (а) 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и (б) фармацевтически приемлемый полимер; где 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват диспергированы в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер характеризуется высокой температурой стеклования (T_g). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер предусматривает полимеры целлюлозы, необязательно функционализированные любой комбинацией простых алкиловых эфиров, сложных алкиловых эфиров, сложных фталатных эфиров; винилового спирта; винилацетата; пропиленгликоля; пирролидона; винилпирролидона, оксиэтилена; оксипропилена; метакриловой кислоты; метилметакрилата; этиленгликоля; глицеридов этиленгликоля; этиленоксида;

пропиленоксида; 2-этил-2-оксазолина; малеиновой кислоты; метилвинилового эфира; винилкапролактама или их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, сополимеры поливинилового спирта и поливинилацетата, полиэтиленгликоль, сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, поливинилпирролидон (PVP), сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA), сополимеры полиэтилена и поливинилового спирта, блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, фталат ацетата целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, глицериды полиэтиленгликоля, состоящие из моно-, ди- и триглицеридов и сложных моно- и диэфиров полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозу, блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, поли(2-этил-2-оксазолин), поли(малеиновая кислота/метилвиниловый эфир), привитые сополимеры поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоль, тетрафункциональный блок-сополимер этиленоксид/пропиленоксид, d-альфа-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы марки М (HPMCAS-M). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата в соотношении 6:4 (PVP/VA 64).

В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого полимера составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 10:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого полимера составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого полимера составляет от приблизительно 1:4 до приблизительно 1:6. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или

его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого полимера составляет от приблизительно 1:1,5 до приблизительно 1:6.

В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере приблизительно 5% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере приблизительно 10% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 15% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит безводный растворитель. В некоторых вариантах осуществления безводный растворитель выбран из группы, состоящей из трет-бутанола, н-пропанола, н-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, ацетона, этилацетата, ацетонитрила, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата и их смесей. В некоторых вариантах осуществления безводный растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, ацетона и их смесей. В некоторых вариантах осуществления безводный растворитель представляет собой метанол.

В некоторых вариантах осуществления 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват являются по существу аморфными.

В некоторых вариантах осуществления 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват представляют собой 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват.

В другом аспекте в данном документе представлена таблетка, содержащая: высушенную распылением твердую дисперсию, описанную в данном документе; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно одно или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В другом аспекте в данном документе представлена таблетка, содержащая: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват, диспергированный в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих

веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно одно или более средств для нанесения пленочной оболочки. В некоторых вариантах осуществления 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват, диспергированный в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера, представляет собой высушенную распылением твердую дисперсию, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов предусматривают микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов предусматривают микрокристаллическую целлюлозу, маннит, прежелатинизированный крахмал, кроскармеллозу натрия, кросповидон, хлорид натрия, 1:1 хлорид натрия:хлорид калия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 2% по весу до приблизительно 20% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 2% по весу до приблизительно 15% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 2% по весу, приблизительно 3% по весу, приблизительно 4% по весу, приблизительно 5% по весу, приблизительно 6% по весу, приблизительно 7% по весу, приблизительно 8% по весу, приблизительно 9% по весу, приблизительно 10% по весу, приблизительно 11% по весу, приблизительно 12% по весу, приблизительно 13% по весу, приблизительно 14% по весу или приблизительно 15% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 10% по весу до приблизительно 30% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 20% по весу до приблизительно 35% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 2% по весу до приблизительно 10% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в от приблизительно 10% по весу до приблизительно 30% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от приблизительно 40% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее

чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 2% по весу до приблизительно 10% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в от приблизительно 10% по весу до приблизительно 35% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от приблизительно 40% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 20% по весу до приблизительно 40% высушенной распылением дисперсии 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от приблизительно 60% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одной или более добавок для разрыхления, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением дисперсия предусматривает соотношение от приблизительно 15/85 до приблизительно 35/65 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата и полимерной матрицы из сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA).

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 20% по весу до приблизительно 35% высушенной распылением дисперсии 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; при этом высушенная распылением дисперсия предусматривает соотношение от приблизительно 15/85 до приблизительно 35/65 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата и полимерной матрицы из сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA); от приблизительно 60% по весу до

приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, хлорида натрия, 1:1 хлорида натрия:хлорида калия, диоксида кремния и стеарата магния; необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34% или приблизительно 35% по весу высушенной распылением дисперсии 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; при этом высушенная распылением дисперсия предусматривает соотношение приблизительно 15/85 или приблизительно 35/65 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата и полимерной матрицы из сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA); от приблизительно 60% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одной или более добавок для разрыхления, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34% или приблизительно 35% по весу высушенной распылением дисперсии 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; при этом высушенная распылением дисперсия предусматривает соотношение приблизительно 15/85 или приблизительно 35/65 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата и полимерной матрицы из сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA); от приблизительно 60% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из

микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, хлорида натрия, 1:1 хлорида натрия:хлорида калия, диоксида кремния и стеарата магния; необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 80 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг или приблизительно 80 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 10 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 20 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 30 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 40 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 50 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 60 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

В одном аспекте в данном документе описан способ лечения акромегалии или нейроэндокринных опухолей, или и того, и другого, у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией или нейроэндокринными опухолями любой из таблеток на основе высушенной распылением дисперсии, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят за по меньшей мере 30 минут до приема пищи. В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят за по меньшей мере 60 минут до приема пищи. В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят с приемом стакана воды на пустой желудок за по меньшей мере 30 минут до приема пищи. В некоторых вариантах осуществления на биодоступность 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его

сольвата из таблетки по существу не влияет совместное введение ингибиторов протонного насоса, антагонистов H₂-гистаминового рецептора или антацидов.

Другие признаки и преимущества композиций, соединений и способов, описанных в данном документе, будут очевидными из следующего подробного описания. Следует понимать, однако, что подробное описание и конкретные примеры, наряду с тем, что указывают конкретные варианты осуществления, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения станут очевидными специалистам в данной области из этого подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг. 1. показана наблюдаемая пропорциональность дозы у людей, которым вводили состав капсулы, полученной с помощью HMG, или состав таблетки на основе SDD соединения A-HCl.

На фиг. 2. показаны характеристики состава капсулы, полученной с помощью HMG, и состава таблетки на основе SDD соединения A-HCl у собак с предварительным лечением пентагастрином или без него.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соматостатин (SST), также известный как фактор ингибирования высвобождения соматотропина (SRIF), изначально выделяли в виде пептида из 14-аминокислот из гипоталамуса овец (Brazeau et al., Science 179, 77-79, 1973). Затем выделяли N-концевой удлиненный пептид из 28-аминокислот с биологической активностью, аналогичной таковой у соматостатина из 14-аминокислот (Pradayrol et al., FEBS Letters, 109, 55-58, 1980; Esch et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 77, 6827-6831, 1980). SST представляет собой регуляторный пептид, продуцируемый несколькими типами клеток в ответ на другие нейропептиды, нейромедиаторы, гормоны, цитокины и факторы роста. SST действует посредством как эндокринных, так и паракринных путей с влиянием на его клетки-мишени. Многие из этих эффектов связаны с ингибированием секреции других гормонов, наиболее заметно гормона роста (GH). Они продуцируются большим разнообразием типов клеток в центральной нервной системе (CNS) и кишечнике и имеют множество функций, включая модулирование секреции гормона роста (GH), инсулина, глюкагона, а также множества других гормонов, которые являются антипролиферативными.

Эти плеотропные действия соматостатинов опосредованы шестью белками рецептора соматостатина (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Шесть белков рецептора соматостатина кодируются пятью различными генами рецептора соматостатина (Reisine and Bell, Endocr Rev. 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, Trends Endocrinol Metab 8, 398-405, 1997). Все рецепторы являются членами подгруппы класса A надсемейства рецептора, связанного с G-белком (GPCR). Рецептор SST2A является наиболее широко экспрессируемым подтипом в опухолях у людей и является преобладающим рецептором, с помощью которого подавляется секреция GH. Если не указано иное, термин «SSTR2» означает SSTR2a.

Можно селективно модулировать любой из подтипов рецептора соматостатина или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления селективное модулирование любого из подтипов рецептора соматостатина относительно других подтипов рецептора соматостатина или их комбинации пригодно в различных клинических вариантах применения. В некоторых вариантах осуществления селективное модулирование любого из подтипов рецептора соматостатина относительно других подтипов рецептора соматостатина снижает нежелательные побочные эффекты в различных клинических вариантах применения.

Например, модулирование активности SSTR2 опосредует ингибирование высвобождения гормона роста (GH) из передней доли гипофиза и высвобождение глюкагона из поджелудочной железы. SSTR2 также вовлечен во множество других биологических функций, таких как без ограничения пролиферация клеток, ноцицепция, воспаление и ангиогенез. В некоторых вариантах осуществления селективный модулятор SSTR2 используется в лечении акромегалии, нейроэндокринных опухолей кишечника, боли, нейропатий, нефропатий и воспаления, а также ретинопатий, обусловленных aberrантным ростом кровеносных сосудов. В некоторых других вариантах осуществления селективный модулятор SSTR2 используется в лечении артрита, боли, рака, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, болезни Кушинга, острой травмы легкого, синдрома острой дыхательной недостаточности и офтальмических нарушений, таких как связанная с возрастом дегенерация желтого пятна (AMD), диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек и офтальмопатия Грейвса, помимо прочего.

В некоторых вариантах осуществления агонисты SSTR3 ингибируют секрецию инсулина. В некоторых вариантах осуществления агонисты SSTR4 характеризуются противовоспалительным и антиноцицептивным эффектами. В некоторых вариантах осуществления агонисты SSTR5 ингибируют секрецию инсулина. Кроме того, SSTR5 также был вовлечен в модуляцию высвобождения гормона роста.

Пептид соматостатина и подтипы его рецепторов также широко экспрессируются в головном мозге, и разрыв или сокращение их активности потенциально вовлечены в несколько психиатрических и нейродегенеративных заболеваний. Например, концентрации соматостатина в коре головного мозга и гиппокампе снижаются у больных шизофренией, и одним из наиболее устойчивых нейропатологических признаков в этой группе пациентов является дефицит ингибирующих интернейронов коры головного мозга, экспрессирующих соматостатин. Соматостатин также высоко экспрессируется в участках головного мозга, ассоциированных с судорогами, и также считается, что он играет важную роль в развитии эпилепсии. Уровни соматостатина снижены в гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, что свидетельствует о восстановлении его передачи сигналов в качестве потенциальной мишени для лекарственного средства для нейродегенерации.

В одном аспекте соединение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват является селективным неопептидным агонистом SST2 смещенной активности, который пригоден для перорального введения млекопитающему, нуждающемуся в лечении с помощью модулятора соматостатина.

В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, применим в широком диапазоне терапевтических вариантов применения. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, используется в лечении различных заболеваний или состояний, таких как без ограничения акромегалия, нейроэндокринные опухоли, ретинопатии и другие офтальмологические нарушения, нейропатия, нефропатия, респираторные заболевания, рак, боль, нейродегенеративные заболевания, воспалительные заболевания, а также психиатрические и нейродегенеративные нарушения. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, используется в лечении акромегалии, нейроэндокринных опухолей, или и того, и другого, у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, используется в лечении акромегалии у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, используется в лечении нейроэндокринных опухолей.

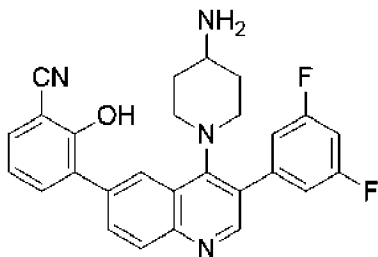
В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, ингибирует секрецию различных гормонов и трофических факторов у млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, применяется для подавления определенных эндокринных секретий, таких как без ограничения ГН, инсулин, глюкагон и пролактин. Подавление некоторых эндокринных секретий полезно в лечении нарушений, таких как акромегалия; нейроэндокринных опухолей, таких как карциноиды, ВИПомы, инсулиномы и глюкагономы; или диабета и связанных с диабетом патологий, включая ретинопатию, нейропатию и нефропатию. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, применяется для подавления экзокринных секретий в поджелудочной железе, желудке и кишечнике, для лечения нарушений, таких как панкреатит, фистулы, кровоточащие язвы и диарея, ассоциированные с такими заболеваниями, как СПИД или холера. Нарушения, вовлекающие аутокринные или паракринные секреции трофических факторов, таких как IGF-1 (а также некоторые эндокринные факторы), которые можно лечить путем введения соединений, описанных в данном документе, включают рак молочной железы, простаты и легкого (как мелкоклочечные, так и немелкоклеточные эпидермоиды), а также гепатомы, нейробластомы, аденокарциномы толстой кишки и поджелудочной железы (протокового типа), хондросаркомы и меланомы, диабетическую ретинопатию и атеросклероз, ассоциированный с сосудистыми трансплантатами и рестенозом после пластики сосудов.

