

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392527 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.11.02

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.04

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ (4S)-2<sup>4</sup>-ХЛОР-4-ЭТИЛ-7<sup>3</sup>-ФТОР-3<sup>5</sup>-МЕТОКСИ-3<sup>2</sup>,5-ДИОКСО-1<sup>4</sup>-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-3<sup>2</sup>Н-6-АЗА-3(4,1)-ПИРИДИН-1(1)-[1,2,3]ТРИАЗОЛ-2(1,2),7(1)-ДИБЕНЗЕНГЕПТАФАН-7<sup>4</sup>-КАРБОКСАМИД

(31) 21161493.8

(72) Изобретатель:

(32) 2021.03.09

Меркель Зузанне, Зерно Петер (DE)

(33) EP

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2022/055519

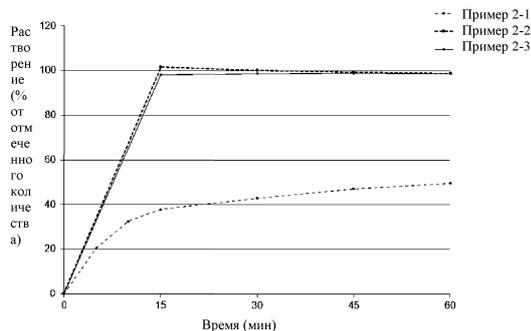
Квашнин В.П. (RU)

(87) WO 2022/189278 2022.09.15

(71) Заявитель:

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE)

(57) Настоящее изобретение относится к аморфным твердым дисперсиям (ASD) и твердым фармацевтическим лекарственным формам для перорального введения, содержащим (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>Н-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензэнгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающимся тем, что активный ингредиент (I) немедленно высвобождается из аморфных твердых дисперсий (ASD) и твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, а также способам их получения, их применению в качестве лекарственных средств, а также применению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений, и отеков, а также офтальмологических нарушений.



A1

202392527

202392527

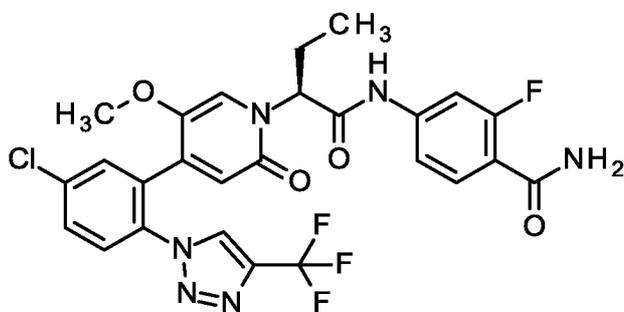
A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ (4S)-2<sup>4</sup>-ХЛОР-4-ЭТИЛ-7<sup>3</sup>-ФТОР-3<sup>5</sup>-МЕТОКСИ-3<sup>2</sup>,5-ДИОКСО-1<sup>4</sup>-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-3<sup>2</sup>H-6-АЗА-3(4,1)-ПИРИДИН-1(1)-[1,2,3]ТРИАЗОЛ-2(1,2),7(1)-ДИБЕНЗЕНГЕПТАФАН-7<sup>4</sup>-КАРБОКСАМИД**

**ОПИСАНИЕ**

Настоящее изобретение относится к аморфным твердым дисперсиям (ASD) и твердым фармацевтическим лекарственным формам для перорального введения, содержащим (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиримидин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-дбензен-гептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающимся тем, что активный ингредиент (I) немедленно высвобождается из аморфных твердых дисперсий (ASD) и твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, а также способам их получения, их применению в качестве лекарственных средств, а также применению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений, и отеков, а также офтальмологических нарушений.

Активный ингредиент (I), (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиримидин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-дбензенгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид, также называемый 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиримидин-1(2H)-ил]бутаноил)амино)-2-фторбензамид, известен из WO 2017/005725 и имеет следующую формулу:



Активный ингредиент (I)

Активный ингредиент (I) действует как ингибитор фактора XIa и благодаря этому специфическому механизму действия после перорального введения полезно для лечения

и/или профилактики заболеваний, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевание коронарной артерии, стенокардию, инфаркт миокарда или тромбоз стента, а также нарушения в цереброваскулярных артериях и другие нарушения, приводящие к транзиторным ишемическим атакам (ТИА), ишемическим инсультам, включая кардиоэмболические, а также некардиоэмболические инсульты, и/или нарушения периферических артерий, приводящие к заболеванию периферических артерий, включая окклюзию периферических артерий, острую ишемию конечностей, ампутацию, повторную окклюзию и рестенозы после таких вмешательств, как ангиопластика, имплантация стента или хирургическое вмешательство и шунтирование, и/или тромбоз стента.

Для разработки твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального введения активное вещество активный ингредиент (I) (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид применяют в виде аморфной формы или в виде кристаллической модификации I, или в виде смеси аморфной формы и кристаллической модификации I.

В случаях заболеваний, требующих лечения в течение длительного периода времени, или для длительной профилактики заболеваний желательно поддерживать как можно более низкую частоту приема лекарственных средств и как можно меньший размер таблетки. Это не только более удобно для пациента, но и повышает надежность лечения за счет уменьшения недостатков нерегулярного приема (улучшения удобства). Для того, чтобы повысить соблюдение режима лечения, особенно у пожилых пациентов, таблетки должны быть как можно меньшего размера, т.е. иметь высокую концентрацию активного ингредиента, особенно в отношении более высоких доз.

В ходе разработки было обнаружено, что активный ингредиент (I) доступен по меньшей мере в двух твердых формах: аморфной форме и кристаллической модификации I. Также в ходе разработки было обнаружено, что относительная биодоступность у крыс снижается до 11% при введении кристаллической модификации I активного ингредиента (I). Кроме того, поведение твердых лекарственных форм для перорального введения при растворении хуже, когда твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки, изготавливаются стандартными способами, известными специалистам в данной области, и содержат кристаллическую модификацию I активного ингредиента (I). Кроме того, активный ингредиент (I) доступен в двух энантиомерных формах, из которых

одна форма неэффективна *in vivo*.

Таким образом, задачей настоящего изобретения было предоставление твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, содержащих (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифтор-метил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), где твердая лекарственная форма для перорального введения демонстрирует превосходные характеристики растворения и хорошую биодоступность активного ингредиента (I). Кроме того, энантиомерная чистота активного ингредиента (I) должна быть гарантирована не только в твердой фармацевтической лекарственной форме, но и в процессе ее производства. Должна быть достигнута высокая лекарственная нагрузка (> 20% активного ингредиента (I) на лекарственную форму), чтобы обеспечить минимальный размер таблетки. Кроме того, аморфная форма активного ингредиента (I) должна быть стабильной в твердых фармацевтических лекарственных формах при длительном хранении.

Неожиданно было обнаружено, что твердая фармацевтическая лекарственная форма, содержащая аморфную твердую дисперсию (ASD), в которой активный ингредиент (I) присутствует в аморфной форме, демонстрирует превосходные характеристики растворения и хорошую биодоступность. Кроме того, энантиомерная чистота активного ингредиента (I) может быть гарантирована не только в аморфной твердой дисперсии (ASD), но также в твердой фармацевтической лекарственной форме и в процессе ее производства с использованием влажной грануляции, при этом в то же время может быть достигнута высокая лекарственная нагрузка (> 20% активного ингредиента (I) на лекарственную форму). Аморфная форма активного ингредиента (I) стабилизируется вспомогательными веществами в аморфной твердой дисперсии (ASD). Поскольку активный ингредиент (I) не стабилизирован в стандартной таблетке IR, растворение и биодоступность не могут быть достигнуты с помощью стандартных подходов к составлению составов, которые не ингибируют кристаллизацию аморфного активного ингредиента (I). Кристаллизация активного ингредиента (I) приводит к более низкой скорости растворения и более низкой биодоступности активного ингредиента (I).

Кроме того, способ получения с комбинацией определенных вспомогательных веществ и комбинацией определенных растворителей позволяет начать способ получения с активным ингредиентом (I) в аморфной форме и/или в кристаллической модификации I и приводит к получению твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, содержащих (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифтор-метил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-

дибензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), где аморфную форму активного ингредиента (I) стабилизируют в аморфной твердой дисперсии (ASD).

В контексте настоящего изобретения используется термин «аморфная твердая дисперсия» (ASD), тогда как в литературе некоторые авторы используют термин «твердый раствор», который имеет то же значение, что и твердая дисперсия в контексте настоящего изобретения.

Далее различные типы твердых дисперсий (твердые растворы, стеклянные растворы, стеклянные суспензии, аморфные осадки в кристаллическом носителе, эвтектики или монотектики, соединение или комплексное образование и их комбинации) вместе называются твердыми дисперсиями.

В контексте настоящего изобретения термин «кристаллизация» означает кристаллизацию, поскольку активный ингредиент не был кристаллическим до этого, и/или перекристаллизацию, поскольку активный ингредиент был кристаллическим, затем был переведен в аморфную форму, стабилизирован в аморфной форме и после этого снова кристаллизован.

«Матрица» согласно настоящему изобретению представляет собой полимерные вспомогательные вещества, неполимерные вспомогательные вещества и их комбинации, способные растворять или диспергировать активный ингредиент (I). В контексте настоящего изобретения «матрица» состоит из комбинации «основы твердой дисперсии» и «носителя», используемых в процессе производства аморфной твердой дисперсии (ASD). Таким образом, «матрица» становится неотъемлемой частью аморфной твердой дисперсии (ASD). В предшествующем уровне техники некоторые авторы используют термин «носитель» вместо «матрица» или «матричный агент».

Аморфные твердые дисперсии (ASD) и способы их получения как таковые известны.

C. Leuner and J. Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50 (2000) 47 to 60, разделяют способы получения твердых дисперсий приблизительно на метод горячего расплава и методы с использованием растворителей. По мнению C. Leuner and J. Dressman применение экструзии горячего расплава для производства твердых дисперсий рассматривается как предпочтительный метод получения твердой дисперсии. Авторы отдают предпочтение экструзии горячего расплава как методу без растворителя, поскольку небольшие изменения в условиях, используемых для удаления растворителя, могут привести к довольно большим изменениям в характеристиках продукта.

J. Breitenbach, Eur. J. Pharm. and Biopharm., 54 (2002) 107–117, классифицирует наиболее важные технологии производства твердых дисперсий путем горячего

центрифугирования, заливки посредством распылительной сушки, совместного испарения, совместного осаждения, сублимационной сушки и смешивания роликами или совместного измельчения. В общем, известны способы, основанные на испарении растворителя, например, сублимационная сушка, распылительная сушка, вакуумная сушка, наслаивание порошков, гранулятов или пеллет и грануляция в псевдооживленном слое. J. Breitenbach утверждает, что твердые дисперсии демонстрируют различное и по большей части непредсказуемое поведение, например, в отношении химической и физической стабильности.

R. J. Chokshi et al., *J. Pharm. Sci.*, 97(6) (2008) 2286-2298 и G.P. Andrews et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 62 (2010) 1580-1590, утверждают, что твердые дисперсии по своей природе нестабильны. Твердодисперсные подходы к повышению растворимости лекарственных средств заключаются в получении стеклянного раствора, в котором лекарственное средство находится в метастабильном аморфном состоянии, обладающем высокой внутренней энергией и удельным объемом. В результате получается система со склонностью к кристаллизации во время хранения.

Выбор способа получения и применяемых параметров, а также идентификация подходящих вспомогательных веществ во избежание кристаллизации также не очевидны для специалиста в данной области. Согласно N. Shah et al., 2014, page 130 (Fig.4.2), для составления аморфных твердых дисперсий можно рассматривать различные потенциальные вспомогательные вещества. Не все эти вспомогательные вещества одинаково подходят для приготовления аморфной твердой дисперсии.

G. Van den Mooter, *Drug Discovery Today: Technologies*, Vol. 9 (2) (2012) e79-e85 описывает использование и производство аморфных твердых дисперсий и упоминает, что, несмотря на огромные исследовательские усилия как в научных кругах, так и в фармацевтической промышленности, на рынок поступило очень мало продуктов, основанных на технологии твердых дисперсий. Проблемы физической стабильности в течение срока годности признаны основной причиной этого несоответствия.

Так называемые многокомпонентные твердые дисперсии, в которых одно или несколько лекарственных средств диспергированы в матрице (носителе), состоящей по меньшей мере из двух соединений, обладающих свойствами, способными модифицировать или улучшать систему доставки лекарственного средства с точки зрения высвобождения лекарственного средства, проницаемости лекарственного средства, термодинамической стабильности и, таким образом, влияющих на биодоступность, описаны в L. M. De Mohac, et al., *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57 (2020) 101750.

