



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.26

(21) Номер заявки
202290849

(22) Дата подачи заявки
2020.09.10

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ИНГИБИТОРОВ ИНДОЛАМИН-2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ

(31) 62/898,855

(32) 2019.09.11

(33) US

(43) 2022.06.27

(86) PCT/US2020/050085

(87) WO 2021/050653 2021.03.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Тао Цзин, Пател Аниша, Кестур
Умеш, Абебе Адмассу, Десай
Дивиакант Шангилал (US)

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

(56) WO-A1-2019006283
CHRISTOPHER T. JOHN ET AL.: "Formulating
Weakly Basic HCl Salts: Relative Ability of Common
Excipients to Induce Disproportionation and the
Unique Deleterious Effects of Magnesium Stearate",

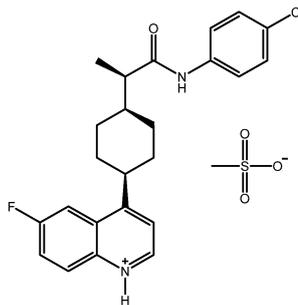
PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 30, no. 6, 20
March 2013 (2013-03-20), pages 1628-1641, XP55756244,
US ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1007/s11095-013-1002-y, the
whole document, tables figures section "Discussion"

PETER GUERRIERI ET AL.: "Role of Salt and
Excipient Properties on Disproportionation in the Solid-
State", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER
ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS,
NL, vol. 26, no. 8, 9 June 2009 (2009-06-09),
pages 2015-2026, XP019686253, ISSN: 1573-904X, DOI:
10.1007/S11095-009-9918-Y, the whole document, abstract
tables figures

AJIT S NARANG ET AL.: "Impact of
Excipient Interactions on Solid Dosage Form
Stability", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER
ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS,
NL, vol. 29, no. 10, 16 June 2012 (2012-06-16),
pages 2660-2683, XP035111460, ISSN: 1573-904X, DOI:
10.1007/S11095-012-0782-9 the whole document page
2664, right-hand column, last paragraph - page 2665, left-
hand column, paragraph 2 page 2672, right-hand column,
line 4 - line 14

KIBBE A H ED - KIBBE A H (ED):
"Cellulose, Microcrystalline; Croscarmellose Sodium;
Crospovidone; Magnesium Stearate; Starch, Pregelatinized",
1 January 2000 (2000-01-01), HANDBOOK OF
PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, AMERICAN
PHARMACEUTICAL ASSOC. [U.A.], WASHINGTON,
DC; US, PAGE(S) 102 - 106, 160, XP002613054,
ISBN: 978-0-85369-381-9 section "Crospovidone" section
"Magnesium Stearate"

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты, которая устойчива к диспропорционированию соли:



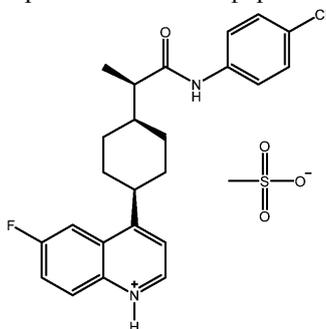
Область техники

Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты с низким диспропорционированием соли, обеспечивающей стабильную твердую дозированную лекарственную форму.

Уровень техники

Индоламин-2,3-диоксигеназа ("IDO" или "IDO1") представляет собой ген-мишень IFN- γ , который играет роль в иммуномодуляции, и ее иммуносупрессивная функция проявляется несколькими способами. Существует патофизиологическая связь между IDO и раком. Нарушение иммунного гомеостаза тесно связано с ростом и прогрессированием опухоли, и продуцирование IDO в микроокружении опухоли, по-видимому, способствует росту опухоли и метастазированию. Более того, повышенные уровни активности IDO связаны с множеством различных типов опухолей (Brandacher, G. et al., Clin. Cancer Res., 12(4): 1144-1151 (Feb. 15, 2006)). В дополнение к раку, IDO была вовлечена, среди прочего, в иммуносупрессию, хронические инфекции и аутоиммунные заболевания или расстройства (например, ревматоидный артрит).