В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, применяется для подавления медиаторов нейрогенного воспаления (например, вещество Р или тахикинины) и может использоваться в лечении ревматоидного артрита; псориаза; местного воспаления, например, ассоциированного с солнечным ожогом, экземой или другими источниками зуда; воспалительного заболевания кишечника; синдрома раздраженного кишечника; видов аллергии, включая астму и другие респираторные заболевания. В некоторых других вариантах осуществления модуляторы рецептора соматостатина, описанные в данном документе, действуют как нейромодуляторы в центральной нервной системе и пригодны в лечении болезни Альцгеймера и других форм деменции, боли и головных болей. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора соматостатина, описанный в данном документе, обеспечивает цитопротекцию при нарушениях, вовлекающих висцеральный кровоток, включая цирроз и расширение вен пищевода.

Соединение А является модулятором соматостатина, который пригоден в способах лечения, описанных в данном документе.

Соединение А

Используемое в данном документе соединение А относится к 3-(4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил)-2-гидроксibenзонитрилу, который имеет химическую структуру, показанную ниже.



Соединение А является селективным непептидным агонистом SST2 смещенной активности. В клинических испытаниях соединение А, как было показано, характеризуется оцененной биодоступностью приблизительно 70% и наблюдаемым периодом полувыведения от приблизительно 42 до приблизительно 50 часов. В некоторых вариантах осуществления соединение А применяется для лечения акромегалии, нейроэндокринных опухолей или и того, и другого. В некоторых вариантах осуществления соединение А применяется для лечения акромегалии. В некоторых вариантах осуществления соединение А применяется для лечения нейроэндокринных опухолей.

В некоторых вариантах осуществления соединение А в форме свободного основания включено в составы, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение А включено в составы, описанные в данном документе, в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение А включено в составы, описанные в данном документе, в виде фармацевтически приемлемого сольвата.

Используемое в данном документе выражение «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т. е. материал вводят индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия ни с одним из компонентов композиции, в которой он содержится.

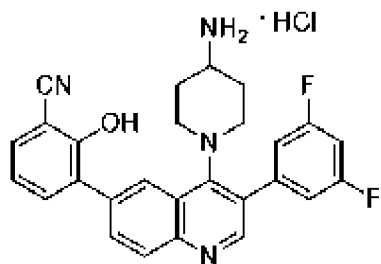
Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах осуществления, анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли обычно более растворимы и способны быстрее растворяться в желудочном и кишечном соках, чем неионные частицы, и поэтому пригодны в твердых дозированных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто зависит от pH, возможно селективное растворение в одной или другой части желудочно-кишечного тракта, и этой способностью можно управлять как одним аспектом свойств отсроченного и замедленного высвобождения. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может быть в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем проведения реакции соединения, раскрытого в данном документе, с кислотой. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в данном документе (т. е. форма свободного основания), является основным и реагирует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают без ограничения 1-гидрокси-2-нафтоевую кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспартовую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроевую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламную кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогоптоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую

кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (- L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; масляную кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (- L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; виннокаменную кислоту (+ L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (*пара*) и ундеценовую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления соединение А включено в составы, описанные в данном документе, в виде фармацевтически приемлемой солевой формы, которая выбрана из гидрохлорида соединения А и метансульфоновой кислоты с соединением А. В некоторых вариантах осуществления солевая форма соединения А представляет собой моногидрохлорид соединения А. В некоторых вариантах осуществления солевая форма соединения А представляет собой дигидрохлорид соединения А. В некоторых вариантах осуществления солевая форма соединения А представляет собой монометансульфоновую кислоту с соединением А. В некоторых вариантах осуществления солевая форма соединения А представляет собой диметансульфоновую кислоту с соединением А.

В одном аспекте моногидрохлорид соединения А (соединение А-HCl) включен в фармацевтические композиции, описанные в данном документе. Моногидрохлорид соединения А (соединение А-HCl), также известный как 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила моногидрохлорид, имеет следующую структуру:



В некоторых вариантах осуществления солевая форма соединения А является аморфной. В некоторых вариантах осуществления моногидрохлорид соединения А является аморфным.

В некоторых вариантах осуществления солевая форма соединения А является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления моногидрохлорид соединения А является кристаллическим.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы присоединения растворителя. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и

образуются в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и им подобные. Гидраты образуются, если растворитель представляет собой воду, или алкоголяты образуются, если растворитель представляет собой спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, с легкостью получают или образуют в ходе процессов, описанных в данном документе. Кроме того, соединения, представленные в данном документе, необязательно существуют в несольватированной, а также сольватированной формах.

Терапевтические средства, которые можно вводить млекопитающим, таким как люди, необходимо получать в соответствии с нормативными рекомендациями. Такие правительственные нормативные рекомендации называются надлежащей производственной практикой (GMP). В рекомендациях GMP указаны приемлемые уровни загрязнения активных терапевтических средств, такие как, например, количество остаточного растворителя в готовом продукте. Предпочтительными растворителями являются те, которые подходят для использования в объектах GMP и соответствуют нормам промышленной безопасности. Категории растворителей определены, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), «Impurities: Guidelines for Residual Solvents», Q3C(R3), (November 2005).

Растворители делят на три класса. Растворители 1 класса являются токсичными и их следует избегать. Растворители 2 класса представляют собой растворители, использование которых необходимо ограничивать при производстве терапевтических средств. Растворители 3 класса представляют собой растворители с низким токсичным потенциалом и с низким риском для здоровья людей. Данные для растворителей 3 класса указывают на то, что они менее токсичны в острых или краткосрочных исследованиях и проявляют отрицательные результаты в исследованиях генотоксичности.

Растворители 1 класса, которые следует избегать, включают бензол; тетрахлорид углерода; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтен и 1,1,1-трихлорэтан.

Примерами растворителей 2 класса являются ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлорэтен, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N, N-диметилацетамид, N, N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтен и ксилол.

Растворители 3 класса, которые обладают низкой токсичностью, включают уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, *трет*-бутилметилловый эфир (MTBE), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран.

Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (API) получают при производстве API. В большинстве случаев растворители полностью не

удаляются с помощью используемых на практике техник производства. Правильный выбор растворителя для синтеза API может повышать выход или определять такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Таким образом, растворитель является критическим параметром в способе синтеза.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение A-HCl, включают остаточное количество органического(-их) растворителя(-ей). В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение A-HCl, содержат остаточное количество растворителя 2 класса или 3 класса. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение A-HCl, содержат остаточное количество растворителя, выбранного из этилацетата, изопропилацетата, *трет*-бутилметилового эфира, гептана, изопропанола, метанола, ацетона, диметилформамида, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, 2-метилтетрагидрофурана, толуола и этанола.

Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, имеют определения, указанные ниже. Использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Названия разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный объект изобретения.

Используемый в данном документе термин «модулировать» означает взаимодействие с мишенью либо прямо, либо опосредованно, для изменения активности мишени, включая, только в качестве примера, повышение активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или расширение активности мишени.

Используемый в данном документе термин «модулятор» относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью либо прямо, либо опосредованно. Взаимодействия включают без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления модулятор является агонистом.

Используемые в данном документе термины «вводить», «осуществление введения», «введение» и им подобные относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций к желаемому участку биологического действия. Эти способы включают без ограничения пути перорального введения. Специалисты в данной области знакомы с техниками введения, которые можно использовать с соединениями и способами, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в данном документе, вводят перорально.

Подразумевается, что используемые в данном документе термины «совместное введение» или подобные охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых средства

вводят одним и тем же или различными путями введения либо в одно и то же, либо в разное время.

Используемые в данном документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству средства или соединения, которое вводят, что будет смягчать в некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, которое лечат. Результат включает снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для вариантов терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как раскрыто в данном документе, требуемое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в любом отдельном случае необязательно определяется с применением техник, таких как исследование с увеличением дозы.

Используемые в данном документе термины «усиливать» или «усиление» означают увеличение или продление либо эффективности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических средств, термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать либо эффективность, либо продолжительность действия других терапевтических средств в системе. Используемое в данном документе выражение «усиливающее эффективное количество» относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, который получают при смешивании или объединении более чем одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что оба активных ингредиента, например, соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль и совместно используемое средство, вводят пациенту одновременно в виде одной единицы или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты, например, соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль и совместно используемое средство, вводят пациенту в виде отдельных единиц одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

Термины «готовое изделие» и «набор» используются как синонимы.

Термин «субъект» или «пациент» охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения любого представителя класса млекопитающих: людей, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе, и другие виды человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как

крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобное. В одном аспекте млекопитающее является человеком.

Используемые в данном документе термины «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» включают облегчение, ослабление или улучшение состояния по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, смягчение заболевания или состояния, вызов регрессии заболевания или состояния, смягчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния или профилактически, и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые применяются в фармацевтике. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в данном документе, представлено, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в данный документ с помощью ссылки для такого раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в данном документе, может проводиться любым способом, который облегчает доставку соединений к участку действия. Эти способы включают без ограничения доставку через энтеральные пути (включая пероральный) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения у реципиента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; или в виде порошка или гранул.

Фармацевтические композиции, которые можно использовать перорально, включают таблетки, твердые капсулы, полученные из желатина, а также мягкие,

герметичные капсулы, полученные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены прессованием или формовкой, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешивания со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими средствами, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки имеют покрытие или насечку и составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавлены стабилизаторы. Ядра драже обеспечиваются подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты можно добавлять в таблетки для идентификации или определения характеристик различных комбинаций доз активных соединений.

Традиционные техники производства твердых дозированных форм для перорального применения включают без ограничения один или комбинацию способов: (1) сухого смешивания, (2) прямого прессования, (3) измельчения, (4) сухого или безводного гранулирования или (5) влажного гранулирование. См., например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие способы включают, например, высушивание распылением, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, высушивание распылением или нанесение покрытия в псевдооживленном слое (например, нанесение покрытия с использованием установки Вюрстера), тангенциальное нанесение покрытия, распыление сверху, таблетирование, экструзию и тому подобное.

Следует понимать, что помимо ингредиентов, конкретно указанных выше, соединения и композиции, описанные в данном документе, могут включать другие средства, традиционные в данной области, с учетом типа рассматриваемого состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

В настоящем документе представлены таблетки, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит соединение А-НСI или его сольват, диспергированные в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению, и необязательно одно или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе описана высушенная распылением твердая дисперсия, содержащая (а) соединение А-НСI или его сольват и (b) фармацевтически приемлемый полимер; при этом соединение А-НСI или его сольват диспергированы в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе описаны таблетки, полученные с помощью высушенных распылением твердых дисперсий, описанных в данном документе.

Высушенная распылением твердая дисперсия (SDD)

Аморфное состояние для большинства низкомолекулярных лекарственных средств является термодинамически нестабильным и, если температура стеклования (T_g) недостаточно высокая, также кинетически нестабильным. Однако аморфное состояние можно стабилизировать путем разведения лекарственного средства в матрице из вспомогательных веществ. Если аморфная молекула диспергирована в матрице с высокой T_g , низкая молекулярная подвижность обеспечивает диффузионный барьер, который ингибирует молекулярную подвижность, что требуется для фазового разделения при хранении. Фазовое разделение на домены, обогащенные лекарственными средствами, является предшественником формирования зародышей кристаллов и, в конечном итоге, массовой кристаллизации, что приводит к потере преимущества в растворимости. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые полимеры для применения в получении высушенных распылением твердых дисперсий представляют собой полимеры с высокой T_g . В случаях, когда активный фармацевтический ингредиент (API) и вспомогательное вещество являются термодинамически несмешиваемыми друг с другом в твердом состоянии, высушенная распылением твердая дисперсия (SDD) составлена так, что полученная T_g смеси, содержащей адсорбированную воду, больше на по меньшей мере 10°C - 20°C , чем при типичных условиях хранения. Кроме того, необходимо учитывать поглощение воды при хранении либо путем выбора негигроскопичного полимера, либо конфигурации упаковки, поскольку адсорбированная вода будет пластифицировать дисперсию и снижать T_g .