К. Six et al., J. Pharm. Sic., 93 (2004) 124-131 исследовали твердые дисперсии итраконазола в комбинации двух полимеров (PVPVA64, сополимер N-винилпирролидона и винилацетата, и Eudragit E100, сополимер аминотакрилата) и обнаружили, что стабильность и скорость растворения твердых дисперсий, содержащих комбинированные полимеры, превосходила ту, которая могла быть достигнута при использовании только одного полимера.

Однако в Y. Huang et al., Acta Pharmaceutica Sinica B, 4(1) (2014) 18-25 подчеркивается, что межмолекулярное взаимодействие лекарственного средства и полимера всегда было/по-прежнему остается определяющим фактором при разработке и функционировании твердых дисперсий. На стабильность твердых дисперсий также влияет поглощение влаги во время хранения.

Например, поливинилпирролидон (PVP) известен своей способностью поглощать влагу, и полимеры, устойчивые к водопоглощению, такие как ацетатсукцинат гидроксипроилметилцеллюлозы (HPMCAS), стали первым выбором для приготовления стабильных твердых дисперсий, как упомянуто в D. T. Friesen et al., Mol. Pharm., 5(6) (2008) 1003–1019.

В зависимости от комбинации лекарственное средство-носитель характеристики высвобождения твердого раствора изменяются и, следовательно, они оказывают одно из основных влияний на эффективность твердой дисперсии. C. Leuner and J. Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50 (2000) 47 to 60 подчеркивали, что соотношение лекарственного средства и носителя должно быть очень тщательно идентифицировано, чтобы найти оптимальное соотношение для состава. Скорость высвобождения может снизиться с увеличением количества операторов связи. В зависимости от введенного носителя или смеси носителей может происходить даже образование геля, что приводит к снижению скорости высвобождения. Следовательно, для специалиста в данной области не является очевидным, какое вспомогательное вещество (вспомогательные вещества) использовать и какой способ получения применять для приготовления аморфной твердой дисперсии, содержащей активный ингредиент (I).

Кроме того, в WO2020/210629 описана аморфная твердая дисперсия (ASD), содержащая ингибитор фактора XIa (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-охо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]окта-дека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-он. Соединение составлено в виде аморфной твердой дисперсии в фармацевтически значимых полимерах, таких как ацетатсукцинат гидроксипроилметилцеллюлозы (HPMCAS) путем распылительной сушки, и аморфная твердая дисперсия имеет содержание лекарственного

средства менее 20% активного ингредиента (I) на лекарственную форму.

Как упоминалось выше, наиболее частыми проблемами при приготовлении аморфной твердой дисперсии (ASD) являются физическая стабильность аморфной твердой дисперсии, тип и количество матрицы, соотношение лекарственного средства и матрицы, необходимое для обеспечения требуемого увеличения скорости высвобождения и выбор подходящего способа получения и его масштабирование для обеспечения физической и химической стабильности аморфной твердой дисперсии и введенного лекарственного средства.

Неожиданно было обнаружено, что аморфная твердая дисперсия (ASD) согласно настоящему изобретению, содержащая активный ингредиент (I) с превосходными характеристиками растворения и хорошей биодоступностью активного ингредиента (I), а также с гарантией энантиомерной чистоты активного ингредиента (I) зависит от а) используемой матрицы, б) растворителя, используемого в способе получения, и с) способа получения. Способы и вспомогательные вещества, выбранные для настоящего изобретения, в некоторых аспектах противоречат способам и вспомогательным веществам, известным специалисту в данной области техники и которые известны как общепринятые для приготовления аморфной твердой дисперсии (ASD).

#### а) Матрица

Также неожиданно было обнаружено, что аморфная форма активного ингредиента (I), содержащаяся в аморфной твердой дисперсии согласно настоящему изобретению, может быть стабилизирована путем применения только одного полимера в качестве матрицы, что также противоречит предшествующему уровню техники (K. Six et al., J. Pharm. Sic., 93 (2004) 124-131 и L. M. De Mohac, et al., Journal of Drug Delivery Science and Technology, 57 (2020) 101750), которые отдают предпочтение многокомпонентным системам, в которых применяются по меньшей мере два полимера в качестве матрицы.

Кроме того, было неожиданно, что с использованием поливинилпирролидона (PVP) в качестве матричного полимера можно получить аморфную твердую дисперсию, содержащую активный ингредиент (I) согласно настоящему изобретению, в которой аморфная форма активного ингредиента (I) стабилизируется не только во время способа получения, но и во время длительного или открытого хранения, в отличие от DT Friesen et al. где PVP описывается как наиболее плохой из-за его водопоглощения. Удивительно, но ацетатсукцинат гидроксипроилметилцеллюлозы (HPMCAS) не приводил к желаемым критериям растворения (высвобождение по меньшей мере 85% активного ингредиента (I) в среду высвобождения после 30-минутного периода исследования) и не может стабилизировать активный ингредиент (I) в аморфной форме, что также отличается от DT

Friesen et al. где HPMCAS отдается предпочтение перед PVP.

Преимущество настоящего изобретения состоит в том, что аморфную форму активного ингредиента (I) можно стабилизировать в аморфной твердой дисперсии (ASD) путем применения поливинилпирролидона (PVP) только в качестве единственного полимера в матрице, что приводит к получению твердой фармацевтической лекарственной формы с высокой лекарственной нагрузкой (> 20% активного ингредиента (I) на лекарственную форму), что позволяет использовать небольшой размер таблетки.

#### б) Растворитель, используемый в способ получения

Неожиданно комбинация растворителей этанола и ацетона позволила повысить растворимость более чем в 5 раз по сравнению с растворимостью, если используется чистый этанол, и примерно в 2 раза улучшить растворимость по сравнению с растворимостью, если используется чистый ацетон. Растворитель в процессе грануляции позволяет, чтобы (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) можно было вводить в способ получения аморфной твердой дисперсии (ASD) в виде аморфной формы или кристаллической модификации I или в смеси обеих форм.

#### с) Способ получения

Неожиданно было обнаружено, что аморфная твердая дисперсия (ASD) согласно настоящему изобретению, содержащая активный ингредиент (I), не может быть получена методом горячей экструзии с плавлением, как предложено и одобрено С. Leuner and J. Dressman. Применение метода без растворителя, такого как экструзия горячего расплава, привело к получению рацемической смеси активного ингредиента (I). Поскольку только один энантиомер активного ингредиента (I) эффективен *in vivo*, снижение биодоступности будет наблюдаться после введения животному или человеку аморфной твердой дисперсии, содержащей активный ингредиент (I), полученной экструзией горячего расплава. В отличие от предшествующего уровня техники аморфную твердую дисперсию, содержащую активный ингредиент (I) согласно настоящему изобретению, можно получать способом влажной грануляции, который обеспечивает воспроизводимую энантиомерную чистоту в каждой изготовленной партии.

#### Аморфная твердая дисперсия (ASD)

Настоящее изобретение предоставляет аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) в фармацевтически приемлемой матрице.

Настоящее изобретение также предоставляет аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) в фармацевтически приемлемой матрице и необязательно подсластители, ароматизаторы и красители.

Настоящее изобретение также предоставляет аморфную твердую дисперсию (ASD), в которой (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) присутствует в аморфной форме.

В контексте настоящего изобретения фармацевтически приемлемая матрица состоит из комбинации основы твердой дисперсии и носителя.

В контексте настоящего изобретения основа твердой дисперсии представляет собой фармацевтически приемлемый полимер, выбранный из группы, состоящей из полиэтиленоксида, поливинилпирролидона (PVP), сополимера винилпирролидона/винилацетата (коповидона) (например, Kollidon VA64), полиалкиленгликоля (например, полиэтиленгликоля), гидроксипропилцеллюлозы (например, гидроксипропилцеллюлоза), гидроксиметилцеллюлозы (например, гидроксиметилцеллюлоза), карбоксиметилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, полиметакрилатов (например, типы Eudragit®), поливинилового спирта, поливинилацетата, сополимера винилового спирта/винилацетата и их комбинаций. Предпочтительную основу твердой дисперсии выбирают из группы, состоящей из поливинилпирролидона (PVP), сополимера винилпирролидона/винилацетата (коповидона), гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, полиалкиленгликоля и полиэтиленоксида. Очень предпочтительной основой твердой дисперсии является полимер поливинилпирролидон (PVP).

В контексте настоящего изобретения носитель выбирают из группы наполнителей, смазывающих веществ, промоторов дезинтеграции, поверхностно-активных веществ, подсластителей, ароматизаторов и/или красителей или их комбинации.

(4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и основа твердой дисперсии присутствуют в аморфной твердой дисперсии (ASD) при соотношении активного ингредиента (I) и основы твердой дисперсии от 1 к 0,5 до 1 к 20. Предпочтительным является соотношение активного ингредиента (I) и основы твердой дисперсии от 1 к 0,5 до 1 к 10, более предпочтительным является соотношение активного ингредиента (I) и основы твердой дисперсии от 1 к 0,5 до

1 к 5 и очень предпочтительным является соотношение активного ингредиента (I) и основы твердой дисперсии 1 к 2. В частности, соотношение активного ингредиента (I) и основы твердой дисперсии 1 к 2 обеспечивает высокую лекарственную нагрузку и малые размеры таблеток.

Лекарственная нагрузка активного ингредиента (I) в аморфной твердой дисперсии (ASD) составляет > 20%, и предпочтительно лекарственная нагрузка в аморфной твердой дисперсии (ASD) составляет  $\geq 25\%$ .

(4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и носитель присутствуют в аморфной твердой дисперсии (ASD) при соотношении активного ингредиента (I) и носителя от 1 к 0 до 1 к 20. Предпочтительным является соотношение активного ингредиента (I) и носителя от 1 к 0 до 1 к 5, и очень предпочтительным является соотношение активного ингредиента (I) и носителя 1 к 1. Это означает, что в матрице также не может быть никакого носителя.

#### Твердые фармацевтические лекарственные формы

Настоящее изобретение предоставляет твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу.

Настоящее изобретение предоставляет твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу и необязательно подсластители, ароматизаторы и красители.

Настоящее изобретение предоставляет твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу, и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Настоящее изобретение предоставляет твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD),

содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу и необязательно подсластители, ароматизаторы и красители, и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Настоящее изобретение также предоставляет твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, содержащие

а) аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу,

- б) по меньшей мере одно смазывающее вещество,
- с) по меньшей мере один промотор дезинтеграции,
- д) необязательно один или несколько наполнителей, и
- е) необязательно одно или несколько поверхностно-активных веществ.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, содержащие

а) аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу,

- б) по меньшей мере одно смазывающее вещество,
- с) по меньшей мере один промотор дезинтеграции,
- д) необязательно один или несколько наполнителей и
- е) необязательно одно или несколько поверхностно-активных веществ,

где по меньшей мере 85% активного ингредиента (I) высвобождается в среду высвобождения через 30 минут в соответствии со способом высвобождения Европейской Фармакопеи с использованием аппарата 2 (лопастного типа).

Для перорального введения аморфная твердая дисперсия, содержащая активный ингредиент (I), может быть составлена в виде твердых или жидких препаратов, таких как порошок, гранулят, пеллеты, таблетки, саше, капсулы, драже, жевательные таблетки, шипучие таблетки, диспергируемые таблетки, пастилки, леденцы, расплавы, растворы, суспензии или эмульсии, и может быть получена способами, известными в области производства фармацевтических композиций.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению

представляет собой таблетку.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку с немедленным высвобождением.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку, необязательно покрытую оболочкой, предпочтительно таблетка покрыта оболочкой.

Лекарственная нагрузка активного ингредиента (I) в таблетке составляет  $> 20\%$ , предпочтительно, чтобы лекарственная нагрузка в таблетке составляла  $\geq 23\%$ .

Фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению также представляет собой аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую активный ингредиент (I) в матрице и, необязательно, подсластители, ароматизаторы и красители, упакованные в пакетики.

(4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) присутствует в таблетке в количестве от 2 до 100 мг, предпочтительно в количестве от 5 до 50 мг, также предпочтительно в количестве от 20 до 50 мг, более предпочтительно в количестве 50 мг.

Твердая фармацевтическая лекарственная форма, особенно в форме таблетки, а также грануляты аморфной твердой дисперсии (ASD) будут стабильны при хранении в течение длительного периода времени, предпочтительно, будут обладать долговременной стабильностью.

Твердая фармацевтическая лекарственная форма, особенно в форме таблетки, а также грану, аморфной твердой дисперсии (ASD) стабильна при хранении в течение по меньшей мере 3 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, также предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев. также предпочтительно в течение по меньшей мере 24 месяцев, также предпочтительно в течение по меньшей мере 30 месяцев и более предпочтительно в течение по меньшей мере 48 месяцев.