(R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид ("соединение I"), также, в основном, обозначаемый как "линродостат", был раскрыт как активный ингибитор IDO (см., например, международную публикацию No. WO 2016/073770). Соль метансульфоновой кислоты соединения I ("соединение I-MSA") была раскрыта как солевая форма с превосходными свойствами.



Соединение I-MSA

Одним из наиболее важных аспектов разработки фармацевтического состава является идентичность и комбинация вспомогательных веществ и то, как они взаимодействуют с активным фармацевтическим ингредиентом ("API"). Многие API производятся и входят в рецептуру в виде солей благодаря улучшенным свойствам твердого состояния, что приводит к более высокой скорости растворения и биодоступности по сравнению с свободной формой кристаллических форм API. Эти свободные формы API могут иметь основной центр, где значение pKa слишком низкое (например, pKa равно 4,6), и есть риск столкнуться с проблемами стабильности при длительном хранении, переносом протона и/или дальнейшим диспропорционированием.

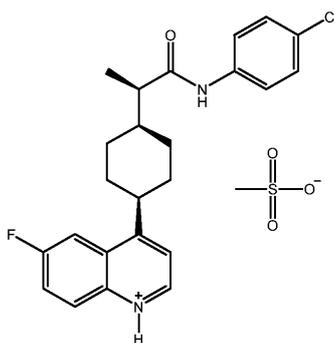
Известно, что при разработке твердых пероральных лекарственных форм, содержащих соль способного к ионизации лекарственного средства, некоторые вспомогательные вещества вызывают превращение API в свободное основание. При разработке рецептуры необходимо учитывать факторы, влияющие на диспропорционирование соли во время обработки или хранения, а также то, как это влияет на качество и характеристики продукта. Таким образом, существует потребность в стабильных фармацевтических композициях.

Сущность изобретения

В настоящем документе описаны фармацевтические композиции Соединения I-MSA, подходящие для перорального введения.

В первом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, пригодной для перорального введения, содержащей:

(i) терапевтически эффективное количество (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты, присутствующей в количестве от 5 до 40 мас.%, композиции, имеющей структуру:



(ii) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2,0 до 7,0 мас.% композиции; и,

(iii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,25 до 1,75 мас.% композиции;

где отношение (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты к общему количеству стеарата магния составляет 8,0:40,0 по массе; и,

где диспропорционирование (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляет менее 25 мас.%.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого разбавителя и безводную лактозу в качестве второго разбавителя, присутствующих в общем количестве от 50 до 80 мас.% композиции.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, присутствующего в количестве от 1,0 до 3,0 мас.% композиции.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в количестве менее 5% по массе. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в количестве менее 3% по массе.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты к общему количеству стеарата магния в соотношении от 23,0 до 40,0 по массе.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты, присутствующую в количестве от 15 до 20 мас.% композиции.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит первый разбавитель и второй разбавитель в соотношении от 2:1 до 1:2 по массе.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит первый разбавитель в количестве от 25 до 40 мас.% композиции. В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит второй разбавитель в количестве от 25 до 40 мас.% композиции.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит диоксид кремния, присутствующий в количестве 2,0 мас.% композиции.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу. В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(a) внутригранулярную фазу, содержащую:

(i) (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты, присутствующую в количестве от 12 до 18 мас.% композиции;

(ii) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2 до 3 мас.% композиции;

(iii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,25 до 0,75 мас.% композиции;

(b) внегранулярную фазу, содержащую:

(i) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2 до 3 мас.% композиции; и,

(ii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,50 до 1,00 мас.% композиции.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит внутригранулярную фазу, до-

полнительно содержащую микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого разбавителя и безводную лактозу в качестве второго разбавителя, присутствующих в общем количестве от 75 до 80 мас.% композиции; и диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, присутствующего в количестве от 1,5 до 2,5 мас.% композиции.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид в количестве менее 10% через 12 недель при 40°C и относительной влажности воздуха 75% и имеет распределение частиц, характеризуемое D90, имеющих величину от около 7 до около 165 микрон. В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид в количестве менее 3% по массе через 24 недели хранения во флаконе 200 см³ из полиэтилена высокой плотности при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет распределение частиц, характеризуемое D90, имеющих величину от около 10 микрон до около 165 микрон. В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид в количестве менее 3% по массе через 6 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности 60% в блистерной упаковке.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид в количестве менее 3% по массе через 4 недели при температуре 25°C и относительной влажности 60%. В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид в количестве менее 3% по массе через 4 недели при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит смесь и соль диспропорционирования (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид в количестве менее 3% по массе через 24 недели при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит композицию, выбранную из группы, состоящей из таблетки, измельченной таблетки, капсулы или высыпанного содержимого капсулы, мини-таблеток и гранул.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит лимонную кислоту.