В некоторых вариантах осуществления соединение А-НСI или его сольват в высушенных распылением твердых дисперсиях, описанных в данном документе, является по существу аморфным.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер предусматривает полимеры целлюлозы, необязательно функционализированные любой комбинацией простых алкиловых эфиров, сложных алкиловых эфиров, сложных фталатных эфиров; винилового спирта; винилацетата; пропиленгликоля; пирролидона; винилпирролидона, оксиэтилена; оксипропилена; метакриловой кислоты; метилметакрилата; этиленгликоля; глицеридов этиленгликоля; этиленоксида; пропиленоксида; 2-этил-2-оксазолина; малеиновой кислоты; метилвинилового эфира; винилкапролактама или их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу, гидроксизтилметилцеллюлозу, ацетат гидроксизтилцеллюлозы, гидроксизтилэтилцеллюлозу, сополимеры поливинилового спирта и поливинилацетата, полиэтиленгликоль, сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, поливинилпирролидон (PVP), сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA), сополимеры полиэтилена и поливинилового спирта, блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, фталат ацетата целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, глицериды полиэтиленгликоля, состоящие из моно-, ди- и триглицеридов и сложных моно- и диэфиров полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозу, блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, поли(2-этил-2-оксазолин), поли(малеиновая кислота/метилвиниловый эфир), привитые сополимеры поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль, тетрафункциональный блок-сополимер этиленоксид/пропиленоксид, d-альфа-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит дисперсионный полимер. Дисперсионные полимеры выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), сукцината ацетата гипромеллозы (сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; HPMCAS, такого как HPMCAS-H, HPMCAS-L или HPMCAS-M), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), метилцеллюлозы, гидроксизтилметилцеллюлозы, ацетата гидроксизтилцеллюлозы, гидроксизтилэтилцеллюлозы, сополимеров поливинилового спирта и поливинилацетата, полиэтиленгликоля, сополимеров полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, поливинилпирролидона (PVP), сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA), сополимеров полиэтилена и поливинилового спирта, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена и их комбинаций.

HPMCAS представляет собой целлюлозный полимер с четырьмя типами заместителей, полупроизвольно замещенных на гидроксильных группах: метокси, гидроксипроилокси, ацетат и сукцинат. Полимер доступен в трех марках: L, M и H, на основе содержания ацетильных и сукциноильных групп (вес. %) в молекуле HPMCAS.

Марка L: 5-9% по весу ацетата, 14-18% по весу сукцината, 20-24% по весу метокси, 5-9% по весу гидроксипропилоксидов. Марка M: 7-11% по весу ацетата, 10-14% по весу сукцината, 21-25% по весу метокси, 5-9% по весу гидроксипропилоксидов. Марка H: 10-14% по весу ацетата, 4-8% по весу сукцината, 22-26% по весу метокси, 6-10% по весу гидроксипропилоксидов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер выбран из PVP/VA 64, PVP 30, HPMCAS-L, HPMCAS-M, HPMCAS-H, Eudragit L100-55, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата (PMMA или торговое название Eudragit L100), Eudragit EPO, HPMC E15, HPMC E3, HPMC E5, HPMCP-HP55 и Soluplus.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер выбран из PVP/VA 64 и HPMCAS-M. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PVP/VA 64. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой HPMCAS-M.

В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 10:1. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:8. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет от приблизительно 1:4 до приблизительно 1:7. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет от приблизительно 1:4 до приблизительно 1:6. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет от приблизительно 1:5 до приблизительно 1:6. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет приблизительно 1:10. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет приблизительно 1:9. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет приблизительно 1:8. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет приблизительно 1:7. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет приблизительно 1:6. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение соединения A-HCl или его сольвата и дисперсионного полимера составляет

твердая дисперсия содержит приблизительно 35% соединения А-НСІ или его сольвата. Количества в % рассчитывают на основе свободного основания, т. е. соединения А.

[illegible]

твердая дисперсия содержит приблизительно 25% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 25% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 27% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 28% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 29% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 30% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 31% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 32% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 33% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 34% по весу соединения A-HCl или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 35% по весу соединения A-HCl или его сольвата. Количества в % рассчитывают на основе свободного основания, т. е. соединения A.

В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит безводный растворитель. В некоторых вариантах осуществления безводный растворитель присутствует в определяемых количествах. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия не содержит безводного растворителя.

В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит безводный растворитель, выбранный из группы, состоящей из трет-бутанола, н-пропанола, н-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, ацетона, этилацетата, ацетонитрила, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата и их смесей. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит безводный растворитель, выбранный из группы, состоящей из метанола, ацетона и их смесей. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением твердая дисперсия дополнительно содержит метанол.

Таблетки

В одном аспекте в данном документе описана таблетка, содержащая соединение A-HCl или его сольват, диспергированные в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей,

одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению, и необязательно одно или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления соединение А-НСI или его сольват, диспергированные в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера, представляет собой высушенную распылением твердую дисперсию, описанную в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат от приблизительно 2% по весу до приблизительно 20% по весу соединения А-НСI или его сольвата. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат от приблизительно 2% по весу до приблизительно 15% по весу соединения А-НСI или его сольвата.

В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат от приблизительно 10% по весу до приблизительно 30% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат от приблизительно 20% по весу до приблизительно 35% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат от приблизительно 2% по весу до приблизительно 10% по весу соединения А-НСI или его сольвата, диспергированных в от приблизительно 10% по весу до приблизительно 30% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат от приблизительно 2% по весу до приблизительно 10% по весу соединения А-НСI или его сольвата, диспергированных в от приблизительно 10% по весу до приблизительно 30% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера; от приблизительно 40% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

В некоторых вариантах осуществления в дополнение к высушенной распылением твердой дисперсии дополнительные вспомогательные вещества в таблетках включают один или более разбавителей, один или более разрыхлителей, одно или более смазывающих веществ, одно или более веществ, способствующих скольжению, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления в дополнение к высушенной распылением твердой дисперсии дополнительные вспомогательные вещества в таблетках включают микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей. Наполнители/связующие

вещества/разбавители выбраны из целлюлозы (такой как микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза), крахмала, желатина, сахаров (таких как сахароза, глюкоза, декстроза, маннит и лактоза), натуральных и синтетических камедей (таких как гуммиарабик, альгинат натрия, камедь панвар и камедь гхатти), поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, восков и любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

В некоторых вариантах осуществления один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 20% до приблизительно 80% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 40% до приблизительно 65% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 50% до приблизительно 65% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65% или приблизительно 70% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют приблизительно 58% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления менее 70% по весу, менее 65% по весу, менее 60% по весу, менее 55% по весу или менее 50% по весу общего веса таблетки составляют один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей. В некоторых вариантах осуществления менее 60% по весу общего веса таблетки составляют один или более наполнителей/связующих веществ/разбавителей.

В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат один или более разрыхлителей. Разрыхлители выбраны из кроскармеллозы натрия, кросповидона, гликолята крахмала натрия, вигума HV, метилцеллюлозы, агара, бентонита, целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат кросповидон.

В некоторых вариантах осуществления один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 2% до приблизительно 30% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 5% до приблизительно 20% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 10% до приблизительно 20% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления один или более

разрыхлителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19% или приблизительно 20% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления один или более разрыхлителей в таблетках, описанных в данном документе, составляют приблизительно 15% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления менее 20% по весу общего веса таблетки составляют один или более разрыхлителей.

В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат одно или более смазывающих веществ. Смазывающие вещества выбраны из талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, глицерилбегената, гидрированных растительных масел, полиэтиленгликоля и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют приблизительно 0,1%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,7%, приблизительно 0,8%, приблизительно 0,9% или приблизительно 1% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют приблизительно 0,5% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления менее 2% по весу общего веса таблетки составляют одно или более смазывающих веществ. В некоторых вариантах осуществления менее 1% по весу общего веса таблетки составляют одно или более смазывающих веществ.

В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат одно или более веществ, способствующих скольжению. Вещество, способствующее скольжению, представляет собой вещество, которое добавляют к порошку для улучшения его текучести. Примеры веществ, способствующих скольжению, включают стеарат магния, коллоидный диоксид кремния, крахмал и тальк. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат коллоидный диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 0,1% до

приблизительно 5% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют от приблизительно 0,5% до приблизительно 1,5% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют приблизительно 0,1%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,7%, приблизительно 0,8%, приблизительно 0,9%, приблизительно 1%, приблизительно 1,1%, приблизительно 1,2%, приблизительно 1,3%, приблизительно 1,4%, приблизительно 1,5%, приблизительно 1,6%, приблизительно 1,7%, приблизительно 1,8%, приблизительно 1,9% или приблизительно 2% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления одно или более смазывающих веществ в таблетках, описанных в данном документе, составляют приблизительно 1% по весу общего веса таблетки. В некоторых вариантах осуществления менее 2% по весу общего веса таблетки составляют одно или более смазывающих веществ. В некоторых вариантах осуществления менее 1,5% по весу общего веса таблетки составляют одно или более смазывающих веществ.

Дополнительные вспомогательные вещества

В некоторых вариантах осуществления таблетка, описанная в данном документе, содержит дополнительные вспомогательные вещества, включая без ограничения буферные средства, вещества, способствующие скольжению, консерванты и красители. Дополнительные вспомогательные вещества, такие как наполнители, средства регулирования тоничности и хелатирующие средства, находятся в пределах объема вариантов осуществления.

Неограничивающие примеры буферных средств включают без ограничения бикарбонат натрия, бикарбонат калия, гидроксид магния, лактат магния, глюкомат магния, гидроксид алюминия, совместно осажденные гидроксид алюминия/бикарбонат натрия, смесь аминокислоты и буфера, смесь глицината алюминия и буфера, смесь кислой соли аминокислоты и буфера и смесь щелочной соли аминокислоты и буфера. Дополнительные буферные средства включают цитрат натрия, тартрат натрия, ацетат натрия, карбонат натрия, полифосфат натрия, полифосфат калия, пирофосфат натрия, пирофосфат калия, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат дикалия, фосфат тринатрия, фосфат трикалия, ацетат натрия, метафосфат калия, оксид магния, гидроксид магния, карбонат магния, силикат магния, ацетат кальция, глицерофосфат кальция, хлорид кальция, гидроксид кальция, лактат кальция, карбонат кальция, бикарбонат кальция и другие соли кальция.

В некоторых вариантах осуществления таблетка, описанная в данном документе, содержит консервант. Консерванты включают противомикробные средства, антиоксиданты и средства, которые повышают стерильность. Иллюстративные

консерванты включают аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, ВНА, ВНТ, лимонную кислоту, эриторбиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, парабены (метил-, этил-, бутил-), бензойную кислоту, сорбат калия, ванилин и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления таблетка, описанная в данном документе, содержит краситель для идентификации и/или эстетических целей для полученной жидкой формы. Подходящие красители в качестве иллюстрации включают красный краситель для химической и пищевой промышленности №3, красный краситель для химической и пищевой промышленности №20, красный краситель для химической и пищевой промышленности №40, желтый краситель для химической и пищевой промышленности №6, синий краситель для химической и пищевой промышленности №2, зеленый краситель для химической и пищевой промышленности №5, оранжевый краситель для химической и пищевой промышленности №5, карамель, окись железа(III) и их смеси.

Дополнительные вспомогательные вещества предусмотрены в вариантах осуществления таблеток. Эти дополнительные вспомогательные вещества выбирают на основе функции и совместимости с композициями таблеток, описанными в данном документе, и их можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms* (New York, NY: Marcel Decker 1980) и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в данный документ с помощью ссылки во всей своей полноте.

В дополнительных вариантах осуществления таблетки, описанные в данном документе, представляют собой таблетки с оболочкой, такие как таблетки с энтеросолюбильной оболочкой, таблетки с сахарной оболочкой или таблетки с пленочной оболочкой.

В одном варианте осуществления отдельные единичные дозы также включают пленочные оболочки, которые разлагаются при пероральном проглатывании или при контакте с разбавителем. В одном варианте осуществления эти составы производят с помощью традиционных техник.

Прессованные таблетки представляют собой твердые дозированные формы, полученные путем прессования объемных составов смесей, описанных выше. В различных вариантах осуществления прессованные таблетки, которые разработаны для растворения во рту, будут содержать один или более ароматизаторов. В других вариантах осуществления прессованные таблетки будут содержать пленку, окружающую готовую прессованную таблетку. В некоторых вариантах осуществления пленочная оболочка способствует соблюдению больным режима и схемы лечения (например, оболочки Opadry® или сахарная оболочка). Пленочные оболочки, содержащие Opadry®, обычно

составляют от приблизительно 1% до приблизительно 5% веса таблетки. В других вариантах осуществления прессованные таблетки включают одно или более вспомогательных веществ.