Долгосрочное хранение подразумевает хранение более 24 месяцев.

Стабильный при хранении означает стабильный с максимумом разложения активного ингредиента (I) 10%, предпочтительно с максимумом разложения активного ингредиента (I) 3% и с сохранением аморфной формы активного ингредиента (I).

Условия хранения для оценки стабильности представляют собой в примере закрытый контейнер, 25°C/60% относительную влажность, или закрытый контейнер, 30°C/75% относительную влажность, или открытый контейнер, 25°C/60% относительная влажность, или открытый контейнер, 40°C/75% относительная влажность (стрессовые

условия).

Удивительно превосходная стабильность твердой фармацевтической лекарственной формы, содержащей активный ингредиент (I), даже в стрессовых условиях (открытое хранение при 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев) позволяет использовать незащитную упаковку (например, бутылки из HPDE без влагопоглотителя) фармацевтической лекарственной формы активного ингредиента (I).

В контексте настоящего изобретения таблетки с немедленным высвобождением представляют собой, в частности, те, которые высвобождают по меньшей мере 85% активного ингредиента (I) в среду высвобождения через 30 минут в соответствии со способом высвобождения Европейской Фармакопеи с использованием аппарата 2 (лопастного типа). Скорость вращения мешалки составляет 75 об/мин (оборотов в минуту) при объеме 900 мл среды высвобождения.

Согласно настоящему изобретению среда высвобождения представляет собой ацетатный буфер с pH 4,5 + 0,1% SDS, или + 0,15% SDS, или + 0,2% SDS, или + 0,3% SDS, или 0,01 М соляной кислоты + 0,1% SDS, или + 0,2% SDS. SDS — это аббревиатура додецилсульфата натрия, также называемого лаурилсульфатом натрия.

Настоящее изобретение также относится к применению (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (I) для получения твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального введения согласно настоящему изобретению.

Активный ингредиент (I) присутствует в фармацевтических лекарственных формах согласно настоящему изобретению в аморфной форме.

Настоящее изобретение предоставляет твердые фармацевтические лекарственные формы, в которых аморфная твердая дисперсия является по существу гомогенной.

В контексте настоящего изобретения «вспомогательные вещества» представляют собой наполнители, смазывающие вещества, промоторы дезинтеграции, поверхностно-активные вещества, подсластители, ароматизаторы и красители. Поэтому может случиться так, что специалист в данной области отнесет сходные или даже идентичные вещества к более чем одной из вышеупомянутых групп веществ. Однако в контексте настоящего изобретения функциональные описания веществ намеренно заполнены конкретными веществами, чтобы прояснить их соответствующие свойства, приписываемые им.

Выражение «фармацевтически приемлемый» относится к тем вспомогательным веществам, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности,

раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумное соотношение пользы и риска.

Наполнители, которые можно использовать в составе согласно настоящему изобретению, выбраны из списка, состоящего из целлюлозного порошка, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, дикальцийфосфата, трикальцийфосфата, трисиликата магния, маннита, мальтита, сорбита, ксилита, лактозы (безводный или в виде гидрата, например моногидрат), декстрозы, мальтозы, сахарозы, глюкозы, фруктозы или мальтодекстринов. Предпочтительным наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза или лактоза или их комбинация. Очень предпочтительно, чтобы наполнитель не использовался.

Смазывающие вещества предотвращают прилипание ингредиентов, например, к производственному оборудованию. Смазывающие вещества, которые можно использовать в композиции согласно настоящему изобретению, являются те, которые выбраны из списка, состоящего из стеарата магния, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, моностеарата глицерина, монобегената глицерина, бегената кальция, гидрогенизированного растительного жира или масла, полиэтиленгликоля и талька. Предпочтительными смазывающими веществами согласно настоящему изобретению являются те, которые выбраны из списка, состоящего из стеарата магния, стеариновой кислоты и талька. Очень предпочтительным в качестве смазывающего вещества является стеарат магния.

Промотор дезинтеграции расширяется и растворяется при намокании. Его можно использовать для разделения лекарственной формы в пищеварительном тракте с высвобождением активных ингредиентов. Промоторами дезинтеграции, подходящими в контексте настоящего изобретения, являются те, которые выбраны из списка, состоящего из альгиновой кислоты, сшитого поливинилпирролидона, кукурузного крахмала, модифицированного крахмала и производных крахмала, таких как натрий-карбоксиметилкрахмал, производных целлюлозы, таких как кармеллоза кальция (карбоксиметилцеллюлоза кальция) и кроскармеллоза натрия (сшитый полимер карбоксиметилцеллюлозы натрия), или микрокристаллическая целлюлоза, или комбинация кроскармеллозы натрия и микрокристаллической целлюлозы. Предпочтительным в качестве промотора дезинтеграции является кроскармеллоза натрия или сшитый поливинилпирролидон. Очень предпочтительной в качестве промотора дезинтеграции является кроскармеллоза натрия.

Поверхностно-активные вещества обычно представляют собой органические соединения, которые являются амфифильными, то есть содержат как гидрофобные

группы (их хвосты), так и гидрофильные группы (их головки). Следовательно, поверхностно-активное вещество содержит как водонерастворимый (или маслорастворимый) компонент, так и водорастворимый компонент и способствует растворению определенных химических соединений. Поверхностно-активные вещества согласно настоящему изобретению представляют собой комплексообразователи, такие как циклодекстрины и этилендиаминтетрауксусная кислота натрия (EDTA), соразтворители, такие как этанол, пропиленгликоль и диметилацетамид, тензиды, такие как жирные спирты (например, цетиловый спирт), фосфолипиды (например, лецитин), желчные кислоты, жирные эфиры полиоксиэтиленстеарата (например, полиоксиэтилен), жирные эфиры полиоксиэтилensorбитана, блок-сополимеры полиоксипропилен-полиоксиэтилена (например, полксамер), алкилсульфаты (например, лаурилсульфат натрия, цетилстеарилсульфат натрия), алкиловые мыла (например, пальмитат натрия, стеарат натрия) и сложные эфиры сахарозы и жирных кислот. Предпочтительным в качестве поверхностно-активного вещества является лаурилсульфат натрия.

Предпочтительным в качестве подсластителя является фармацевтически приемлемый наполнитель, имеющий вкус, подобный сахару. Подсластители, подходящие в контексте настоящего изобретения, выбраны из списка, состоящего из сукралозы, сахарина, сахарина натрия, калия или кальция, ацесульфата калия, неотама, алитама, глицирризина или тауматина или сахаров, таких как глюкоза, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, мальтит, галактоза, сорбит или ксилит. В контексте настоящего изобретения подсластители добавляются в количествах, известных специалистам в данной области техники.

В контексте настоящего изобретения ароматизаторы представляют собой фармацевтически приемлемые наполнители, подходящие для улучшения или придания приятного вкуса фармацевтической лекарственной форме, чтобы дополнить ее эффект, а также повысить ее привлекательность. В контексте настоящего изобретения ароматизаторами являются натуральные вкусоароматические вещества, полученные из растительного или животного сырья, идентичные натуральным вкусоароматическим веществам, полученные путем синтеза или выделенные химическими процессами, химически и органолептически идентичные вкусоароматическим веществам, естественным образом присутствующим в продуктах, предназначенных для потребления человеком и искусственные вкусоароматические вещества. В контексте настоящего изобретения ароматизаторы добавляются в количествах, известных специалистам в данной области техники. Ароматизаторы, подходящие в контексте настоящего изобретения, выбраны из списка, состоящего из синтетических/искусственных

ароматизаторов, таких как амилацетат (банановый ароматизатор), бензальдегид (вишневый или миндальный ароматизатор), этилбутират (ананас), метилантранилат (виноградный ароматизатор), натуральные ароматизаторы, такие как эфирные масла и олеосмолы, травы и специи, а также идентичные натуральным ароматизаторы, которые представляют собой ароматизирующие вещества, полученные путем синтеза или выделенные химическими процессами и химический состав которых идентичен их природному аналогу. В контексте настоящего изобретения ароматизаторы добавляются в количествах, известных специалистам в данной области техники.

В контексте настоящего изобретения красители представляют собой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для окрашивания неокрашенной фармацевтической лекарственной формы или усиления ее цвета, для минимизации изменений от партии к партии или для замены уже присутствующего цвета, чтобы дополнить ее эффект, а также увеличить ее привлекательность. Это могут быть любые красители, лаки или пигменты, такие как индигокармин, рибофлавин и диоксид титана. В контексте настоящего изобретения красители добавляются в количествах, известных специалистам в данной области техники.

В контексте настоящего изобретения необязательное покрытие осуществляют с добавлением обычного покрытия и пленкообразователей, известных специалисту в данной области техники, таких как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), этилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона и винилацетата (например, Kollidon<sup>®</sup> VA64, BASF), шеллак, сополимеры сложного эфира акриловой и/или метакриловой кислоты с метилакрилатом триметиламмония, сополимеры диметиламинометакриловой кислоты и нейтральных сложных эфиров метакриловой кислоты, полимеры метакриловой кислоты или сложных эфиров метакриловой кислоты, сополимеры этилакрилата и метилметакрилата, сополимеры метакриловой кислоты и метилакрилата, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 3350), триацетат глицерина или триэтилцитрат и/или красители/пигменты, такие как, например, диоксид титана, оксид железа (например, красный оксид железа, желтый оксид железа), индиготин или подходящие цветные лаки, и/или средства, препятствующие схватыванию, такие как тальк, и/или замутнители, такие как диоксид титана. В качестве необязательных покрывающих и пленкообразующих агентов согласно настоящему изобретению предпочтительными являются гипромеллоза и полиэтиленгликоль, в качестве красителя предпочтителен красный оксид железа и в качестве замутнителя - диоксид титана.

Смесь веществ покрытия, упомянутых в настоящем документе, также может быть

использована в качестве готовой к использованию системы покрытия, такой как коммерчески доступная под торговым названием Opadry®. Opadry 14F94373® представляет собой смесь около 60 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы, около 19,4 мас.% диоксида титана, около 0,6 мас.% красного оксида железа и около 20 мас.% полиэтиленгликоля. Предпочтительна готовая к использованию система покрытия, доступная под торговой маркой Opadry®.

Предпочтительно покрытие составляет от около 0,5% до 10% по массе состава таблетки с покрытием, предпочтительно от 0,5% до 4,5% по массе состава таблетки с покрытием, более предпочтительно от около 1,5% до 4,5% по массе состава таблетки с покрытием.

Связующие вещества используются в сравнительных составах согласно настоящему изобретению. Связующими, которые можно использовать, являются целлюлозный порошок, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, дикальцийфосфат, трикальцийфосфат, трисиликат магния, маннит, мальтит, сорбит, ксилит, лактоза (безводная или в виде гидрата, например моногидрат), декстроза, мальтоза, сахароза, глюкоза, фруктоза, мальтодекстрины или гипромеллоза (например, гипромеллоза 3 сП). Предпочтительной в качестве связующего является гипромеллоза (например, гипромеллоза 3 сП).

#### Способ получения аморфной твердой дисперсии (ASD)

Настоящее изобретение предоставляет способ получения аморфной твердой дисперсии (ASD), содержащей (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что аморфную твердую дисперсию (ASD) получают методом влажной грануляции.

Настоящее изобретение предоставляет способ получения аморфной твердой дисперсии (ASD), содержащей (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что аморфную твердую дисперсию (ASD) получают путем грануляции в псевдооживленном слое.

Влажную грануляцию можно проводить в смесителе, в распылительной сушилке или в грануляторе с псевдооживленным слоем. Предпочтительна влажная грануляция в грануляторе с псевдооживленным слоем (= грануляция с псевдооживленным слоем).

При влажной грануляции активный ингредиент (I) растворяют в гранулирующей

жидкости и вводят в гранулятор с псевдооживленным слоем. Наиболее предпочтительно гранулирующую жидкость, содержащую активный ингредиент (I), распыляют на носитель посредством грануляции в псевдооживленном слое.

В контексте настоящего изобретения гранулирующая жидкость состоит из основы твердой дисперсии и растворителей.

Растворители, подходящие для получения аморфных твердых дисперсий с помощью процессов испарения растворителя, таких как грануляция в псевдооживленном слое, могут представлять собой любой растворитель, в котором активный ингредиент (I) может быть растворен. Полимер основы твердой дисперсии также должен быть достаточно растворим, чтобы сделать процесс осуществимым. Предпочтительные растворители включают спирты (например, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и бутанол), кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон и метилизобутилкетон), сложные эфиры (например, этилацетат и пропилацетат) и различные другие растворители, такие как ацетонитрил, метилхлорид, хлороформ, гексан, толуол, тетрагидрофуран, циклические эфиры и 1,1,1-трихлорэтан. Также можно использовать растворители с более низкой летучестью, такие как диметилацетамид или диметилсульфоксид. Предпочтительными растворителями для получения аморфных твердых дисперсий, содержащих активный ингредиент (I), являются метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, ацетон или их смеси. Также предпочтительным для получения аморфных твердых дисперсий, содержащих активный ингредиент (I), является этанол или смесь 20% этанола и 80% ацетона или 50% этанола и 50% ацетона. Очень предпочтительной для получения аморфных твердых дисперсий, содержащих активный ингредиент (I), является смесь 50% этанола и 50% ацетона.

Настоящее изобретение предоставляет способ получения аморфной твердой дисперсии (ASD), содержащей (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензегептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что аморфную твердую дисперсию (ASD) готовят путем грануляции в псевдооживленном слое, при которой активный ингредиент (I) растворяют в гранулирующей жидкости и вводят в гранулятор с псевдооживленным слоем.

Настоящее изобретение предоставляет способ получения аморфной твердой дисперсии (ASD), содержащей (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензегептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что аморфную твердую дисперсию (ASD) готовят путем грануляции в псевдооживленном

слое, при которой активный ингредиент (I) растворяют в гранулирующей жидкости, содержащей 50% смеси этанола и 50% ацетона, и вводят в гранулятор с псевдооживленным слоем.

Аморфную твердую дисперсию (ASD) предпочтительно выделяют в виде гранулята.

Настоящее изобретение предоставляет способ получения аморфной твердой дисперсии (ASD), содержащей (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-

добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что

a) (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) растворяют в подходящем растворителе или смеси растворителей,

b) полимер (основа твердой дисперсии) добавляют для получения гранулирующей жидкости,

c) гранулирующую жидкость распыляют на носитель,

d) растворитель или растворители выпаривают с получением гранулята.

На дополнительной стадии e) полученный на стадии d) гранулят необязательно дополнительно обрабатывают путем смешивания с подсластителями, ароматизаторами и красителями и/или измельчения, и/или просеивания, и/или уплотнения с получением гранулята, который можно использовать в качестве твердой фармацевтической лекарственной формы.

Аморфная твердая дисперсия (ASD), содержащая (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), получаемая одним из способов, указанных выше.

Аморфная твердая дисперсия (ASD), содержащая (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), полученная одним из способов, указанных выше.

#### Способ получения твердых фармацевтических лекарственных форм

Настоящее изобретение предоставляет способ получения твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, содержащих аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-

метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что

а) аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу, первоначально получают,

б) и аморфную твердую дисперсию (ASD), необязательно с добавлением фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, затем преобразуют в фармацевтическую лекарственную форму.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет способ получения твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, содержащих аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что

а) аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу, первоначально получают,

б) и аморфную твердую дисперсию (ASD), необязательно с добавлением фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, затем преобразуют в фармацевтическую лекарственную форму,

где по меньшей мере 85% активного ингредиента (I) высвобождается в среду высвобождения через 30 минут в соответствии со способом высвобождения Европейской Фармакопеи с использованием аппарата 2 (лопастного типа).

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет способ получения твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, содержащих аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что

а) аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и

фармацевтически приемлемую матрицу, получают методом влажной грануляции,

b) и аморфную твердую дисперсию (ASD), необязательно с добавлением фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, затем преобразуют в фармацевтическую лекарственную форму.

Растворитель в процессе грануляции получения аморфной твердой дисперсии (ASD) позволяет, чтобы (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) мог быть введен в процесс приготовления твердые фармацевтические лекарственные формы в виде аморфной формы или кристаллической модификации I или в смеси обеих форм.

Превращение в фармацевтическую лекарственную форму на стадии способа (b) включает, например, таблетирование, заполнение капсул, предпочтительно твердых желатиновых капсул, или заполнение пакетиков, в каждом случае обычными способами, известными специалисту в данной области техники, при необходимости с добавлением дополнительных фармацевтически подходящих вспомогательных веществ.

Для преобразования в твердую фармацевтическую лекарственную форму на стадии (b) аморфную твердую дисперсию, которую выделяют в виде гранулята, можно уплотнять вальцами и измельчать с дополнительными вспомогательными веществами или без них с получением гранулята, уплотненного вальцами. Полученный гранулят с дополнительными вспомогательными веществами или без них прессуют в фармацевтическую лекарственную форму, такую как таблетки.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет способ получения твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, содержащих аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что

a) аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу, получают методом влажной грануляции,

b) к аморфной твердой дисперсии (ASD) добавляют дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

c) полученную смесь прессуют в таблетки и

d) таблетки необязательно покрывают с получением фармацевтической

лекарственной формы.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет способ получения твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, содержащих аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что

а) аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу, получают методом влажной грануляции,

б) к аморфной твердой дисперсии (ASD) добавляют дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

с) полученную смесь уплотняют валками и при необходимости измельчают,

д) необязательно добавляют дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

е) полученную смесь прессуют в таблетки и

ф) таблетки необязательно покрывают с получением фармацевтической лекарственной формы.

Твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), являются получаемыми любым из способов, указанных выше.

Твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения, содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), получены любым из способов, указанных выше.

#### Лекарственные средства и применение

Введение твердой лекарственной формы для перорального введения, содержащей аморфную твердую дисперсию аморфного активного ингредиента (I), стабилизированную выбранными вспомогательными веществами и изготовленную способом, обеспечивающим энантиомерную чистоту, приводит к высокой относительной

биодоступности у человека в диапазоне от 85% до даже 100%, предпочтительно в диапазоне от 88% до даже 100%.

Настоящее изобретение, кроме того, предоставляет лекарственные средства, содержащие твердую фармацевтическую лекарственную форму для перорального введения в соответствии с настоящим изобретением, содержащую активный ингредиент (I).

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения согласно настоящему изобретению, содержащих активный ингредиент (I), для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевание коронарной артерии, стенокардию, инфаркт миокарда или тромбоз стента, а также нарушения в цереброваскулярных артериях и другие нарушения, приводящие к транзиторным ишемическим атакам (ТИА), ишемическим инсультам, включая кардиоэмболические, а также некардиоэмболические инсульты, и/или нарушения периферических артерий, приводящие к заболеванию периферических артерий, включая окклюзию периферических артерий, острую ишемию конечностей, ампутацию, повторную окклюзию и рестенозы после таких вмешательств, как ангиопластика, имплантация стента или хирургическое вмешательство и шунтирование, и/или тромбоз стента.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения в соответствии с настоящим изобретением, содержащих активный ингредиент (I), для профилактики, вторичной профилактики и/или лечения нарушений, в частности, в частности инфаркта миокарда, ишемических инсультов, включая кардиоэмболические, а также некардиоэмболические инсульты, острую ишемию конечностей, повторную окклюзию и рестенозы после таких вмешательств, как ангиопластика, имплантация стента или хирургическое вмешательство и шунтирование, и/или тромбоз стента.

Ниже настоящее изобретение подробно проиллюстрировано предпочтительными рабочими примерами, однако, настоящее изобретение не ограничивается этими примерами. Если не указано иное, все указанные количества относятся к мг лекарственной формы.

### **Экспериментальная часть**

**Сокращения:**

PXRD: порошковая рентгеновская дифракция

IR таблетка: таблетка с немедленным высвобождением

отн. ВА: относительная биодоступность

AUC/D: Площадь под кривой на дозу

C<sub>max</sub>/D: максимальная концентрация на дозу

HPMCAS MG: AquaSolve™ ацетатсукцинат гидроксипроилметилцеллюлозы типа MG

SDS: додецилсульфат натрия, также называемый лаурилсульфатом натрия

rh: относительная влажность

начальный: самый ранний момент времени анализа после получения

Активный ингредиент (I) кристаллический означает активный ингредиент (I) в кристаллической модификации I.

Если в отношении условий хранения не указано «открытое» или «закрытое», то подразумевается закрытое хранение.

**1. Получение активного ингредиента (I)**

**1.1 Получение активного ингредиента (I) в аморфной форме**

Активный ингредиент (I) представляет собой (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-дибензенгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид, также называемый 4-({(2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид, который можно получить согласно WO 2017/005725, пример 234 и пример 235, в аморфной форме.

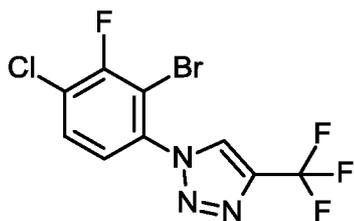
**1.2 Получение активного ингредиента (I) в кристаллической модификации I**

Активный ингредиент (I) в кристаллической модификации I можно получить растворением активного ингредиента (I) в аморфной форме в инертном растворителе и кристаллизацией активного ингредиента (I) в кристаллической модификации I с затравкой соединения формулы (II) в кристаллической модификации A.

Растворимость активного ингредиента (I) в кристаллической модификации I в этаноле составляет около 35 мг/мл, в ацетоне - около 80 мг/мл и в смеси этанол/ацетон (1:1) - около 180 мг/мл.

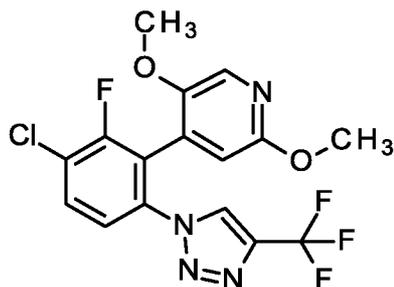
**1.2.1 Получение 4-({(2S)-2-[4-{3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропаноил}амино)-2-фторбензамида (соединение формулы (II))**

1.2.1.1 1-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол



1-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол синтезировали, начиная с 2-бром-4-хлор-3-фторанилина (WO 2016/168098, стр. 59-60) путем сначала получения азидопроизводного (в присутствии *трет*-бутилнитрита и триметилсилилазида, по аналогии с синтезом примера 2.18А, WO 2017/005725, стр. 92-93) и второго осуществления циклоприсоединения азидопроизводного с трифторпропином (в присутствии оксида меди(I), по аналогии с синтезом примера 2.26А, WO 2017/005725, стр. 102).

1.2.1.2 4-{3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-2,5-диметоксипиридин



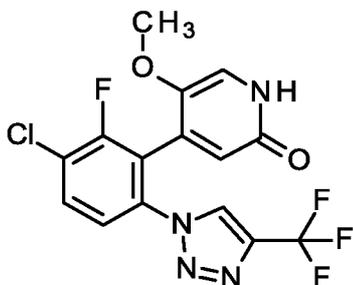
Смесь 1-(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазола (982 мг, 2,85 ммоль), (2,5-диметоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (WO 2019/175043, стр. 23-24) (626 мг, 3,42 ммоль, 1,2 экв.) и карбоната калия (1,18 г, 8,55 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (50 мл) и продували аргоном в течение 10 мин перед добавлением аддукта монодихлорметана хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (233 мг, 0,29 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C (масляная баня, уже предварительно нагретая до 100°C) всю ночь. Еще (2,5-диметоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (209 мг, 1,14 ммоль, 0,4 экв.) и аддукт монодихлорметана хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (116 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 5 ч, оставляли при комнатной температуре на выходные и фильтровали через Celite®, который промывали 1,4-диоксаном. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии (силикагель, элюент:

циклогексан/этилацетат градиент). Выход: 432 мг (38% от теоретического выхода).

LC-MS (метод 2):  $R_t = 2,13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 403 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 9,17 / 9,16 (2x s, 1H), 8,03 / 8,01 (2x d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 / 7,75 (2x d, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

1.2.1.3 4-{3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-пиридин-2(1H)-она

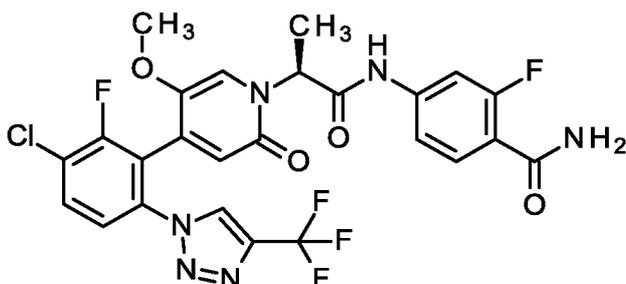


Гидробромид пиридина (429 мг, 2,68 ммоль, 2,5 экв.) добавляли в раствор 4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-2,5-диметоксипиридина (432 мг, 1,07 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде. После добавления этилацетата и разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией (силикагель, элюент: градиент дихлорметан/метанол). Выход: 285 мг (68% от теоретического выхода).