В настоящем документе представлены лекарственные формы в виде таблеток с пленочной оболочкой, которые содержат комбинацию активного ингредиента (например, соединение A-HCl) и одного или более вспомогательных веществ для таблетирования для образования ядра таблетки и затем нанесения оболочки на ядро. Ядра таблеток получают с помощью традиционных способов таблетирования и с помощью последующего прессования и нанесения оболочки.

Энтеросолюбильные оболочки представляют собой оболочки, которые выдерживают воздействие желудочной кислоты, но растворяются или распадаются в кишечнике.

В одном аспекте твердая дозированная форма для перорального применения, раскрытая в данном документе, включает энтеросолюбильную(-ые) оболочку(-и). Энтеросолюбильные оболочки содержат одно или более из следующего: фталат ацетата целлюлозы; сополимеры метилакрилата и метакриловой кислоты; сукцинат ацетата целлюлозы; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (сукцинат ацетата гипромеллозы); фталат поливинилацетата (PVAP); сополимеры метилметакрилата и метакриловой кислоты; сополимеры метакриловой кислоты, ацетат целлюлозы (и его версии сукцината и фталата); сополимеры стирола и малеиновой кислоты; сополимеры полиметакриловой кислоты/акриловой кислоты; фталат гидроксиэтилэтилцеллюлозы; сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; тетрагидрофталат ацетата целлюлозы; акриловую смолу; шеллак.

Энтеросолюбильная оболочка представляет собой оболочку, нанесенную на таблетку, пилюлю, капсулу, пеллету, шарик, гранулу, частицу и пр., таким образом, чтобы она не растворялась до достижения тонкого кишечника.

Таблетки с сахарной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, что может быть полезным для маскировки неприятных вкусов или запахов и для защиты таблеток от окисления.

Таблетки с пленочной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой растворимого в воде материала. Пленочные оболочки включают без ограничения гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и фталат ацетата целлюлозы. Пленочные оболочки имеют такие же общие характеристики, что и сахарные оболочки. Прессованные несколько раз таблетки представляют собой прессованные таблетки, полученные с помощью более чем одного цикла прессования, включая многослойные таблетки, а также таблетки с прессованным или сухим покрытием. В некоторых вариантах осуществления таблетки покрыты растворимой в воде, не зависящей от pH пленочной оболочкой, которая

обеспечивает мгновенное разложение для быстрого, активного высвобождения (например, продукты Opadry).

Дозировка в таблетке

В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 80 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 60 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет приблизительно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет приблизительно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет приблизительно 30 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет приблизительно 40 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет приблизительно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет приблизительно 60 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет приблизительно 70 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А-НСI или его сольвата в таблетке составляет приблизительно 80 мг.

Способы введения дозы и схемы лечения

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, используются в качестве лекарственных препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, которое будет получать пользу от модулирования активности соматостатина. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в данном документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые содержат соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективных количествах для указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение А, описанное в данном документе, вводят для профилактических и/или терапевтических видов лечения. В некоторых терапевтических вариантах применения композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичной задержки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья

пациента, веса и реакции на лекарственные средства и решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяются способами, включающими без ограничения клинические испытания с увеличением дозы и/или определением диапазона доз.

В целом, однако, дозы, используемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг в день соединения А. В одном варианте осуществления желаемая доза в целях удобства представлена в виде одной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами времени, например, в виде двух, трех, четырех или больше частей дозы в день.

В любом из вышеуказанных аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых соединение вводят один раз в день.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры представлены с только с целью иллюстрации, а не ограничения объема формулы изобретения, представленной в данном документе.

Пример 1. Капсулы для перорального применения

Иллюстративные капсулы описаны ниже в таблице 1.

Таблица 1.

Название компонента	Функция	Количество на единицу (мг)	% вес./вес.
Соединение А-НCl ^a	Лекарственное вещество	10,00	5,00
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	85,5	42,77
Маннит	Разбавитель	85,5	42,77
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	7,4	3,70
Витамин Е, представляющий собой полиэтиленгликольсукцинат (TPGS)	Солубилизатор	8,5	4,27
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	2,0	1,00
Стеарилфумарат натрия	Смазывающее вещество	1,0	0,50
Желатиновая капсула размера 2 ^c	Оболочка капсулы	Н. д.	Н. д.
Всего		200,00 ^b	100,00

^aКоличество, скорректированное для анализа, и содержание влаги, хлорида и изопропилового спирта;

^bВес заполнения капсулы, отрегулированный на основе анализа смеси;

^cСостоящий из красного оксида железа, диоксида титана и желатина.

Иллюстративное описание способа изготовления капсул, полученных гранулированием из расплава, является следующим.

Стадия 1. Влажное гранулирование с высоким усилием сдвига. Плавляли витамин Е, представляющий собой полиэтиленгликольсукцинат (TPGS). Соединение А-НCl, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и диоксид кремния загружали в гранулятор для влажного гранулирования с высоким усилием сдвига и смешивали. Расплавленный витамин Е TPGS распыляли на компоненты для гранулирования.

Стадия 2. Измельчение. Влажный гранулят измельчали через ситовую мельницу с использованием сита подходящего размера.

Стадия 3. Смешивание. Стеарилфумарат натрия просеивали с использованием сита подходящего размера. Измельченный гранулят загружали в диффузионный смеситель (с барабаном) вместе со стеарилфумаратом натрия и смешивали.

Стадия 4. Инкапсуляция. Капсулы по 10 мг автоматически инкапсулировали в желатиновые капсулы 2 размера.

Пример 2. Высушенные распылением твердые дисперсии

Высушенные распылением твердые дисперсии получали с 15% по весу соединения А-НCl: составы 15/85 соединение А-НCl/HPMCAS-M и 15/85 соединение А-НCl/PVP VA64. Производство завершали с использованием BLD-150, лабораторной сушилки Bend с производительностью по сушильному газу 150 кг/ч. Изменяемыми параметрами были загрузка твердых веществ в раствор для состава SDD HPMCAS-M для способствования уменьшению засорения сопла и температура на выходе из сушилки для SDD PVP VA64 для снижения риска колебаний, которые могут возникнуть при производстве для клинических исследований. Первоначальный план скрининга технологических параметров предусматривал производство в условиях пониженной температуры на выходе из сушилки с соплом с большим отверстием для получения более крупных частиц, однако, на основе результатов первого распыления было определено, что давление распыления, необходимое для достижения желаемого расхода раствора, было слишком низким, чтобы полностью распылить раствор через большее отверстие. Поскольку температура на выходе из сушилки имеет тенденцию к большей изменчивости, чем расход раствора, скрининг параметров сдвигали, чтобы сосредоточиться на снижении риска только температуры на выходе из сушилки при обеспечении полного распыления капель. Изменение температуры на выходе из сушилки может влиять на уровни остаточного растворителя в SDD, что может влиять на физическую и химическую стабильность. Все распыления успешно завершали с хорошими выходами и они свидетельствовали о надежном производственном пространстве для обоих составов.

Подробности изготовления состава SDD 15/85 соединение А-HPMCAS-M

Три подпартии SDD 15/85 соединение А-НCl/HPMCAS-M распыляли для исследования производственного пространства и подготовки для проведения клинических испытаний. Подпартию сначала распыляли при 10 вес. % твердых веществ, и значительное засорение сопла, которое, по-видимому, влияло на шлейф распыления раствора, наблюдали через приблизительно 45 минут.

Раствор разводили до 8 вес. %, и подпартию производили в течение 1 часа, чтобы убедиться, что засорение снижалось. Очень небольшое засорение наблюдали во время получения этой партии через приблизительно 50 минут в растворе, но, по-видимому, оно не влияло на шлейф распыления, и выбирали загрузку 8 вес. % твердых частиц.

Охлаждающую воду при 2 гал./мин. и приблизительно 7°C пропускали через крышку распылительной сушилки при всех распылениях, чтобы поддерживать крышку холодной и предотвращать налипание и потемнение. На протяжении всего производства никакого значительного нарастания или потемнения крышки не наблюдали. Между распылениями не выполняли никакой очистки, и все распыления выполняли из одного раствора с дополнительным растворителем, добавленным перед изготовлением партий 2А и 2С. Краткое описание параметров изготовления, используемых для всех трех подпартий, показано в таблице 2.

Таблица 2. Краткое описание изготовления для SDD 15/85 соединение А-НСI/НРМСАS-М.

Параметр	Партия 2А	Партия 2В	Партия 2С
Собранный объем SDD (г)	5316	2231	624
Загрузка твердых частиц в раствор (вес. %)	8	10	8
Растворитель	Метанол		
Распылитель	Вихревое сопло для работы под давлением: Steinen A75		
Давление распыления (фунтов/кв. дюйм изб.)	370	301	345
Поток раствора (г/мин.)	131	132	131
Расход сушильного газа (г/мин.)	1848	1848	1848
Температура на входе сушилки (°C)	146	145	144
Температура на выходе из сушилки (°C)	45	45	45
Вторичное высушивание тарелки с объемом материала	16 часов при 40°C/15%RH	17 часов при 40°C/15%RH	
Выход сухого вещества (%) ¹	96	96	93
Длительность распыления (часы)	8	3	1
Рассчитанное относительное насыщение осушителя (%)	11		
Рассчитанная точка росы (°C)	3		

¹Выход сухого вещества рассчитывали в виде деления объема собранных образцов SDD и сухого материала на количество распыленных твердых веществ.

Подробности изготовления состава SDD 15/85 соединение А-НСI/PVP VA64

Распыление для скрининга технологических параметров и демонстрационную партию FPN также обеспечивали для состава SDD 15/85 соединение А-НСI/PVP VA64. Температуру на выходе из сушилки изменяли для снижения риска вариабельности параметров способа для подготовки выполнения клинического испытания.

Технологическое пространство было ограничено максимальной температурой на выходе из сушилки, температурой на выходе из сушилки и минимальным желаемым расходом раствора. Устанавливали максимальную температуру на входе сушилки 160°C, чтобы избежать налипания или потемнения SDD на крышке распылительной сушилки, и

устанавливали минимальный расход 100 г/мин., чтобы обеспечить достаточную пропускную способность. Выбирали значения минимальной и максимальной температуры на выходе из сушилки 40°C и 65°C соответственно, чтобы обеспечить достаточное высушивание частиц и то, что температура на выходе из сушилки не будет превышать T_g влажных частиц.

При распылении для скрининга технологических параметров для состава PVP VA64 исследовали производственное пространство путем изменения температуры на выходе из сушилки. Это позволяло исследовать влияние относительного насыщения осушителя на содержание остаточного растворителя в частицах, их морфологию, плотность и стабильность.

Охлаждающую воду пропускали при 2 гал./мин. и приблизительно 7°C при всех распылениях, чтобы предотвратить накопление и потемнение крышки, и ни то, ни другое не было замечено. Не наблюдали никакого засорения сопла при всех трех изготовлении. Все распыления проводили из одного раствора. Подробная информация об изготовлении каждой подпартии обобщена в таблице 3.

Таблица 3. Параметры процесса SDD 15/85 соединение А-НСI*/PVP VA64

Параметр	Партия 4А	Партия 4В	Партия 4С
Собранный объем SDD (г)	5285	623	624
Загрузка твердых частиц в раствор (вес. %)	8		
Растворитель	Метанол		
Распылитель	Вихревое сопло для работы под давлением: Steinen A75		
Давление распыления (фунтов/кв. дюйм изб.)	422	449	445
Поток раствора (г/мин.)	128	133	132
Расход сушильного газа (г/мин.)	1845	1848	1849
Температура на входе сушилки (°C)	143	153	132
Температура на выходе из сушилки (°C)	45	49	40
Вторичное высушивание тарелки с объемом материала	18 часов при 40°C/15%RH	26 часов при 40°C/15%RH	
Выход сухого вещества (%) ¹	92	86	91
Длительность распыления (часы)	8	1	1
Рассчитанное относительное насыщение осушителя (%)	11	9	14
Рассчитанная точка росы (°C)	3		

*Соединение А-НСI, составленное на основе свободного основания.

¹Выход сухого вещества рассчитывали в виде деления объема собранных образцов SDD и сухого материала на количество распыленных твердых веществ.

Определение характеристик SDD

Свойства частиц. Распределение частиц по размерам и объемную плотность и насыпную плотность после уплотнения измеряли для каждой партии SDD соединения А-НСI. SDD НРМСАС-М характеризуются большими размерами частиц, что ожидалось, поскольку раствор НРМСАС-М является более вязким, чем раствор PVP VA64, что приводит к более крупным каплям для заданной конфигурации сопла. Повышенная

загрузка твердых веществ в раствор партии 2В привела к более крупным частицам, чем в партии 2А и 2С, что также происходило из-за более высокой вязкости раствора для распыления. Распределения частиц по размерам для всех партий PVPVA-64 являются подобными, как ожидалось.