LC-MS (метод 2):  $R_t = 1,46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 389 [M+H]^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 11,3 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,45 (s, 3H).

1.2.1.4 4-((2S)-2-[4-{3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропаноил)амино)-2-фторбензамид (соединение формулы (II))



1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (420 мкл, 3,35 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре к раствору 4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-

1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метоксипиридин-2(1*H*)-она (438 мг, 1,12 ммоль) в 2-пропанол / ацетоне (4:1, 7,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением 4-{[(2*R*)-2-бромпропаноил]амино}-2-фторбензамида (WO 2020/127504, пример 1.19А, стр. 76) (355 мг, 1,23 ммоль, 1,1 экв.) и еще 2-пропанола / ацетона (4:1, 7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол градиент) и препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: ацетонитрил/вода градиент). Выход: 539 мг (81% от теоретического выхода).

LC-MS (метод 2):  $R_t = 1,65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 597$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,72 / 10,63 (2x s, 1H), 9,24 / 9,13 (2x s, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,27 / 7,25 (2x s, 1H), 6,48 / 6,47 (2x s, 1H), 5,51-5,44 (m, 1H), 3,47 / 3,45 (2x s, 3H), 1,65 / 1,64 (2x s, 3H).

#### 1.2.2 Получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации А

306 мг соединения формулы (II) в аморфной форме растворяли в 20 мл смеси 50 об.% этанола и 50 об.% воды при комнатной температуре. Раствор перемешивали 24 часа при комнатной температуре, в результате чего выпало в осадок белое твердое вещество. Растворитель выпаривали в ротационном испарителе. Полученное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 16 часов. Получали 273 мг соединения формулы (II) в кристаллической модификации А.

#### 1.2.3 Получение активного ингредиента (I) в кристаллической модификации I

30 мг активного ингредиента (I) в аморфной форме растворяли в 2 мл этанола при комнатной температуре. К раствору по каплям добавляли 660 мкл воды до появления мутного раствора. Затем в раствор вносили 1 мг кристаллической модификации А соединения формулы (II). Вскоре после добавления затравки наблюдали осаждение дополнительных мелких частиц, но частицы быстро исчезали при перемешивании, в результате чего раствор казался прозрачным. После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 часов получали суспензию. Твердое вещество фильтровали в вакууме и сушили в течение ночи при условиях окружающей среды. Рентгенограмма полученного твердого вещества соответствует кристаллической модификации I активного ингредиента (I). Анализ <sup>1</sup>H-ЯМР полученного твердого вещества показывает, что твердое вещество содержало около 5 мас.% соединения формулы (II).

#### 1.2.4 Получение активного ингредиента (I) в кристаллической модификации I в виде чистого активного ингредиента (I)

20,0 г активного ингредиента (I) в аморфной форме растворяли в смеси 40,0 г пропан-2-ола и 10,0 г ацетона при комнатной температуре. Смесь нагревали до 60°C и к полученному раствору добавляли 126,0 г воды в течение 60 минут. В полученную смесь вносили в качестве затравки 100,0 мг кристаллической модификации I активного ингредиента (I) и перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Затем добавляли дополнительные 4,8 г активного ингредиента (I) в аморфной форме и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до 20°C в течение 60 минут и перемешивали при 20°C в течение 90 минут. Полученную таким образом суспензию фильтровали под вакуумом, дважды промывали 42,5 г смеси пропан-2-ол: ацетон: вода в массовом соотношении 4:1:12 и сушили в вакууме при 40°C. Выход: 22,4 г (90,3% от теоретического выхода) твердого вещества бледно-белого цвета.

## **2. Способ высвобождения/растворения**

Согласно Европейской Фармакопее, 10-е издание, последняя редакция монографии от 01/2016, твердая лекарственная форма для перорального применения тестируется с помощью аппарата 2 (лопастного типа). Скорость вращения мешалки составляет 75 об/мин (оборотов в минуту) в 900 мл среды, указанной ниже. Критерий высвобождения считается выполненным, если все 6 испытуемых образцов высвободили по меньшей мерк 85% активного ингредиента (I) в среду высвобождения после 30-минутного периода исследования.

<b>Среда</b>	<b>Используется для примеров</b>
Ацетатный буфер pH 4,5 + 0,1% SDS	3-1 - 3-9 и 4-1 - 4-3
Ацетатный буфер pH 4,5 + 0,2% SDS	4-7, 4-8, 4-10, 4-11 и 4-13
Ацетатный буфер pH 4,5 + 0,3% SDS	4-4 - 4-6, 4-9, 4-12 и 4-14 - 4-18
Ацетатный буфер pH 4,5 + 0,15% SDS	4-14*
0,01 М соляная кислота + 0,1% SDS	2-1 и 2-3
0,01 М соляная кислота + 0,2% SDS	2-2

\* образцы стабильности

## **3. Способ получения жидких составов**

### **Пример 1-1 (сравнительный пример)**

Смешивали тилозу и воду, помешивая. Добавляли активный ингредиент (I) в кристаллической модификации I и продолжали перемешивание.

### **Пример 1-2 (сравнительный пример)**

Раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) готовили путем растворения активного

ингредиента (I) в аморфной форме в этаноле перед добавлением ПЭГ. Добавляли воду и раствор хорошо перемешивали.

#### **4. Способ получения грануляцией в псевдооживленном слое**

##### **Примеры 2-1, 2-2 и 2-3 (таблетки в качестве сравнительных примеров)**

Связующее и поверхностно-активное вещество растворяли в воде, и активный ингредиент (I) суспендировали в этом растворе. В ходе грануляции в псевдооживленном слое эту суспензию распыляли в виде гранулирующей жидкости на исходную загрузку, состоящую из наполнителей и частей промотора дезинтеграции. После сушки и просеивания полученных гранулятов добавляли оставшиеся части промотора дезинтеграции и смазывающего вещества, которым необязательно также является стеарат магния, и перемешивали. Полученную таким образом готовую к прессованию смесь прессовали с получением таблеток. Затем таблетки покрывали пигментами, которые суспендировали в водном растворе, состоящем из покрывающих и пленкообразующих веществ.

##### **Пример 3-1 (аморфная твердая дисперсия (ASD))**

Основу твердой дисперсии и активный ингредиент (I) растворяли в органическом растворителе. В ходе грануляции в псевдооживленном слое этот раствор распыляли в виде гранулирующей жидкости на исходную загрузку, состоящую из наполнителя и промотора дезинтеграции (носителя). После сушки и просеивания получали грануляты. Органическими растворителями могут быть этанол, ацетон или их комбинации.

##### **Примеры 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8 и 3-9 (аморфная твердая дисперсия (ASD))**

Основу твердой дисперсии и активный ингредиент (I) растворяли в органическом растворителе. В ходе грануляции в псевдооживленном слое этот раствор распыляли в качестве гранулирующей жидкости на первоначальную загрузку промотора дезинтеграции (носителя). После сушки и просеивания получали грануляты. Органическими растворителями могут быть этанол, ацетон или их комбинации.

##### **Пример 4-1 (фармацевтическая лекарственная форма (таблетка), содержащая аморфную твердую дисперсию (ASD))**

Грануляты, полученные в примере 3-1, смешивали вместе с добавленными наполнителями и поверхностно-активным веществом. Эту смесь уплотняли валками и измельчали с последующим добавлением и смешиванием со смазывающим веществом. Полученную таким образом готовую к прессованию смесь прессовали для получения таблеток. Затем таблетки покрывали пигментами, которые суспендировали в водном растворе, состоящем из покрывающих и пленкообразующих веществ. В таблетке активный ингредиент (I) присутствует в количестве 5 мг.

Примеры 4-2 и 4-3 (фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD))

Грануляты, полученные в примере 3-1, смешивали вместе с добавленными наполнителями, промотором дезинтеграции и поверхностно-активным веществом. Эту смесь уплотняли валками и измельчали с последующим добавлением и смешиванием со смазывающим веществом. Полученную таким образом готовую к прессованию смесь прессовали с получением таблеток. Затем таблетки покрывали пигментами, которые суспендировали в водном растворе, состоящем из покрывающих и пленкообразующих веществ. В таблетке активный ингредиент (I) присутствует в количестве 15 мг и 25 мг, соответственно.

Примеры 4-4, 4-5 и 4-6 (фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD))

Грануляты, полученные в примере 3-3, смешивали вместе с наполнителями, промотором дезинтеграции и поверхностно-активным веществом. Смазывающее вещество затем добавляли и снова смешивали. Полученную таким образом готовую к прессованию смесь прессовали с получением таблеток. В таблетке активный ингредиент (I) присутствует в количестве 50 мг.

Примеры 4-7, 4-8, 4-9 и 4-10 (фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD))

Грануляты, полученные в примерах 3-4 или 3-5, смешивают вместе с добавлением промотора дезинтеграции и поверхностно-активного вещества. Эту смесь можно уплотнить валками и размолоть. Затем смазывающее вещество добавляли в смесь и снова смешивали. Полученную таким образом готовую к прессованию смесь прессовали с получением таблеток. Затем таблетки могут быть покрыты пигментами, которые суспендированы в водном растворе, состоящем из покрывающих и пленкообразующих агентов. В таблетках активный ингредиент (I) присутствует в количестве 20 мг или 50 мг.

Пример 4-11 и 4-12 (фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD))

Грануляты, полученные в примерах 3-5, могут быть уплотнены валками и измельчены. После этого смешивали со смазывающим веществом. Полученную таким образом готовую к прессованию смесь прессовали с получением таблеток. Затем таблетки могут быть покрыты пигментами, которые суспендированы в водном растворе, состоящем из покрывающих и пленкообразующих агентов. В таблетках активный ингредиент (I)

присутствует в количестве 20 мг или 50 мг.

Примеры 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17 и 4-18 (фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD))

Грануляты, полученные в примерах 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8 или 3-9, смешивали вместе с добавлением промотора дезинтеграции. Эту смесь можно уплотнить валками и размолоть. После этого в смесь добавляли смазывающее вещество и еще раз перемешивали. Полученную таким образом готовую к прессованию смесь прессовал с получением таблеток. Затем таблетки могут быть покрыты пигментами, которые суспендированы в водном растворе, состоящем из покрывающих и пленкообразующих агентов. В таблетках активный ингредиент (I) присутствует в количестве 20 мг или 50 мг.

## **5. Способ получения экструзией горячего расплава**

Примеры 5-1, 5-2, 5-4 и 5-5 (измельченные экструдаты в качестве сравнительных примеров)

Активный ингредиент (I), поверхностно-активное вещество и основу твердой дисперсии смешивали/перемешивали. Смесь экструдировали с помощью лабораторного двухшнекового экструдера при температуре 180°C. Экструдированный материал можно разрезать и затем измельчить с помощью ударной лабораторной мельницы. Полученный гранулят можно использовать как есть или из него можно дополнительно составить составы, например, в виде саше, капсул или таблеток.

Примеры 5-3 и 5-6 (измельченные экструдаты в качестве сравнительных примеров)

Активный ингредиент (I) и основу твердой дисперсии смешивают/перемешивают. Смесь экструдировали с помощью лабораторного двухшнекового экструдера при температуре 180°C. Экструдированный материал можно разрезать и затем измельчить с помощью ударной лабораторной мельницы. Полученный гранулят можно использовать как есть или из него можно дополнительно составить составы, например, в виде саше, капсул или таблеток.