Объемная плотность и насыпная плотность после уплотнения 2А и 2С являются подобными, тогда как партия 2В характеризуется несколько меньшей плотностью, возможно, из-за более крупных частиц. Объемная плотность и насыпная плотность после уплотнения для всех партий PVPVA-64 являются подобными, что указывает на надежность способа в отношении влияния температуры на выходе из сушилки на свойства порошка.

Содержание остаточного растворителя и воды. Остаточный метанол и воду шести SDD измеряли с помощью GC и KF соответственно. Все SDD содержали остаточный метанол ниже нормы ICH 0,3 вес. % после вторичного высушивания, что свидетельствует о достаточном высушивании при 40°C/15%RH.

Морфология согласно SEM. Морфологию частиц всех шести SDD оценивали с помощью SEM. Каждая SDD продемонстрировала типичную морфологию без признаков частиц неправильной формы, что свидетельствует о достаточном распылении для всех тестируемых условий. Частицы HPMCAS-M в основном представляли собой сжатые сферы, тогда как SDD из PVP VA64 содержали большую фракцию сферических частиц.

Кристалличность согласно PXRD. Все шесть SDD оценивали в отношении кристалличности с помощью PXRD. Все SDD были аморфными согласно PXRD, что видно по отсутствию острых дифракционных пиков.

Термические характеристики согласно DSC. Все шесть SDD характеризовали с помощью модулированной DSC. Результаты сведены в таблице 4. Все изготовленные SDD были аморфными и гомогенными согласно DSC, что видно по наличию единственного стеклования в обратном тепловом сигнале. Ни один из составов не продемонстрировал признаки кристаллизации после T_g, что свидетельствует о низкой склонности к кристаллизации соединения А при этих значениях температуры для обоих составов. Кроме того, оба состава продемонстрировали высокую T_g относительно значений температуры окружающей среды, что свидетельствует о низком риске для физической стабильности в сухих условиях. Упаковка для минимизации влажности будет необходима для состава PVP VA64.

Таблица 4. Сведенные термические характеристики шести партий, измеренные с помощью DSC.

Образец	Партия	T _g (°C)	Станд. откл.*	Дельта Ср (Дж/(г * °C))	Станд. откл.*
SDD 15/85 соединение А-НCl/HPMCAS-M	2А	135,2	0,35	0,27	0,03
	2В	134,7	0,36	0,25	0,02
	2С*	134,5	0,95	0,26	0,00
SDD 15/85 соединение А-НCl /PVP VA64	4А*	125,5	0,04	0,31	0,01
	4В	125,6	0,26	0,30	0,01

	4С	125,6	0,17	0,35	0,08
*Среднее из n=2 повторов. В результате станд. откл. фактически рассчитывается как диапазон/2.					

Заключение

Наблюдения в отношении физической стабильности. SDD PVP VA64, по-видимому, расплывалась при хранении с кристаллами, наблюдаемыми через 3 месяца (40°C/75%RH в открытом состоянии). Рекомендуется хранение с высушивающим средством. SDD HPMCAS-M была физически стабильна в течение 6 месяцев при 40°C/75%RH в открытом состоянии.

Наблюдения в отношении химической стабильности. Возможное катализируемое кислотой разложение в составе HPMCAS-M в отношении стабильности. Некоторое разложение наблюдали также в составе PVP VA64, но не такое значительное как в SDD HPMCAS-M. Потребуется упаковка для SDD PVPVA, что будет обусловлено проблемами с физической стабильностью.

15% по весу соединения A/PVP VA64 выбирали в качестве основного состава SDD.

Стабильность через 12 месяцев. SDD 15% соединение A-HCl/PVP-VA64

12-месячные образцы SDD выдерживали при 5°C, 25°C/60% RH и 40°C/75% RH с высушивающим средством. Получали образцы для анализа воды согласно титрованию по Карлу Фишеру и сразу же анализировали; оставшиеся образцы высушивали под вакуумом в течение ночи для удаления остаточной влаги и сохранения физического состояния SDD для дальнейшего определения характеристик. Перечень аналитических тестов, выполненных для определения характеристик, включал: внешний вид, содержание воды согласно титрованию по Карлу Фишеру, порошковую рентгеновскую дифракцию (PXRD), сканирующую электронную микроскопию (SEM), определение термических характеристик с помощью модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC), характеристику растворения с помощью теста на микроцентрифуге (MCT), анализ и родственные вещества согласно HPLC.

Заключение из анализа PXRD в отношении образцов для определения стабильности SDD через 12 месяцев. Не было признаков кристалличности в образцах, хранящихся 12 месяцев при каждом из условий стабильности.

Заключение из анализа SEM в отношении образцов для определения стабильности SDD через 12 месяцев. Не наблюдали слипания частиц при всех условиях определения стабильности через 12 месяцев. Не было признаков кристалличности в образцах, хранящихся 12 месяцев при каждом из условий стабильности.

Заключение из анализа SEM в отношении образцов для определения стабильности SDD через 12 месяцев. Не наблюдали слипания частиц при всех условиях определения стабильности через 12 месяцев. Не было признаков кристалличности в образцах, хранящихся 12 месяцев при каждом из условий стабильности.

Заключение из анализа mDSC в отношении образцов для определения стабильности SDD через 12 месяцев. В повторном анализе 12-месячного образца SDD,

выдерживаемого при 5°C, получили невоспроизводимые термограммы, причина этого результата в настоящее время неизвестна. Образец при 5°C определяли как физически стабильный согласно всем другим техникам определения характеристик. 12-месячные образцы SDD, выдерживаемые при 25°C/60%RH и 40°C/75%RH, показали одну воспроизводимую Tg при 124-125°C, что подтверждало вывод о том, что SDD стабильна через 12 месяцев хранения с высушивающим средством при этих условиях.

Закключение из анализа МСТ в отношении образцов для определения стабильности SDD через 12 месяцев. Характеристики растворения образцов в условиях недостаточного разбавления для определения стабильности через 12 месяцев согласуются с исходным значением (t_0) образца, хранящегося при -20°C.

Подробности изготовления состава SDD 35/65 соединение A-HCl/PVP VA64

Высушенные распылением твердые дисперсии получали с 35% по весу соединения A-HCl: Состав 35/65 соединение A-HCl/PVP VA64.

Производство SDD выполняли с помощью лабораторной сушилки SD-180. Вторичное высушивание проводили с помощью конвекционной сушилки Binder. Подробная информация обобщена в таблице 5.

Распыление успешно выполняли с хорошим выходом.

Таблица 5. Параметры процесса SDD 35/65 соединение A-HCl*/PVP VA64

Параметр	Значение
Собранный объем SDD (г)	2796
Загрузка твердых частиц в раствор (вес. %)	10,8
Растворитель	Метанол
Распылитель	SD-90 с вихревым соплом для работы под давлением
Давление распыления (фунтов/кв. дюйм изб.)	320
Поток раствора (г/мин.)	115
Расход сушильного газа (факт. куб. фут/минуту)	80
Температура на входе сушилки (°C)	100
Температура на выходе из сушилки (°C)	45
Заданное значение конденсатора (°C)	-20
Вторичное высушивание тарелки с объемом материала	48 часов при 40°C/давление окружающей среды

*Соединение A-HCl, составленное на основе свободного основания

Пример 3. Таблетки для перорального применения

Иллюстративные таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 60 мг на основе высушенных распылением твердых дисперсий представлены в таблицах 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13.

Типичные вспомогательные вещества, используемые для получения таблеток, включают: микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния и Opadry White 03K184116 (пленочная оболочка).

Таблица 6. Иллюстративные таблетки по 10 мг на основе высушенной распылением твердой дисперсии.

Название компонента	Функция	Количество на единицу (мг)	% вес./вес.
Высушенная распылением твердая дисперсия			
Соединение А-НСI	Лекарственное вещество	10,00	3,20
PVP/VA 64	Пленкообразующее средство	56,67	18,15
Метанол ^а	Растворитель	Н. д.	Н. д.
Вальцевание/смешивание			
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	130,31	41,74
Маннит	Разбавитель	53,04	16,99
Кросповидон	Разрыхлитель	30,29	9,71
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	1,53	0,49
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,76	0,24
Смешивание/прессование			
Кросповидон	Разрыхлитель	18,18	5,82
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	1,52	0,49
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,76	0,24
Пленочная оболочка			
Opadry® White 03K18416 ^б	Средство для нанесения пленочной оболочки	9,09	2,91
Очищенная вода ^с	Растворитель	Н. д.	Н. д.
Всего		312,15	100,0

^аМетанол, удаленный при высушивании в ходе процесса высушивания распылением.

^бСоставленный из гипромеллозы 2910, диоксида титана и триацетина.

^сОчищенная вода, удаленная при высушивании в ходе процесса нанесения пленочной оболочки.

Таблица 7. Иллюстративные таблетки по 20 мг на основе высушенной распылением твердой дисперсии (HPMCAS-M).

распределенном твердом дисперсии (ТД-МОН-М):				
№ состава		A1	A2	A3
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		20/400	20/400	20/400
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активная	15/85 соединение А-НCl/HPMCAS-M	33,33%	33,33%	33,33%
Местный модификатор pH	Лимонная кислота	-	-	5,00%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	38,11%	40,11%	36,78%

№ состава		A1	A2	A3
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		20/400	20/400	20/400
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси		
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением Mannogem EZ)	19,06%	20,06%	18,39%
Средство, способствующее разрыхлению	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	-	-
Разрыхлитель	Гликолят крахмала натрия (Explotab)	5,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	5,00%	3,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Экстрагранулярные				
Разрыхлитель	Гликолят крахмала натрия (Explotab)	3,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	-	2,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 8. Иллюстративные таблетки по 20 мг на основе высушенной распылением твердой дисперсии (PVPVA 64).

№ состава		B1	B2	B3
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		20/400	20/400	20/400
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активная	15/85 соединение А-НCl /PVPVA 64	33,33%	33,33%	33,33%
Местный модификатор РН	Лимонная кислота	5,00%	-	-
Наполнитель	Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	43,17%	33,17%	33,17%
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением Mannogem EZ)	-	20,00%	-
Средство, способствующее разрыхлению	Хлорид натрия (порошок NaCl)	5,00%	-	20,00%
Разрыхлитель	Гликолят крахмала натрия (Explotab)	6,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	6,00%	6,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%

№ состава		B1	B2	B3
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		20/400	20/400	20/400
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси		
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Экстрагранулярные				
Разрыхлитель	Гликолят крахмала натрия (Explotab)	6,00%	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	-	6,00%	6,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 9. Дополнительные иллюстративные таблетки по 20 мг на основе высушенной распылением дисперсии.

№ состава		A4	B4	B5	B6
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		20/400	20/606,1	20/400	20/606,1
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси			
Предварительное гранулирование					
Активная	15/85 соединения А-НCl /HPMCAS-M	33,33%	-	-	-
Активная	15/85 соединение А-НCl /PVPVA 64	-	22,00%	33,33%	22,00%
Местный модификатор PH	Лимонная кислота	5,00%	5,00%	-	-
Наполнитель	Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	35,61%	40,50%	33,17%	43,00%
Наполнитель	Маннит (высушенный распылением Mannogem EZ)	16,56%	15,00%	16,00%	17,50%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	10,00%	10,00%	10,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
Экстрагранулярные					
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	6,00%	6,00%	6,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 10. Иллюстративные таблетки по 30 мг и 40 мг на основе высушенной распылением твердой дисперсии (PVPVA 64).

№ состава		D1	D2
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		30/909,2	40/1212,3
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси	
Активная	15/85 соединение А-НCl /PVPVA 64	22,00	22,00
Наполнитель	Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	43,00	43,00

Наполнитель	Маннит (Pardeck M100)	17,50	17,50
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	10,00	10,00
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	6,00	6,00
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50	0,50
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25	0,25

Таблица 11. Дополнительные иллюстративные таблетки по 40 мг на основе высушенной распылением твердой дисперсии (PVPVA 64).

№ состава		E1	E2	E3
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		40/500	40/600	40/600
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активная	35/65 соединение А-НСI /PVPVA 64	34,29%	28,57%	28,57%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	32,14%	28,18%	22,18%
Наполнитель	Маннит (Pardeck M100)	16,07%	14,09%	11,09%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,00%	5,00%	7,81%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	5,00%	7,81%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Экстрагранулярные				
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	-	11,67%	11,67%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	3,00%	3,00%	4,69%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	3,00%	4,69%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 12. Иллюстративные таблетки по 60 мг на основе высушенной распылением твердой дисперсии (PVPVA 64).