## **6. Составы лекарственной формы в мг/лекарственная форма**

### **6.1 Жидкий состав и таблетки в качестве сравнительных примеров (таблица 1)**

**1)**

	1-1	1-2	2-1	2-2	2-3
Активный ингредиент (I), кристаллическая	0,6	--	5,0	--	--

модификация I					
Активный ингредиент (I), аморфная форма	--	0,6	--	50,0	5,0
<b>Основа твердой дисперсии (полимер)</b>					
Поливинилпирролидон (PVP)	--	--	--	--	--
HPMCAS MG	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	--	--	--
<b>Связующее</b>					
Гипромеллоза 3 сП	--	--	3,40	15,4	3,40
<b>Растворитель</b>					
Вода	954,4	499,7	68	440	68
Этанол 99%	--	99,9	--	--	--
Ацетон	--	--	--	--	--
<b>Наполнители</b>					
Микрокристаллическая целлюлоза	--	--	35,45	171,9	35,45
Лактозы моногидрат	--	--	35,45	171,9	35,45
Тилоза	5,0	--	--	--	--
<b>Промотор дезинтеграции</b>					
Кроскармеллоза натрия	--	--	4,25	22,0	4,25
<b>Поверхностно-активное вещество</b>					
Лаурилсульфат натрия	--	--	0,85	4,4	0,85
ПЭГ 4000	--	--	--	--	--
ПЭГ 6000	--	--	--	--	--
ПЭГ 400	--	399,8	--	--	--
<b>Смазывающее вещество</b>					
Стеарат магния	--	--	0,60	4,4	0,60
<b>Покрывающие и пленкообразующие вещества и красители/пигменты</b>					
Гипромеллоза 5 сП	--	--	1,50	5,0	1,50
Гипромеллоза 15 сП	--	--	--	--	--
Полиэтиленгликоль 3350	--	--	0,30	1,0	0,30
Красный оксид железа	--	--	0,30	1,0	0,30

Тальк	--	--	0,30	1,0	0,30
Диоксид титана	--	--	0,60	2,0	0,60
<b>Всего [мг]</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>88</b>	<b>450</b>	<b>88</b>
Формат (мм)	--	--	6	16x7	6
Время распада (мин)	--	--	3	6	5
Растворение через 30 минут [%]	--	--	43 [42-44]	88 [87-89]	95 [94-95]
F отн [%] животное	11	100	--	--	--
AUC/D животное [кг*ч/л]	0,491	4,43	--	--	--
Cmax/D животное [кг/л]	0,089	0,794	--	--	--
PXRD (начальная)	--	--	кристаллический	аморфный	аморфный

### **6.2 Аморфная твердая дисперсия (ASD) (таблица 2)**

	<b>3-1</b>	<b>3-2</b>	<b>3-3</b>	<b>3-4</b>	<b>3-5</b>
Активный ингредиент (I), кристаллическая модификация I	--	--	5,0	--	--
Активный ингредиент (I), аморфная форма	5,0	5,0	--	5,0	5,0
<b>Основа твердой дисперсии (полимер)</b>					
Поливинилпиррол идон (PVP)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
HPMCAS MG	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	--	--	--
<b>Связующее</b>					
Гипромеллоза 3 сП	--	--	--	--	--
<b>Растворитель</b>					
Вода	--	--	--	--	--
Этанол 99%	60,0	30,0	6,0	6,0	15,0
Ацетон	--	--	24,0	24,0	15,0
<b>Наполнители</b>					

	<b>3-1</b>	<b>3-2</b>	<b>3-3</b>	<b>3-4</b>	<b>3-5</b>
Микрокристаллическая целлюлоза	7,5	--	--	--	--
Лактозы моногидрат	--	--	--	--	--
<b>Промотор дезинтеграции</b>					
Кроскармеллоза натрия	7,5	5,0	5,0	5,0	5,0
<b>Поверхностно-активное вещество</b>					
Лаурилсульфат натрия	--	--	--	--	--
ПЭГ 4000	--	--	--	--	--
ПЭГ 6000	--	--	--	--	--
ПЭГ 400	--	--	--	--	--
<b>Смазывающее вещество</b>					
Стеарат магния	--	--	--	--	--
<b>Всего [мг]</b>	<b>30</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
Растворение через 30 минут [%] (начальное)	102 [99-105]	97 [96-98]	94 [92-95]	92 [89-94]	101 [100-102]
Растворение через 30 минут [%] после 12 месяцев при 25°C/60% rh открытое хранение	--	--	--	--	99 [96-100]
F отн [%] животное	65	--	--	--	--
AUC/D животное [кг*ч/л]	2,86	--	--	--	--
Стах/D животное [кг/л]	0,610	--	--	--	--
PXRD (начальная)	аморфный	аморфный	аморфный	аморфный	аморфный

	<b>3-1</b>	<b>3-2</b>	<b>3-3</b>	<b>3-4</b>	<b>3-5</b>
PXRD после 1 месяца при 40°C/75% открытое хранение rh	--	аморфный	--	--	--
PXRD после 12 месяцев при 25°C/60% открытое хранение rh	--	--	--	--	аморфный

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5
PXRD после 18 месяцев при 25°C/60% rh закрытое хранение	аморфный	--	--	--	--
PXRD после 24 месяцев при 25°C/60% rh закрытое хранение	аморфный	--	--	--	--

	3-6	3-7	3-8	3-9
Активный ингредиент (I), кристаллическая модификация I	--	--	--	--
Активный ингредиент (I), аморфная форма	5,0	5,0	5,0	5,0
<b>Основа твердой дисперсии (полимер)</b>				
Поливинилпирролидон (PVP)	--	--	--	15,0
HPMCAS MG	--	10,0	--	--
Kollidon VA64	10,0	--	15,0	--
<b>Связующее</b>				
Гипромеллоза 3 сП	--	--	--	--
<b>Растворитель</b>				
Вода	--	--	--	--
Этанол 99%	15,0	--	15,0	15,0
Ацетон	15,0	70,0	15,0	15,0
<b>Наполнители</b>				
Микрокристаллическая целлюлоза	--	--	--	--
Лактозы моногидрат	--	--	--	--
<b>Промотор дезинтеграции</b>				
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0	5,0	5,0
<b>Поверхностно-активное вещество</b>				

Лаурилсульфат натрия	--	--	--	--
ПЭГ 4000	--	--	--	--
ПЭГ 6000	--	--	--	--
ПЭГ 400	--	--	--	--
<b>Смазывающее вещество</b>				
Стеарат магния	--	--	--	--
<b>Всего [мг]</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
Растворение через 30 минут [%] (начальное)	100 [99-101]	11 [9-14]	100 [98-100]	100 [98-101]
Растворение через 30 минут [%] после 1 месяца при 40°C/75% rh открытое хранение	78 [70-84]	25 [24-25]	52 [49-56]	88 [87-89]
F отн [%] животное	--	--	--	--
AUC/D животное [кг*ч/л]	--	--	--	--
Cmax/D животное [кг/л]	--	--	--	--
PXRD (начальная)	аморфный	аморфный	аморфный	Аморфный
PXRD после 1 месяца при 40°C/75% rh открытое хранение	аморфный	аморфный	аморфный	Аморфный
PXRD после 18 месяцев при 25°C/60% rh закрытое хранение	--	--	--	--

**6.3 Твердые фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD); Способ получения грануляцией в псевдооживленном слое (таблица 3)**

	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
Активный ингредиент (I), кристаллическая модификация I	--	--	--	50,0	50,0	50,0	--
Активный	5,0	15,0	25,0	--	--	--	50,0

	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
ингредиент (I), аморфная форма							
<b>Основа твердой дисперсии (полимер)</b>							
Поливинилпирро лидон (PVP)	10,0	30,0	50,0	100, 0	100,0	100,0	100,0
HPMCAS MG	--	--	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	--	--	--	--	--
<b>Связующее</b>							
Гипромеллоза 3 сП	--	--	--	--	--	--	--
<b>Растворитель</b>							
Вода	--	--	--	--	--	--	--
Этанол 99%	60,0	180,0	300,0	60,0	60,0	60,0	300,0
Ацетон	--	--	--	240, 0	240,0	240,0	--
<b>Наполнители</b>							
Микрокристалли ческая целлюлоза	7,5 +155	22,5 +100	37,5 +50,0	110, 0	84,7	64,7	--
Лактозы моногидрат	60,0	40,0	20,0	--	--	--	--
<b>Промотор дезинтеграции</b>							
Кроскармеллоза натрия	7,5	22,5 +15,0	37,5 +25,0	50,0 0 +40, 00	50,00 +40,00	50,00 +40,00	50,00 +46,25
<b>Поверхностно-активное вещество</b>							
Лаурилсульфат натрия	2,5	2,5	2,5	3,5	3,5	3,5	2,5
ПЭГ 4000	--	--	--	--	--	--	--
ПЭГ 6000	--	--	--	--	--	--	--
ПЭГ 400	--	--	--	--	--	--	--
<b>Смазывающее вещество</b>							
Стеарат магния	2,5	2,5	2,5	1,8	1,8	1,8	1,25

	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
<b>Покрывающие и пленкообразующие вещества и красители/пигменты</b>							
Гипромеллоза 5 сП	--	--	--	--	--	--	--
Гипромеллоза 15 сП	4,2	4,2	4,2	--	--	--	--
Полиэтиленгликоль 3350	1,4	1,4	1,4	--	--	--	--
Красный оксид железа	0,042	0,042	0,042	--	--	--	--
Желтый оксид железа	--	--	--	--	--	--	--
Тальк	--	--	--	--	--	--	--
Диоксид титана	1,358	1,358	1,358	--	--	--	--
<b>Всего [мг]</b>	<b>257</b>	<b>257</b>	<b>257</b>	<b>355,</b>	<b>330</b>	<b>310</b>	<b>250</b>
				<b>3</b>			
Формат (мм)	12x6	12x6	12x6	14x7	14x7	14x7	12x6
Время распада (мин)	5	4	8	10	9	10	14
Растворение через 30 минут [%] (начальное)	98 [97-100]	98 [95-100]	99 [96-101]	90 [89-91]	93 [91-95]	93 [92-95]	103 [102-104]
Растворение через 30 минут [%] после 30 месяцев при 25°C/60% rh закрытое хранение	101 [97-107]	100 [94-104]	105 [102-107]	--	--	--	--
PXRD (начальная)	Аморфный	Аморфный	аморфный	--	аморфный	аморфный	аморфный
PXRD после 18 месяцев при	Аморфный	аморфный	аморфный	--	--	--	--

	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
25°C/60% rh закрытое хранение							
PXRD после 30 месяцев при 25°C/60% rh закрытое хранение	Аморфн ый	Аморфн ый	аморфн ый	--	--	--	--

	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13
Активный ингредиент (I), кристаллическая модификация I	--	--	--	--	--	--
Активный ингредиент (I) аморфная форма	20,0	50,0	20,0	20,0	50,0	20,0
<b>Основа твердой дисперсии (полимер)</b>						
Поливинилпирролидон (PVP)	40,0	100,0	40,0	40,0	100,0	40,0
HPMCAS MG	--	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	--	--	--	--
<b>Связующее</b>						
Гипромеллоза 3 сП	--	--	--	--	--	--
<b>Растворитель</b>						
Вода	--	--	--	--	--	--
Этанол 99%	96,0	150,0	60,0	60,0	150,0	60,0
Ацетон	24,0	150,0	60,0	60,0	150,0	60,0
<b>Наполнители</b>						
Микрокристаллическая целлюлоза	--	--	--	--	--	--
Лактозы моногидрат	--	--	--	--	--	--
<b>Промотор дезинтеграции</b>						
Кроскармеллоза натрия	20,0	50,0	20,0	20,0	50,0	20,0

	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13
	+18,50	+46,25	+18,50			+ 6,0
<b>Поверхностно-активное вещество</b>						
Лаурилсульфат натрия	1,0	2,5	1,0	--	--	--
ПЭГ 4000	--	--	--	--	--	--
ПЭГ 6000	--	--	--	--	--	--
ПЭГ 400	--	--	--	--	--	--
<b>Смазывающее вещество</b>						
Стеарат магния	0,50	1,25	0,50	0,40	1,00	0,40
<b>Покрывающие и пленкообразующие вещества и красители/пигменты</b>						
Гипромеллоза 5 сП	--	--	--	--	--	--
Гипромеллоза 15 сП	--	3,00	1,80	1,80	3,00	1,56
Полиэтиленгликоль 3350	--	1,00	0,60	0,60	1,00	0,52
Красный оксид железа	--	0,03	0,018	0,018	0,03	0,0156
Желтый оксид железа	--	--	--	--	--	--
Тальк	--	--	--	--	--	--
Диоксид титана	--	0,97	0,582	0,582	0,97	0,5044
<b>Всего [мг]</b>	<b>100</b>	<b>255</b>	<b>103</b>	<b>83</b>	<b>206</b>	<b>89</b>
Формат (мм)	7	12x6	7	6	12x6	6
Время распада (мин)	7	14	7	11	13	9
Растворение через 30 минут [%] (начальное)	100 [100- 101]	100 [98- 101]	100 [100- 101]	102 [101- 103]	100 [99- 102]	98 [96- 100]
Растворение через 30 минут [%]; после 9 месяцев при 30°C/75% rh закрытое хранение	--	--	--	--	--	95 [94- 98]
PXRD (начальная)	аморф ный	--	--	--	--	аморф ный
PXRD, после 1 месяца при 40°C/75% rh открытое хранение	--	аморф ный	аморф ный	аморф ный	--	--
PXRD, после 9 месяцев	--	--	--	--	--	аморф

	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13
при 30°C/75% rh закрытое хранение						ный