№ состава		C1	C2	C3
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		60/500	60/600	60/600
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активная	35/65 соединение А-НС1 /PVPVA 64	34,29%	28,57%	28,57%
Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	32,14%	28,18%	22,18%
Наполнитель	Маннит (Pardeck M100)	16.07%	14.09%	11.09%

Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,00%	5,00%	7,81%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	5,00%	7,81%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Экстрагранулярные				
Наполнитель	Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	-	11,67%	11,67%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	3,00%	3,00%	4,69%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	3,00%	4,69%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 13. Дополнительные иллюстративные таблетки по 60 мг на основе высушенной распылением твердой дисперсии (PVPVA 64).

№ состава		C4	C5	C6
Дозировка таблетки/вес таблетки (мг/мг)		60/600	60/600	60/600
Функция	Ингредиент	% вес./вес. смеси		
Предварительное гранулирование				
Активная	35/65 соединение А-НCl /PVPVA 64	28,57%	28,57%	28,57%
Наполнитель	Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	15,08%	18,41%	18,41%
Наполнитель	Маннит (Parateck M100)	7,54%	9,21%	9,21%
Разрыхлитель	Прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500)	20,00%	-	-
Средство, способствующее разрыхлению	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	10,00%	-
Средство, способствующее разрыхлению	1:1 хлорид натрия:хлорид калия	-	-	10,00%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	5,00%	5,00%	5,00%
Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	5,00%	5,00%	5,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%
Экстрагранулярные				
Наполнитель	Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	11,31%	11,31%	11,31%
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	3,00%	3,00%	3,00%

Разрыхлитель	Кросповидон (PVP-XL)	3,00%	3,00%	3,00%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	0,50%	0,50%	0,50%
Средство, способствующее разрыхлению	Хлорид натрия (порошок NaCl)	-	5,00%	-
Средство, способствующее разрыхлению	1:1 хлорид натрия:хлорид калия	-	-	5,00%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	0,25%	0,25%	0,25%

Таблица 14. Иллюстративные таблетки на основе высушенной распылением твердой дисперсии.

Функция	Иллюстративные ингредиенты	% вес./вес. таблетки
Предварительное гранулирование		
Активная (SDD)	15/85 соединение А-НСI/HPMCAS-M, 15/85 соединение А-НСI /PVPVA 64 или 35/65 соединение А-НСI /PVPVA 64	от 20 до 35%
Наполнитель(-и)	Микрокристаллическая целлюлоза, Маннит	от 20 до 60%
Разрыхлитель(-и)	Прежелатинизированный крахмал, Кроскармеллоза натрия, Кросповидон	от 5 до 30%
Средство(-а), способствующее(-ие) разрыхлению	Хлорид натрия (порошок NaCl), 1:1 хлорид натрия:хлорид калия	от 0 до 10%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния	от 0,25 до 1%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	от 0,25 до 1%
Общее предварительное гранулирование		от 70 до 85%
Экстрагранулярные		
Наполнитель(-и)	Микрокристаллическая целлюлоза	от 0 до 20%
Разрыхлитель(-и)	Кроскармеллоза натрия, Кросповидон	от 3 до 10%
Средство(-а), способствующее(-ие) разрыхлению	Хлорид натрия (порошок NaCl), 1:1 хлорид натрия:хлорид калия	от 0 до 5%
Вещество, способствующее скольжению	Диоксид кремния	от 0,25 до 1%
Смазывающее вещество	Стеарат магния	от 0,25 до 1%
Общее количество экстрагранулярных материалов		от 15 до 30%

Иллюстративное неограничивающее описание способа изготовления таблеток на основе SDD является следующим.

Стадия 1. Сушка распылением. Соединение A-HCl и коповидон растворяли в MeOH. Раствор высушивали распылением. Собирали высушенную распылением твердую дисперсию (SDD соединения A-HCl).

Стадия 2. Вальцевание. Смесь для гранулирования, состоящую из SDD соединения A-HCl, наполнителя(-ей), разрыхлителя(-ей), вещества(веществ), способствующего(-их) скольжению, и смазывающего(-их) вещества(веществ), перемешивали. В некоторых вариантах осуществления смесь для гранулирования, состоящую из SDD соединения A-HCl, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона, коллоидного диоксида кремния, получали и перемешивали. Внутригранулярную часть стеарата магния просеивали и добавляли в смесь для гранулирования. Полученную смесь перемешивали. Смесь для гранулирования загружали в бункер для вальцевания и прессовали в ленты. Ленты пропускали через сито с использованием встроенной вибрационной мельницы для разбивки лент и измельчения в гранулы.

В некоторых вариантах осуществления смесь для гранулирования содержит от приблизительно 20% до приблизительно 35% (вес./вес. конечного веса таблетки) SDD соединения A-HCl. В некоторых вариантах осуществления смесь для гранулирования содержит приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 28%, 29%, приблизительно 33%, приблизительно 34% (вес./вес. конечного веса таблетки) SDD соединения A-HCl. В некоторых вариантах осуществления SDD соединения A-HCl содержит 15/85 соединение A-HCl /HPMCAS-M, 15/85 соединение A-HCl /PVPVA64 или 35/65 соединение A-HCl /PVPVA 64 SDD.

Стадия 3. Смешивание. Внутригранулярный материал перемешивали с экстрагранулярными вспомогательными веществами. Экстрагранулярные вспомогательные вещества включают одно или более вспомогательных веществ, выбранных из наполнителей, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ. Экстрагранулярные компоненты включают микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния. Экстрагранулярное смазывающее вещество, стеарат магния, просеивали с использованием сита подходящего размера, затем добавляли в смесь и перемешивали.

Стадия 4. Прессование. Конечную смесь прессовали в таблетки.

Стадия 5. Дражирование. Суспензию для пленочной оболочки Opadry White 03K18416 получали в очищенной воде и таблетки покрывали с помощью Opadry White 03K18416 в дражировочном котле с перфорированным внешним кожухом.

Пример 4. Оценка характеристик состава у собак

Дизайны исследований

Оценивали два условия* у собаки: предварительная обработка +Pg (имитирует человеческий желудок натощак, pH 1-2) и предварительная обработка -Pg (имитирует людей, принимающих PPI или антациды, pH 3-5). (*: 1-недельное вымывание между каждым условием; Pg=пентагастрин.)

Раствор соединения A-HCl

N=4 подвергавшихся воздействию собак. Среда: пропиленгликоль. Условия: -Pg.

Капсула, полученная с помощью HMG соединения A-HCl

N=4 подвергавшихся воздействию собак. Условия: +Pg, -Pg.

Таблетки на основе высушенной распылением твердой дисперсии соединения A-HCl: PVPVA

2 группы из N=6 подвергавшихся воздействию самцов собак. Условия: +Pg, -Pg.

Результаты этого исследования представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15. Оценка PK у собак для составов соединения A-HCl

PK Параметры	Раствор (-Pg)	Капсула 20 мг, полученная с помощью HMG		Таблетки по 20 мг на основе SDD PVPVA	
		Натощак +Pg	Натощак -Pg	Натощак +Pg	Натощак -Pg
$C_{\max}$ (нг/мл)	$191 \pm 55,2$	$126 \pm 99,6$	$14,2 \pm 2,9$	$67,5 \pm 41,3$	$125 \pm 72,6$
AUC_{0-t} (нг * ч./мл)	1390 ± 559	874 ± 623	$85,2 \pm 32,6$	366 ± 243	454 ± 226

Как показано в таблице 15 и на фиг. 2, составы капсул, полученных с помощью HMG, демонстрировали плохие характеристики у собак, не обработанных пентагастрином, тогда как таблетки на основе высушенной распылением твердой дисперсии демонстрировали лучшие характеристики; для состава капсул, полученных с помощью HMG, AUC без пентагастрина составляла только 11% от AUC с пентагастрином ($98,2 \text{ нг} * \text{ч./мл}$ по сравнению с $917 \text{ нг} * \text{ч./мл}$). Для сравнения AUC для составов таблеток SDD PVPVA без пентагастрина составляла 185% и 124% от условия с пентагастрином соответственно. Эти данные показывают, что составы таблеток SDD PVPVA лучше в среде с высоким pH желудка (например, как будет у субъектов, которые принимают PPI или антациды).

Таблица 16. Оценка PK у собак для таблетки 60 мг 35/65 SDD PVP-VA соединения A-HCl

PK Параметры	35% суспензия SDD	Таблетка на основе SDD PVPVA 60 мг		
		Таблетка C3	Таблетка C4	Таблетка C5
$C_{\max}$ (нг/мл)	437 ± 140	377 ± 129	329 ± 144	357 ± 146
AUC_{0-t} (нг * ч./мл)	3630 ± 1990	3110 ± 1360	2540 ± 1120	2560 ± 1140

Пример 5. Многокогортное исследование с однократной дозой фазы 1 для оценки относительной биодоступности, характеристик и безопасности двух составов соединения A

Исследование проводили в не более чем 3 когортах, каждая с конкретной основной целью.

Когорта 1. Для определения рабочих характеристик таблеток по 10 мг, полученных на основе высушенной распылением твердой дисперсии (SDD) соли соединения A-HCl.

Когорта 2. Для оценки относительной биодоступности таблеток по 10 мг на основе SDD по сравнению с капсулами по 10 мг состава, полученного с помощью

гранулирования из расплава (HMG) соединения A-HCl. Для определения влияния времени приема пищи на фармакокинетику низких доз таблеток по 10 мг на основе SDD.

Когорта 3. Для определения влияния времени приема пищи на фармакокинетику таблеток на основе SDD и пропорциональности доз в дозах выше 20 мг. Для определения оптимального режима введения доз, что приводит к достаточному системному воздействию с короткой продолжительностью голодания после введения дозы.

Дизайн исследования

В исследование включали до тридцати шести (36) субъектов, являющихся здоровыми мужчинами и женщинами. Когорты 1-2 состояли из четырех периодов каждая, а когорта 3 состояла из трех периодов.

Когорта 1

Оценивали таблетки на основе SDD. До двенадцати (12) субъектов, являющихся здоровыми мужчинами и женщинами, включали в каждую когорту. Когорта 1 состояла из 4 периодов. В 1 периоде субъектам вводили ингибитор протонного насоса (лансопразол, 15 мг два раза в день в течение 3 дней (от дня -3), который принимали перорально за по меньшей мере 30 минут до приема пищи, один раз утром и один раз вечером). На четвертый день (день 1 исследования) субъекты натошак будут принимать последнюю дозу лансопразола (15 мг) за 60 минут до 20 мг соединения А (2×10 мг таблеток на основе SDD). Во 2 периоде субъектам натошак вводили 20 мг соединения А (2×10 мг таблеток на основе SDD). В 3 периоде субъектам натошак вводили 20 мг соединения А (2×10 мг таблеток на основе SDD) с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира. В 4 периоде субъекты натошак будут принимать не более 80 мг соединения А (не более 8×10 мг таблеток на основе SDD). Фактическую дозу выбирали на основе фармакокинетических данных из периода 2.

Для 1 периода. Вечером перед введением дозы (день -1) субъектам вводили их вечернюю дозу 15 мг лансопразола, давали ужин по меньшей мере через 30 минут после введения лансопразола, а затем им необходимо было голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день -1. В день 1 им вводили утреннюю дозу (последнюю дозу) 15 мг лансопразола по меньшей мере за 60 минут до введения соединения А (2×10 мг таблеток на основе SDD). Субъекты продолжали голодать в течение 2 часов после приема соединения А, после чего им разрешалось принимать стандартную пищу.

Для 2 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день 7. В день 8 20 мг соединения А (2×10 мг таблеток на основе SDD) вводили перорально. Субъекты продолжали голодать в течение 2 часов после приема соединения А, после чего им разрешалось принимать стандартную пищу.

Для 3 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день 14. В день 15 им позволяли съесть высококалорийную пищу с высоким содержанием жира в течение 30 минут. После завершения приема пищи соединение А (2×10 мг таблеток на основе SDD) вводили (не более чем через 30 минут после начала приема пищи). Никакой

дополнительной пищи не давали в течение по меньшей мере 4 часов после введения соединения А.

Субъектам не позволяли выполнять интенсивные физические нагрузки > 30 минут/день за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования.

Оценки РК и безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (АЕ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование и телеметрический мониторинг (только для периода 4), а также медицинские осмотры проводили в запланированное время на протяжении всего исследования.

Когорта 2.

Когорта состояла из четырех периодов. В каждом периоде однократную дозу 20 мг соединения А (2×10 мг SDD) вводили перорально.

Для 1 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день -1 . В день 1 пищу с низким содержанием жира давали через 2 часа после введения 20 мг соединения А (2×10 мг капсул, полученных с помощью HMG; эталонный состав).

Для 2 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день 7. В день 8 им давали пищу с низким содержанием жира через 2 часа после введения 20 мг соединения А (2×10 мг таблеток на основе SDD; тестируемый состав).