	4-14	4-15	4-16	4-17	4-18
Активный ингредиент (I), кристаллическая модификация I	--	--	--	--	--
Активный ингредиент (I) аморфная форма	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
<b>Основа твердой дисперсии (полимер)</b>					
Поливинилпирролидон (PVP)	100,0	--	--	--	150,0
HPMCAS MG	--	--	100,0	--	--
Kollidon VA64	--	100,0	--	150,0	--
<b>Связующее</b>					
Гипромеллоза 3 сП	--	--	--	--	--
<b>Растворитель</b>					
Вода	--	--	--	--	--
Этанол 99%	150,0	150,0	--	150,0	150,0
Ацетон	150,0	150,0	700,0	150,0	1500
<b>Наполнители</b>					
Микрокристаллическая целлюлоза	--	--	--	--	--
Лактозы моногидрат	--	--	--	--	--
<b>Промотор дезинтеграции</b>					
Кроскармеллоза натрия	50,0 + 15,0	5,0 +15,0	5,0 +15,0	5,0 +15,0	5,0 +15,0
<b>Поверхностно-активное вещество</b>					
Лаурилсульфат натрия	--	--	--	--	--
ПЭГ 4000	--	--	--	--	--
ПЭГ 6000	--	--	--	--	--
ПЭГ 400	--	--	--	--	--

	4-14	4-15	4-16	4-17	4-18
<b>Смазывающее вещество</b>					
Стеарат магния	1,00	1,0	1,0	1,0	1,0
<b>Покрывающие и пленкообразующие вещества и красители/пигменты</b>					
Гипромеллоза 5 сП	--	--	--	--	--
Гипромеллоза 15 сП	2,4	--	--	--	--
Полиэтиленгликоль 3350	0,8	--	--	--	--
Красный оксид железа	0,024	--	--	--	--
Желтый оксид железа	--	--	--	--	--
Тальк	--	--	--	--	--
Диоксид титана	0,776	--	--	--	--
<b>Всего [мг]</b>	<b>220</b>	<b>216</b>	<b>216</b>	<b>266</b>	<b>266</b>
Формат (мм)	12x6	12x6	12x6	12x6	12x6
Время распада (мин)	13	39	10	> 40	19
Растворение через 30 минут [%] (начальное)	99 [98-100]	10 [9-12]	64 [58-69]	12 [12-14]	91 [88-94]
Растворение через 30 минут [%] после 1 месяца при 40°C/75% rh открытое хранение	--	53 [52-55]	93 [90-98]	17 [17-18]	95 [91-96]
Растворение через 30 минут [%] после 6 месяцев при 40°C/75% rh открытое хранение	96 [91-100]	--	--	--	--
Растворение через 30 минут [%] после 9 месяцев при 30°C/75% rh закрытое хранение	100 [98-102]	--	--	--	--
PXRD (начальная)	аморфный	аморфный	аморфный	аморфный	аморфный
PXRD, после 1 месяц при 40°C/75% rh открытое хранение	--	--	--	--	--
PXRD, после 6 месяцев	аморф	--	--	--	--

	4-14	4-15	4-16	4-17	4-18
при 40°C/75% rh открытое хранение	ный				
PXRD, после 9 месяцев при 30°C/75% rh закрытое хранение	аморф ный	--	--	--	--

**6.4 Твердые фармацевтические лекарственные формы (измельченные экструдаты), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD); Способ получения экструзией горячего расплава (Сравнительные примеры) (таблица 4)**

	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6
Активный ингредиент (I), кристаллическая модификация I	--	--	--	50,0	50,0	50,0
Активный ингредиент (I) аморфная форма	50,0	50,0	50,0	--	--	--
<b>Основа твердой дисперсии (полимер)</b>						
Поливинилпиррол идон (PVP)	100,0	100,0	--	100,0	100,0	--
HPMCAS MG	--	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	100,0	--	--	100,0
<b>Связующее</b>						
Гипромеллоза 3 сП	--	--	--	--	--	--
<b>Растворитель</b>						
Вода	--	--	--	--	--	--
Этанол 99%	--	--	--	--	--	--
Ацетон	--	--	--	--	--	--
<b>Наполнители</b>						
Микрокристаллическая целлюлоза	--	--	--	--	--	--
Лактозы моногидрат	--	--	--	--	--	--

	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6
<b>Промотор дезинтеграции</b>						
Кроскармеллоза натрия	--	--	--	--	--	--
<b>Поверхностно-активное вещество</b>						
Лаурилсульфат натрия	--	--	--	--	--	--
ПЭГ 4000	11,1	--	--	11,1	--	--
ПЭГ 6000	--	11,1	--	--	11,1	--
ПЭГ 400	--	--	--	--	--	--
<b>Смазывающее вещество</b>						
Стеарат магния	--	--	--	--	--	--
<b>Всего [мг]</b>	<b>161,1</b>	<b>161,1</b>	<b>150</b>	<b>161,1</b>	<b>161,1</b>	<b>150</b>
PXRD (начальная)	аморфный	аморфный	аморфный	аморфный	Аморфный	аморфный

## **7. Биодоступность, растворение и результаты**

### **7.1 Сравнение жидких составов и твердых аморфных дисперсий (ASD) (на животной модели)**

Жидкие составы сравнительных примеров 1-1 и 1-2 и аморфная твердая дисперсия примера 3-1 были протестированы на крысах. Разовые дозы вводили крысам-самцам (4 крысы).

Жидкий состав представлял собой суспензию активного ингредиента (I) в кристаллической модификации I в водном 0,5% растворе тилозы (пример 1-1).

Гранулят аморфной твердой дисперсии примера 3-1 перед введением суспендировали в воде.

Примеры 1-1 и 3-1 были протестированы на растворе ПЭГ примера 1-2.

Животным (самцам крыс) вводили 3,00 мг активного ингредиента (I)/кг массы тела. Объем аппликационного раствора составлял 5,00 мл/кг массы тела. Около 0,5 мл цельной крови собирали через постоянный яремный катетер через 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24, 30 и 48 часов после введения дозы. Образцы крови центрифугировали для получения плазмы, которую затем переносили в флаконы с соответствующей маркировкой и хранили в замороженном виде (< -15°C) до проведения анализа. Образцы плазмы анализировали с помощью ЖХ/МСМС на предмет концентраций активного ингредиента (I) и рассчитывали фармакокинетические параметры. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5: Сравнение воздействия активного ингредиента (I) на крысу для примеров 1-1, 1-2 и 3-1

	<b>1-1 Сравнительный пример</b>	<b>1-2 Сравнительный пример</b>	<b>3-1 Аморфная твердая дисперсия (ASD)</b>
Доза [мг/кг]	3,00	3,00	3,00
AUC [кг*ч/л]	0,491	4,43	2,86
$c_{\max}$ [кг/л]	0,089	0,794	0,610
F отн. [%]	11	100	65

Результаты: Данные AUC и  $c_{\max}$  показывают значительные различия в воздействии активного ингредиента (I) после перорального применения жидких составов примеров 1-1 и 1-2 и аморфной твердой дисперсии (ASD) примера 3-1. Раствор ПЭГ из Примера 1-2 использовали в качестве 100% эталонного стандарта. Воздействие, полученное после введения аморфной твердой дисперсии (ASD) примера 3-1, значительно выше по сравнению с воздействием жидких составов примера 1-1. AUC увеличивается около в 5,8 раза, а  $c_{\max}$  увеличивается около в 6,8 раза для аморфной твердой дисперсии (ASD) примера 3-1.

Активный ингредиент (I) демонстрирует низкую биодоступность и плохой профиль растворения, когда активный ингредиент (I) используется в кристаллической модификации I. Активный ингредиент (I) в его кристаллической модификации I показывает относительную биодоступность только 11% (пример 1-1), тогда как аморфная твердая дисперсия, содержащая активный ингредиент (I) в аморфной форме, демонстрирует относительную биодоступность 65% (пример 3-1) при введении крысам.

Это доказывает, что абсорбция и пероральное воздействие значительно улучшаются при введении активного ингредиента (I) в аморфной форме, растворенной в жидкости (пример 1-2) или в виде аморфной твердой дисперсии (ASD) примера 3-1, содержащей активный ингредиент (I) в форме аморфной твердой дисперсии, по сравнению с жидким составом примера 1-1, имитирующим стандартную IR-таблетку примера 2-1, содержащую активный ингредиент (I) в кристаллической модификации I. Аморфная твердая дисперсия (ASD) обеспечивает стабилизированную аморфный активный ингредиент (I), не проявляющий риска кристаллизации по сравнению со стандартной таблеткой IR (пример 2-1, сравнительный пример).

## **7.2 Сравнение стандартных таблеток IR с раствором ПЭГ (у человека)**

Сравнительные примеры 2-1, 2-2 и 2-3 получали с использованием грануляции в псевдооживленном слое. В Сравнительных примерах 2-2 и 2-3 активный ингредиент (I) в аморфной форме использовали для изготовления таблеток с дозой 50 мг (пример 2-2) и 5 мг (пример 2-3). Таблетку, содержащую 5 мг активного ингредиента (I), тестировали в дозе 25 мг (5 таблеток по 5 мг активного ингредиента (I) каждая) против раствора ПЭГ из примеров 1-2 на людях. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6: Сравнение воздействия активного ингредиента (I) на человека для примеров 1-2 и 2-3

<b>Лечение</b>	<b>AUC/D (ч/л)</b>	<b>C<sub>max</sub>/D (1/л)</b>
IR таблетка 5x5 мг из примера 2-3	0,237	0,0128
25 мг раствора ПЭГ из примера 1-2	0,265	0,0149
Отношение / отн. ВА	89,5%	86,0%

Результат: Сравнительный пример 2-3 показал отн. ВА 89,5% для AUC/D и 86,0% для C<sub>max</sub>/D по сравнению с раствором ПЭГ из примера 1-2.

Если используются те же вспомогательные вещества и концентрации вспомогательных веществ, но активный ингредиент (I) используется в форме кристаллической модификации I (сравнительный пример 2-1) по сравнению с аморфной формой в сравнительных примерах 2-2 и 2-3, скорость растворения резко снижается. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7: Сравнение профилей растворения для примеров 2-1, 2-2 и 2-3

<b>Моменты времени [мин]</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>
пример 2-3 [%]	--	--	98,2	98,6	98,8	98,7
пример 2-2 [%]	--	--	101,5	100,2	99,5	98,8
пример 2-1 [%]	20,4	32,5	37,8	43,0	47,1	49,7

Результат: Результаты растворения сравнительного примера 2-1 явно ниже по сравнению со сравнительными примерами 2-2 и 2-3, что соответствует снижению биодоступности (см. Фиг. 1).

Сравнительные примеры 2-2 и 2-3 содержат активный ингредиент (I) в аморфной форме без какого-либо стабилизирующего агента (например, полимеров), имеющей риск кристаллизации. Если произойдет кристаллизация, биодоступность будет снижена.

### **7.3 Сравнение аморфных твердых дисперсий (ASD) с жидкими составами (на животной модели)**

Аморфную твердую дисперсию (ASD) из примеров 3-1 - 3-5 получали посредством грануляции в псевдооживленном слое. Используемый полимер служит стабилизатором, предотвращающим кристаллизацию. Активный ингредиент (I) в кристаллической модификации I, использованный в примерах 3-3, переводят в аморфное состояние с помощью этого способа получения. В качестве носителя можно использовать смесь наполнителя и промотора дезинтеграции (пример 3-1) или только промотор дезинтеграции (примеры с 3-2 по 3-5). Растворителем может быть либо этанол (пример 3-1 и пример 3-2), либо смеси этанола и ацетона (примеры с 3-3 по 3-5).

Воздействие активного ингредиента (I) из аморфной твердой дисперсии (ASD) (пример 3-1) по сравнению с жидкими составами (примеры 1-1 и 1-2) показана в Таблице 5.

### **7.4 Сравнение лекарственных форм аморфных твердых дисперсий (ASD) со стандартными таблетками IR (у человека)**

Примеры 4-1 - 4-14 описывают фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD) с использованием гранулятов, полученных в примерах с 3-1 по 3-5. Для примеров 4-1 - 4-3 гранулят примера 3-1 готовят в виде таблеток с различными количествами активного ингредиента (I) и различными количествами дополнительных вспомогательных веществ.

Таблица 8: Сравнение профилей растворения примеров 4-1 - 4-3 и 4-14 со сравнительным примером 2-2

<b>Моменты времени [мин]</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>
пример 4-1 [%]	--	89,6	98,5	99,4	99,1
пример 4-2 [%]	--	96,0	98,2	96,7	96,7
пример 4-3 [%]	--	91,0	99,3	99,0	98,4
пример 4-14 [%]	--	73	99	99	99
пример 2-2 [%]	--	101,5	100,2	99,5	98,8

Результат: Для всех примеров (примеры 4-1 - 4-3 и 4-14) профили растворения сопоставимы с профилем растворения сравнительного примера 2-2.