Для 3 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день 14. В день 15 им давали пищу с низким содержанием жира через 1 час после введения 20 мг соединения А (2×10 мг таблеток на основе SDD).

Для 4 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день 21. В день 22 им давали пищу с низким содержанием жира через 0,5 час после введения 20 мг соединения А (2×10 мг таблеток на основе SDD).

Финальный визит исследования проводили в день 29. Субъектам не позволяли выполнять интенсивные физические нагрузки > 30 минут/день за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. Оценки РК и безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (АЕ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях и медицинские осмотры проводили в запланированное время на протяжении всего исследования.

Когорта 3.

Когорта состояла из трех периодов. В каждом периоде однократную дозу SDD соединения А (40, 60 или 80 мг) вводили перорально (4×10 мг таблеток на основе SDD, 6×10 мг таблеток на основе SDD или 8×10 мг таблеток на основе SDD). Между каждой дозой соединения был период вымывания, составляющий по меньшей мере 10 дней.

Для 1 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день -1 . В день 1 им давали пищу с низким содержанием жира через 1 час после введения 40 мг соединения А (4×10 мг таблеток на основе SDD).

Для 2 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день 10. В день 11 им давали стандартную пищу через 1 ч. или 2 ч. после введения 80 мг

соединения А (8×10 мг таблеток на основе SDD). Время приема пищи (через 1 ч. или 2 ч. после введения соединения А) зависело от среднего значения AUC_{0-24} , определенной в период 1.

Для 3 периода. Субъекты должны были голодать в течение ночи (≥ 10 ч.) в день 20. В день 21 им давали стандартную пищу через 1 ч. или 4 ч. после введения 60 или 80 мг соединения А (6×10 мг таблеток на основе SDD или 8×10 мг таблеток на основе SDD). Доза и время приема стандартной пищи зависели от среднего значения AUC_{0-24} , определенной в период 2.

Финальный визит исследования проводили в день 29. Субъектам не позволяли выполнять интенсивные физические нагрузки > 30 минут/день за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. Оценки РК и безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (АЕ), клинические лабораторные тесты, измерения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях и медицинские осмотры проводили в запланированное время на протяжении всего исследования.

Популяция исследования

В исследование включали до 36 субъектов, являющихся здоровыми мужчинами или женщинами возрастом от 18 до 55 лет включительно. Только для когорты 2 субъектами являлись мужчины и женщины возрастом от 18 до 65 лет включительно на момент скрининга.

Критерии включения

Каждый субъект должен был соответствовать всем следующим критериям включения, чтобы участвовать в исследовании. Субъекты, являющиеся мужчинами и женщинами возрастом от 18 до 55 лет включительно на момент скрининга. Только для когорты 2 субъектами являлись мужчины и женщины возрастом от 18 до 65 лет включительно на момент скрининга. Индекс массы тела (BMI) от 18 до 30 кг/м^2 включительно. Желание воздерживаться от энергичных, непривычных упражнений и занятий спортом, определяемых как более 30 минут в день, за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. Если субъектом была гетеросексуальная или бисексуальная женщина, она не должна обладать детородным потенциалом ИЛИ должна согласиться на использование высокоэффективного или двух клинически приемлемых методов контрацепции.

Критерии исключения

Здоровый субъект, соответствующий любому из следующих критериев, должен был быть исключен из исследования. Перед лечением соединением А. Любое неконтролируемое или активное серьезное системное заболевание, которое делает участие в исследовании небезопасным или может мешать оценке конечных точек исследования. Злокачественное новообразование в анамнезе или его наличие, за исключением надлежащим образом поддававшихся лечению базальноклеточных или плоскоклеточных видов карциномы кожи в течение последних 5 лет. Активная острая или хроническая инфекция. Использование любого исследуемого лекарственного средства в течение

последних 60 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, перед первым введением дозы исследуемого лекарственного средства. Использование табачных и/или содержащих никотин продуктов, рекреационных лекарственных средств или алкоголя в течение 48 ч. до начала исследования и согласие воздерживаться от употребления на протяжении всего исследования. Злоупотребление алкоголем в анамнезе или в настоящее время и/или зависимость от других лекарственных средств в течение < 1 года до скрининга. Использование какого-либо отпускаемого по рецепту или отпускаемого без рецепта (ОТС) лекарственного средства или альтернативных медицинских продуктов в течение 14 дней со дня -1. Использование содержащих кофеин напитков или пищи в течение 48 ч. до дня -1 и в течение 48 часов до каждого дня осмотра для всех последующих периодов. Прием пищи, содержащей семена мака, в течение 7 дней до скрининга и до завершения оценки исследования. Прием умеренных или сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4. Интенсивные физические нагрузки в течение > 30 мин./день за 3 дня до дня -1 и на протяжении всего исследования. Потеря крови ≥ 500 мл или донорство крови в течение 3 месяцев до начала исследования. Наличие уровней амилазы и/или липазы $>2 \times \text{ULN}$, аланинаминотрансферазы (ALT) и/или аспаратаминотрансферазы (AST) $>2 \times \text{ULN}$, общего билирубина $>1,5 \times \text{ULN}$ (за исключением случая с известным синдромом Гилберта) и/или креатинина в сыворотке крови выше верхнего предела нормы. Реакции гиперчувствительности к любым вспомогательным веществам в исследуемом лекарственном средстве в анамнезе. Положительный результат при скрининге на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) или антитело к гепатиту С (HCV-Ab), или положительный результат в анамнезе. Субъекты, являющиеся женщинами, с положительным сывороточным тестом на беременность или кормящие грудью. Только для когорты 1 субъекты, которые классифицируются как медленные метаболизаторы или сверхбыстрые метаболизаторы CYP2C19.

Тестируемый продукт, доза и способ введения

Таблетки по 10 мг (SDD). Несколько таблеток проглатывали с водой в зависимости от дозы, определенной для указанного периода/когорты.

Эталонная терапия, доза и способ введения

Состав капсул, полученных с помощью HMG, по 10 мг служил в качестве эталонного состава. Несколько капсул проглатывали с водой в зависимости от дозы, определенной для указанного периода/когорты.

Фармакокинетические параметры в плазме крови

Образцы крови для определения РК собирали для оценки значений концентрации соединения А в плазме крови.

Параметры РК рассчитывали для соединения А, и следующие показаны в таблицах ниже. Площадь под кривой концентрации в плазме крови от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}); максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}); время для достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max});

Результаты

Результаты этого клинического испытания показали, что совместное введение ингибиторов протонного насоса оказало лишь незначительное влияние на фармакокинетику, наблюдаемую при введении таблеток на основе SDD, при этом более короткое время голодания достигается с таблетками на основе SDD, и таблетки на основе SDD обеспечивают лучшую пропорциональную дозе фармакокинетику.

Результаты для когорты 1 представлены в таблице 17.

Таблица 17. Результаты для когорты 1

	Среднее значение	SD	CV%
1 период (SDD 20 мг +PPI)			
T_{max} (ч.)	2 (1,5-3)		
C_{max} (нг/мл)	92,5	21,6	23,3
AUC_{0-24} (ч. * нг/мл)	891	240	26,9
2 период (SDD 20 мг отдельно)			
T_{max} (ч.)	3 (1,5-6)		
C_{max} (нг/мл)	114	40,6	35,5
AUC_{0-24} (ч. * нг/мл)	1140	337	29,5
3 период (SDD 20 мг+пища)			
T_{max} (ч.)	1,8 (1,3-4)		
C_{max} (нг/мл)	16,7	6,82	40,9
AUC_{0-24} (ч. * нг/мл)	155	46,3	29,9
4 период (SDD 60 мг)			
T_{max} (ч.)	3 (1-6)		
C_{max} (нг/мл)	305	139	45,4
AUC_{0-24} (ч. * нг/мл)	2900	1240	42,6
Соотношение P4/P2			
C_{max}	3,0 (1,7-3,4)		
AUC_{0-24}	2,8 (1,6-3,7)		

Среднее значение и диапазон указаны для T_{max} . Среднее значение и диапазон указаны для соотношений P4/P2. Все дозы вводили после голодания в течение ночи и с голоданием в течение 2 ч. после введения дозы. Пища: пища с высоким содержанием жира.

Когорта 1 (SDD 10 мг x 2 при различных условиях): наблюдаемые воздействия с PPI и без него довольно сопоставимы. Когорта 1 (SDD 10 мг x 2 по сравнению с 10 мг x 6): наблюдали относительное пропорциональное дозе увеличение воздействия.

При сравнении с таблетками на основе SDD относительное пропорциональное дозе увеличение воздействия не наблюдали с капсулами, полученными с помощью HMG. См. фиг. 1. Данные пропорциональности доз для капсул, полученных с помощью HMG, полученных из предыдущего клинического исследования, представлены в таблице 18.

Таблица 18. Сравнительные данные: пропорциональность доз, наблюдаемая для составов капсул, полученных с помощью HMG, после однократной дозы (4 ч. голодания после введения дозы).

Параметр (среднее значение)	День	5 мг (n=5)	10 мг (n=6)	20 мг (n=5)	30 мг (n=5)	40 мг (n=6)	60 мг (n=6)
-----------------------------	------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

T _{max} (ч.)	1	1,2 ± 0,11	1,8 ± 0,94	2,4 ± 0,82	1,4 ± 0,91	3,4 ± 1,1	3,0 ± 1,2
C _{max} (нг/мл)	1	16,8 ± 7,22	78,7 ± 45,3	88,7 ± 43,3	78,2 ± 60,7	185 ± 118	154 ± 77,6
AUC ₀₋₂₄ (нг·ч./мл)	1	167 ± 73,4	661 ± 340	811 ± 409	578 ± 411	1770 ± 888	1450 ± 656

Показанные данные представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение

Результаты для когорты 2 представлены в таблице 19.

Таблица 19. Результаты для когорты 2

	Среднее значение	SD	CV%
1 период (HMG, 2 ч. голодания)			
T _{max} (ч.)	2 (0,75-3)		
C _{max} (нг/мл)	123	54,4	44,4
AUC ₀₋₂₄ (ч. * нг/мл)	1060	462	43,6
2 период (SDD, 2 ч. голодания)			
T _{max} (ч.)	2 (1-3)		
C _{max} (нг/мл)	97,2	32,8	33,7
AUC ₀₋₂₄ (ч. * нг/мл)	877	320	36,5
3 период (SDD, 1 ч. голодания)			
T _{max} (ч.)	1,4 (0,75-4)		
C _{max} (нг/мл)	89,3	37,0	41,4
AUC ₀₋₂₄ (ч. * нг/мл)	721	319	44,2
4 период (SDD, 30 мин. голодания)			
T _{max} (ч.)	1,3 (0,75-4)		
C _{max} (нг/мл)	81,3	26,8	32,9
AUC ₀₋₂₄ (ч. * нг/мл)	630	212	33,6
Соотношение P3/P2 (%)			
C _{max}	92%		
AUC ₀₋₂₄	82%		

Все дозы вводили после голодания в течение ночи.

Когорта 2 (SDD 10 мг x 2 по сравнению с HMG и при разной продолжительности голодания после приема дозы): таблетки на основе SDD, по-видимому, не обладали лучшим воздействием, чем капсулы, полученные с помощью HMG, и эти два состава были относительно сопоставимы. Для таблеток на основе SDD AUC₀₋₂₄ (мера степени абсорбции) через 1 ч. голодания после приема дозы снижалась до 82% от таковой, наблюдаемой через 2 ч. голодания после приема дозы, что является относительно небольшим снижением воздействия.

По сравнению с характеристиками таблеток на основе SDD при различных сценариях длительности голодания после приема дозы, капсулы, полученные с помощью HMG, показали плохие результаты при различных сценариях длительности голодания после приема дозы в завершеном ранее клиническом исследовании. Фармакокинетические данные, полученные после введения дозы 20 мг (10 мг капсулы,

полученные с помощью HMG, x2), у 12 субъектов (N=4 мужчин, N=8 женщин), представлены в таблице 20.

Таблица 20. Сравнительные данные: характеристики капсул, полученных с помощью HMG, при различных длительностях голодания после приема дозы

Длительность голодания после приема дозы	T _{max} (ч.)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (ч. * нг/мл)
4 часа	0,75-6	134 (48,9)	1280 (344)
2 часа	0,75-3	104 (35,5)	930 (293)
1 час	0,75-3	92,2 (30,6)	654 (244)
Соотношение (%): 2 ч./1 ч.	-	89%	70%
Показанные данные C _{max} и AUC ₀₋₂₄ являются средними значениями (стандартное отклонение). Диапазон показан для T _{max} .			

С составами капсул, полученных с помощью HMG, отмечали снижение степени абсорбции приблизительно 30% с 1-часовым голоданием после приема дозы по сравнению с 2-часовым голоданием после приема дозы.

Капсулы, полученные с помощью HMG, с 2-часовым голоданием оценивали в фазе 2 клинических испытаний. 1-часовое голодание является более желательным, чем 2-часовое голодание. Только 18% потери AUC₍₀₋₂₄₎ наблюдали с 1-часовым голоданием по сравнению с 2-часовым голоданием. SDD с голоданием в течение 1 ч. будет использоваться для фазы 3. Важно, что таблетки на основе SDD показывали лучшую пропорциональность дозы, чем капсулы, полученные с помощью HMG, с обеспечением введения 3,0 x дозы (т. е. 60 мг) в фазе 3 клинических испытаний.

Примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстрации, и различные модификации или изменения, предлагаемые специалистам в данной области, должны быть включены в сущность и содержание данной заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Высушенная распылением твердая дисперсия, содержащая

(a) 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и

(b) фармацевтически приемлемый полимер;

где 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват диспергированы в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

2. Высушенная распылением твердая дисперсия по п. 1, где

фармацевтически приемлемый полимер характеризуется высокой температурой стеклования (T_g).

3. Высушенная распылением твердая дисперсия по п. 1 или п. 2, где

фармацевтически приемлемый полимер предусматривает полимеры целлюлозы, необязательно функционализированные любой комбинацией простых алкиловых эфиров, сложных алкиловых эфиров, сложных фталатных эфиров; винилового спирта; винилацетата; пропиленгликоля; пирролидона; винилпирролидона, оксиэтилена; оксипропилена; метакриловой кислоты; метилметакрилата; этиленгликоля; глицеридов этиленгликоля; этиленоксида; пропиленоксида; 2-этил-2-оксазолина; малеиновой кислоты; метилвинилового эфира; винилкапролактама или их комбинаций.

4. Высушенная распылением твердая дисперсия по п. 1 или п. 2, где

фармацевтически приемлемый полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, ацетат гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксиэтилэтилцеллюлозу, сополимеры поливинилового спирта и поливинилацетата, полиэтиленгликоль, сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, поливинилпирролидон (PVP), сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA), сополимеры полиэтилена и поливинилового спирта, блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, фталат ацетата целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, глицериды полиэтиленгликоля, состоящие из моно-, ди- и триглицеридов и сложных моно- и диэфиров полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозу, блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, поли(2-этил-2-оксазолин), поли(малеиновая кислота/метилвиниловый эфир), привитые сополимеры поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоль, тетра-функциональный блок-сополимер этиленоксид/пропиленоксид, d-альфа-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат или их комбинации.

5. Высушенная распылением твердая дисперсия по п. 1 или п. 2, где

фармацевтически приемлемый полимер представляет собой сукцинат ацетата

гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA).

6. Высушенная распылением твердая дисперсия по п. 1 или п. 2, где фармацевтически приемлемый полимер представляет собой сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы марки М (HPMCAS-М).

7. Высушенная распылением твердая дисперсия по п. 1 или п. 2, где фармацевтически приемлемый полимер представляет собой сополимеры поливинилпирролидона и поливинилацетата в соотношении 6:4 (PVP/VA 64).

8. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-7, где весовое соотношение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого полимера составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 10:1.

9. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-7, где весовое соотношение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого полимера составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10.

10. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-7, где весовое соотношение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого полимера составляет от приблизительно 1:4 до приблизительно 1:6.

11. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-7, где весовое соотношение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого полимера составляет от приблизительно 1:1,5 до приблизительно 1:6.

12. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-7, где высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере приблизительно 5% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

13. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-7, где высушенная распылением твердая дисперсия содержит по меньшей мере приблизительно 10% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

14. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-7, где высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 15% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-

гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

15. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-7, где высушенная распылением твердая дисперсия содержит приблизительно 35% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

16. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-15, дополнительно содержащая безводный растворитель.

17. Высушенная распылением твердая дисперсия по п. 16, где безводный растворитель выбран из группы, состоящей из трет-бутанола, н-пропанола, н-бутанола, изопропанола, этанола, метанола, ацетона, этилацетата, ацетонитрила, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, метилацетата и их смесей.

18. Высушенная распылением твердая дисперсия по п. 16 или п. 17, где безводный растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, ацетона и их смесей.

19. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 16-18, где безводный растворитель представляет собой метанол.

20. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-19, где 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват являются по существу аморфными.

21. Высушенная распылением твердая дисперсия по любому из пп. 1-20, где 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват представляют собой 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват.

22. Таблетка, содержащая высушенную распылением твердую дисперсию по любому из пп. 1-21; один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и

необязательно одно или более средств для нанесения пленочной оболочки.

23. Таблетка, содержащая 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват, диспергированный в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера;

один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одной или более добавок для разрыхления, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и

необязательно одно или более средств для нанесения пленочной оболочки.

24. Таблетка по п. 23, где 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват, диспергированный в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера, представляет собой высушенную распылением твердую дисперсию.

25. Таблетка по любому из пп. 22-24, где один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов предусматривают микрокристаллическую целлюлозу, маннит, прежелатинизированный крахмал, кроскармеллозу натрия, кросповидон, хлорид натрия, 1:1 хлорид натрия:хлорид калия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

26. Таблетка по любому из пп. 22-25, где таблетка содержит от приблизительно 2% по весу до приблизительно 20% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

27. Таблетка по любому из пп. 22-25, где таблетка содержит: таблетка содержит приблизительно 2% по весу, приблизительно 3% по весу, приблизительно 4% по весу, приблизительно 5% по весу, приблизительно 6% по весу, приблизительно 7% по весу, приблизительно 8% по весу, приблизительно 9% по весу, приблизительно 10% по весу, приблизительно 11% по весу, приблизительно 12% по весу, приблизительно 13% по весу, приблизительно 14% по весу или приблизительно 15% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

28. Таблетка по любому из пп. 23-27, где таблетка содержит от приблизительно 10% по весу до приблизительно 35% по весу полимерной матрицы, образованной из фармацевтически приемлемого полимера.

29. Таблетка по любому из пп. 23-28, где таблетка содержит от приблизительно 2% по весу до приблизительно 15% по весу 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера, при этом диспергированный 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват в полимерной матрице составляет от приблизительно 20% по весу до приблизительно 35% по весу таблетки;

от приблизительно 40% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и

необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

30. Таблетка по любому из пп. 23-24, где таблетка содержит

от приблизительно 20% по весу до приблизительно 40% высушенной распылением дисперсии 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера;

от приблизительно 60% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одной или более добавок для разрыхления, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и

необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

31. Таблетка по п. 30, где

высушенная распылением дисперсия предусматривает соотношение от приблизительно 15/85 до приблизительно 35/65 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата и полимерной матрицы из сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA).

32. Таблетка по п. 23, где таблетка содержит

от приблизительно 20% по весу до приблизительно 35% по весу высушенной распылением дисперсии 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера;

при этом высушенная распылением дисперсия предусматривает соотношение от приблизительно 15/85 до приблизительно 35/65 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата и полимерной матрицы из сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA);

от приблизительно 60% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, хлорида натрия, 1:1 хлорид натрия:хлорид калия, диоксида кремния и стеарата магния;

необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

33. Таблетка по любому из пп. 23-32, где таблетка содержит

приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34% или приблизительно 35% по весу высушенной распылением дисперсии 3-[4-(4-

аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера;

при этом высушенная распылением дисперсия предусматривает соотношение приблизительно 15/85 или приблизительно 35/65 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата и полимерной матрицы из сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA);

от приблизительно 60% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более разбавителей, одного или более разрыхлителей, одной или более добавок для разрыхления, одного или более смазывающих веществ, одного или более веществ, способствующих скольжению; и

необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

34. Таблетка по любому из пп. 23-32, где таблетка содержит

приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34% или приблизительно 35% по весу высушенной распылением дисперсии 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, диспергированного в полимерной матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера;

при этом высушенная распылением дисперсия предусматривает соотношение приблизительно 15/85 или приблизительно 35/65 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата и полимерной матрицы из сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) или сополимеров поливинилпирролидона и поливинилацетата (PVP/VA);

от приблизительно 60% по весу до приблизительно 80% по весу одного или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, хлорида натрия, 1:1 хлорид натрия:хлорид калия, диоксида кремния и стеарата магния;

необязательно менее чем приблизительно 5% по весу одного или более средств для нанесения пленочной оболочки.

35. Таблетка по любому из пп. 22-34, где

таблетка содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг или приблизительно 80 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-

дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

36. Таблетка по любому из пп. 22-35, где

таблетка содержит приблизительно 10 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

37. Таблетка по любому из пп. 22-35, где

таблетка содержит приблизительно 20 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

38. Таблетка по любому из пп. 22-35, где

таблетка содержит приблизительно 30 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

39. Таблетка по любому из пп. 22-35, где

таблетка содержит приблизительно 40 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

40. Таблетка по любому из пп. 22-35, где

таблетка содержит приблизительно 50 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

41. Таблетка по любому из пп. 22-35, где

таблетка содержит приблизительно 60 мг 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

42. Способ лечения акромегалии, или нейроэндокринных опухолей, или и того, и другого, у человека, включающий пероральное введение человеку с акромегалией или нейроэндокринными опухолями таблетки по любому из пп. 22-41.

43. Способ по п. 42, где таблетку вводят перорально один раз в день.

44. Способ по п. 42 или п. 43, где таблетку вводят по меньшей мере за 30 минут до приема пищи.

45. Способ по п. 43 или п. 44, где таблетку вводят по меньшей мере за 60 минут до приема пищи.

46. Способ по любому из пп. 42-45, где таблетку вводят с приемом стакана воды на пустой желудок за по меньшей мере 30 минут до приема пищи.

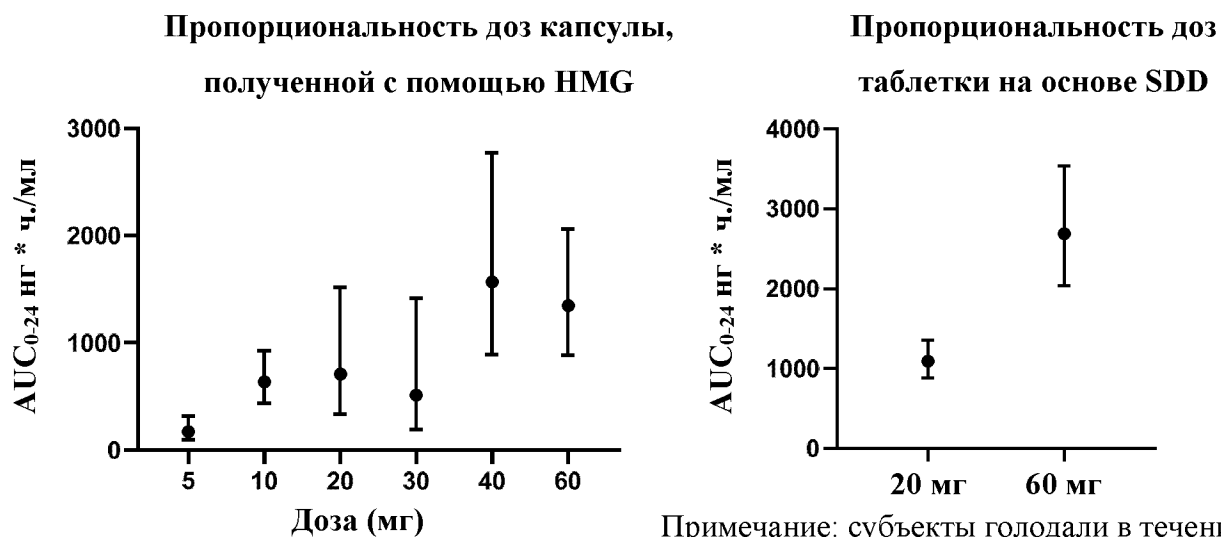
47. Способ по любому из пп. 42-46, где на биодоступность 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата по существу не влияет совместное введение ингибиторов протонного насоса, антагонистов H₂-гистаминового рецептора или

антацидов.

48. Способ по любому из пп. 42-47, где таблетку вводят совместно с ингибиторами протонного насоса, антагонистами H₂-гистаминового рецептора или антацидами.

По доверенности

Фиг. 1.



Примечание: субъекты голодали в течение ночи и 4 часа после введения дозы.

20 мг: N = 5; 5, 30, 40 и 60 мг: N = 6; 10 мг: N = 12

Исходные данные: CRN00808-01

Примечание: субъекты голодали в течение ночи и 2 часа после введения дозы.

20 мг и 60 мг: N = 11. Исходные данные: CRN00808-07

Фиг. 2.