В примере 4-3 описаны фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD), с использованием гранулятов,

изготовленных в примерах 3-1. Таблетку, содержащую 25 мг активного ингредиента (I), тестировали в дозе 25 мг по сравнению с таблеткой с дозой 50 мг из примера 2-2 на людях. Результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9: Сравнение воздействия активного ингредиента (I) на человека для примеров 4-3 и 2-2

Лечение	AUC/D (ч/л)	C <sub>max</sub> /D (1/л)
Таблетка ASD 25 мг из примера 4-3	0,253	0,0134
IR таблетка 50 мг из примера 2-2	0,268	0,0141
Отношение / отн. ВА	94,3%	95,5%

В примере 4-14 описаны фармацевтические лекарственные формы (таблетки), содержащие аморфную твердую дисперсию (ASD), с использованием гранулятов, изготовленных в примерах 3-5. Таблетку, содержащую 50 мг активного ингредиента (I), тестировали в дозе 50 мг против дозы 25 мг из примера 4-3 на людях. Результаты представлены в Таблице 9а.

Таблица 9а: Сравнение воздействия активного ингредиента (I) на человека для примеров 4-3 и 4-14

Лечение	AUC/D (ч/л)	C <sub>max</sub> /D (1/л)
Таблетка ASD 25 мг из примера 4-3	0,268	0,0141
Таблетка ASD 50 мг из примера 4-14	0,254	0,0126
Отношение / отн. ВА	94,9%	88,8%

Результат: Таблетки (пример 4-3), изготовленные с использованием аморфной твердой дисперсии (ASD) из примера 3-1, показали высокую относительную биодоступность у человека (отн. ВА 94,3% для AUC/D и 95,5% для C<sub>max</sub>/D) по сравнению к IR таблеткой примера 2-2. Кроме того, таблетки (пример 4-14), изготовленные с использованием аморфной твердой дисперсии (ASD) из примера 3-5, показали высокую относительную биодоступность у человека (отн. ВА 94,9% для AUC/D и 88,8% для C<sub>max</sub>/D) по сравнению с таблетками из примера 4-3. Можно сделать вывод, что технология производства грануляции в псевдооживленном слое приводит к высокой биодоступности, поскольку она переводит активный ингредиент (I) в аморфную форму независимо от используемой исходной модификации активного ингредиента (I) (аморфная форма или кристаллическая модификация I) для способа и в то же время стабилизирует

активный ингредиент (I) в аморфной форме для предотвращения кристаллизации.

При использовании грануляции в псевдооживленном слое и вспомогательных веществ согласно настоящему изобретению основное влияние модификации активного ингредиента (I) (аморфная форма или кристаллическая модификация I) на биодоступность у человека нивелируется, поскольку используемая для получения начальная полиморфная форма ASD в процессе производства переходит в полимерно-стабилизированную аморфную форму, что подтверждается примерами 4-4 - 4-6. В этих примерах 4-4 - 4-6 аморфная твердая дисперсия (ASD) из примера 3-3 используется для изготовления таблеток, содержащих различные количества наполнителя в таблетке. Можно сделать вывод, что количество наполнителя не является критическим для быстрого растворения активного ингредиента (I), и все примеры 4-4 4-6 позволяют получить таблетки с желаемыми характеристиками растворения. Даже уменьшение количества наполнителя до нуля в примере 4-7 (с использованием аморфной твердой дисперсии (ASD) примера 3-2) было возможно для состава таблетки, имеющей дозу 50 мг с желаемыми характеристиками растворения. В примерах 4-8 аморфную твердую дисперсию (ASD) примера 3-4 использовали для доказательства того, что исключение наполнителя из постсмеси также возможно для производства таблетки 20 мг с желаемыми характеристиками растворения. В примерах 4-9 - 4-14 гранулят примера 3-5 использовался для производства таблеток, содержащих различные уровни/количества промотора дезинтеграции. Показано, что можно использовать широкий диапазон промоторов дезинтеграции, вплоть до нуля, на стадии последующего смешивания, одновременно достигая наиболее желаемых свойств растворения активного ингредиента (I) из таблетки. На примерах 4-11 - 4-14 можно показать, что можно также достичь желаемых свойств растворения активного ингредиента (I) из таблетки без использования лаурилсульфата натрия в качестве поверхностно-активного вещества. Сравнение скорости растворения активного ингредиента (I) в таблетках примеров 4-1 - 4-14 приведено в Таблице 3.

#### Сравнение различных полимеров в качестве основы твердой дисперсии:

В примерах 4-15 и 4-17 Kollidon VA64 и, например, 4-16 HPMCAS MG использовали в качестве основы твердой дисперсии. Неожиданно полученные значения растворения остаются очень низкими (например, 4-15:11%, например 4-16:65%, например 4-17:13%) и не обеспечивают высвобождения активного ингредиента (I) по меньшей мерк 85% после 30-минутного критерия. Кроме того, особенно таблетки Kollidon VA 64 показали длительное время распада, более 30 минут. Можно сделать вывод, что ни HPMCAS MG, ни Kollidon VA64 не подходят для достижения желаемых критериев

растворения, при которых высвобождение активного ингредиента (I) составляет по меньшей мере 85% через 30 минут. Это ясно показывает превосходство PVP, выбранного в качестве основы твердого раствора.

В примере 4-18 гранулят примера 3-9 использовали для изготовления таблеток, которые содержат соотношение активного ингредиента (I) и основы твердой дисперсии 1 к 3. Пример 4-18 соответствует критериям растворения высвобождения активного ингредиента (I) по меньшей мере 85% через 30 минут, но обнаруживает почти 1,5-кратное удлинение времени распада и снижение нагрузки лекарственным средством по сравнению с примером 4-14.

### **7.5 Экструзия горячего расплава для производства фармацевтических лекарственных форм, содержащих активный ингредиент (I). Влияние на энантиомерную чистоту**

В процессе экструзии горячего расплава образуются большие количества неправильного энантиомера, о котором известно, что он неактивен в организме человека, независимо от используемой основы твердой дисперсии, поверхностно-активного вещества или модификации активного ингредиента (I) (аморфная форма или кристаллическая модификация I). Результаты представлены в Таблице 10.

Таблица 10: Влияние экструзии расплава и грануляции в псевдооживленном слое на энантиомерную чистоту активного ингредиента (I)

<b>Гранулят согласно примеру</b>	<b>Количество неправильного энантиомера в исходном активном ингредиенте (I)</b>	<b>Количество неправильного энантиомера в грануляте</b>
5-1	< 0,2%	4,5%
5-2	< 0,2%	3,6%
5-3	< 0,2%	5,8%
5-4	1,2%	8,8%
5-5	1,2%	8,5%
5-6	1,2%	5,9%
3-1	< 0,2%	< 0,2%
3-4	< 0,2%	< 0,2%
3-5	< 0,2%	< 0,2%

Результат: В процессе экструзии горячего расплава (примеры 5-1 - 5-6 из Таблицы

10) образование неправильного энантиомера, который неэффективен *in vivo*, явно увеличивается/усиливается по сравнению с исходной энантиомерной чистотой активного ингредиента (I). Поэтому экструзия горячего расплава не считается подходящим процессом. В отличие от процесса экструзии горячего расплава, процесс грануляции в псевдооживленном слое не приводит к повышенному образованию неправильного энантиомера активного ингредиента (I) (примеры 3-1, 3-4 и 3-5 из Таблицы 10).

Это показывает, что активный ингредиент (I) должен присутствовать в аморфной форме, что необходимо, чтобы предотвращать кристаллизацию активного ингредиента (I) и обеспечивать энантиомерную чистоту во время производства и хранения таблеток (фармацевтической лекарственной формы), содержащих активный ингредиент (I).

Эти данные подтверждают, что аморфная твердая дисперсия (ASD), содержащая аморфный активный ингредиент (I), стабилизированная поливинилпирролидоном (PVP) и кроскармеллозой натрия и полученная путем грануляции в псевдооживленном слое, демонстрирует превосходное поведение при растворении, характеризующееся высвобождением активного ингредиента (I) по меньшей мере 85% через 30 минут. Кроме того, сохраняется энантиомерная чистота, аморфная твердая дисперсия, содержащая активный ингредиент (I), демонстрирует (долгосрочную) стабильность при открытом хранении при 40°C и относительной влажности 75% (жесткие условия), а биодоступность является хорошей даже для таблеток (фармацевтическая лекарственная форма), которые хранились в таких суровых условиях. Результаты показаны в таблице 3.

### **8. Метод дезинтеграции**

Согласно Европейской Фармакопее, 10-е издание, последняя редакция монографии от 01/2020, твердая лекарственная форма для перорального применения тестируется в жестком аппарате с корзиной. Шесть испытуемых образцов помещают индивидуально в трубку корзины и добавляют диск. Аппарат работает с использованием воды в качестве среды при температуре 37 +/- 2°C. Результаты показаны в Таблице 1 и Таблице 3.

### **9. Метод PXRD**

Данные порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) записывали на дифрактометре STOE STADI P с использованием монохроматизированного Cu-K альфа 1-излучения, позиционно-чувствительного детектора, при настройках генератора 40 кВ и 40 мА. Образцы собирали в переходном режиме и готовили в виде тонкого слоя между двумя фольгами. Диапазон сканирования составлял от 10° до 26° 2 тета с шагом 0,1° и частотой 60 секунд/шаг.

## **10. Растворимость**

Растворимость активного ингредиента (I) в кристаллической форме определяли в различных растворителях. Результаты представлены в Таблице 11.

Таблица 11: Растворимость активного ингредиента (I) в кристаллической форме в различных растворителях

Количество Этанолa [%]	Количество Ацетона [%]	Растворимость* [мкг/мл]
100	0	35000
50	50	180000
0	100	80000

\* растворимость может незначительно отличаться в разных партиях

## **11. Краткое описание чертежей**

Фиг. 1: Сравнение профиля растворения для примеров 2-1, 2-2 и 2-3, показывающее влияние использования активного ингредиента (I) в кристаллической модификации I.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения, содержащая аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензенгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу.

2. Твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения по п. 1, содержащая

а) аморфную твердую дисперсию (ASD), содержащую (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензенгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу,

б) по меньшей мере одно смазывающее вещество,

с) по меньшей мере один промотор дезинтеграции,

д) необязательно один или несколько наполнителей и

е) необязательно одно или несколько поверхностно-активных веществ.

3. Твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что по меньшей мере 85% активного ингредиента (I) высвобождается в среду высвобождения через 30 минут в соответствии со способом высвобождения Европейской Фармакопеи с использованием аппарата 2 (лопастного типа).

4. Твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения по пп. 1 - 3, отличающаяся тем, что лекарственная форма представляет собой таблетку.

5. Твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения по пп. 1 - 4, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая матрица состоит из комбинации основы твердой дисперсии и носителя.

6. Твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения по п. 5, отличающаяся тем, что основа твердой дисперсии представляет собой полимер поливинилпирролидон (PVP).

7. Аморфная твердая дисперсия (ASD), содержащая (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензенгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и фармацевтически приемлемую матрицу.

8. Аморфная твердая дисперсия (ASD) по п. 7, содержащая (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензенгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) и

фармацевтически приемлемую матрицу и необязательно подсластители, ароматизаторы и красители.

9. Аморфная твердая дисперсия (ASD) по п. 7 или 8, отличающаяся тем, что (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)) присутствует в аморфной форме.

10. Аморфная твердая дисперсия (ASD) по пп. 7 - 9, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая матрица состоит из комбинации основы твердой дисперсии основы и носителя.

11. Аморфная твердая дисперсия (ASD) по п. 10, отличающаяся тем, что основа твердой дисперсии представляет собой полимер поливинилпирролидон (PVP).

12. Аморфная твердая дисперсия (ASD) по п. 10, отличающаяся тем, что носитель выбран из групп наполнителей, смазывающих веществ, промоторов дезинтеграции, поверхностно-активных веществ, подсластителей, ароматизаторов и/или красителей или их комбинации.

13. Способ получения аморфной твердой дисперсии (ASD), содержащей (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), отличающийся тем, что аморфную твердую дисперсию (ASD) получают методом влажной грануляции.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что аморфную твердую дисперсию (ASD) получают путем грануляции в псевдооживленном слое, при которой активный ингредиент (I) растворяют в гранулирующей жидкости, которая содержит смесь 50% этанола и 50% % ацетона, и вводят в гранулятор с псевдооживленным слоем.

15. Аморфная твердая дисперсия (ASD), содержащая (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид (активный ингредиент (I)), получаемая способом по п. 13 или 14.

Фиг. 1