Краткое описание графических материалов

Следующее подробное описание, данное в качестве примера, но не предназначенное для ограничения изобретения исключительно описанными конкретными вариантами осуществления, может быть лучше всего понято в сочетании с прилагаемыми графическими материалами.

На фиг. 1 представлено процентное содержание свободного основания в таблетированных лекарственных формах, содержащих кроскармеллозу натрия или кросповидон в качестве разрыхлителя, при температуре 40°C/75% относительной влажности ("RH") в открытом флаконе из полиэтилена высокой плотности ("HDPE"). На фиг. 2 представлено процентное содержание свободного основания в таблетированных лекарственных формах с различными соотношениями лекарственного средства и стеарата магния при 40°C/75% в открытом флаконе из полиэтилена высокой плотности.

На фиг. 2 представлен вариант осуществления способа получения 100, 50 и 25 мг таблеток соединения I-MSA с пленочной оболочкой.

Подробное описание

Настоящее изобретение может быть легче понято посредством ссылки на следующее подробное описание, взятое вместе с сопровождающими графическими материалами и примерами, которые составляют часть данного изобретения. Следует понимать, что это изобретение не ограничивается конкретными устройствами, способами, применениями, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в нем, и что применяемая здесь терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения. Кроме того, в контексте описания, включая прилагаемую формулу изобретения, ссылка на конкретное числовое значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если контекст явно не указывает иное.

Термины "содержать (содержит)", "включать (включает)", "имеющий", "имеет", "может", "вмещать

(вмещает)" и их варианты, применяемые в настоящем документе, предназначены для неограничивающих переходных фраз, терминов или слов, которые требуют присутствия упомянутых ингредиентов/стадий и допускают присутствие других ингредиентов/стадий. Однако такое описание следует рассматривать как описывающее также композиции или способы как "состоящие из" и "по существу состоящие из" перечисленных соединений, что допускает присутствие только упомянутых соединений вместе с любыми фармацевтическими носителями и исключает другие соединения.

Все раскрытые здесь диапазоны включают указанную конечную точку и могут комбинироваться независимо друг от друга (например, диапазон "от 100 мг до 200 мг" включает конечные точки, 100 мг и 200 мг, а также все промежуточные значения).

Конечные точки диапазонов и любых значений, раскрытых здесь, не ограничены точным диапазоном или значением; они достаточно неопределенны, чтобы включать значения, приближающиеся к этим диапазонам и/или значениям.

В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей.

Термин "API" относится к активному фармацевтическому ингредиенту. В контексте данного документа API относится к Соединению I-MSA или (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты.

Фармацевтически приемлемые композиции и составы.

В аспектах изобретения фармацевтические композиции по изобретению содержат от 10 до 40 мас.% API в расчете на массу фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат от 15 до 20 мас.% API в расчете на массу фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат от 17 до 18 мас.% API в расчете на массу фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению содержат разбавитель. Разбавитель по изобретению может включать, например, первый разбавитель и необязательно второй разбавитель. Разбавители, широко известные в данной области техники, включают, например, сахарные спирты, сахара, целлюлозы, разбавители на основе крахмала и их комбинации. Более конкретные разбавители, известные в данной области техники, включают декстрин, сахарозу, сорбит, сахарин натрия, ацесульфам калия, ксилит, аспартам, маннит, крахмал, кукурузный крахмал, PVP (поливинилпирролидон), низкомолекулярную НРС (гидроксипропилцеллюлозу), микрокристаллическую целлюлозу ("МСС"), низкомолекулярную НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозу), низкомолекулярную карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, дикальцийфосфат, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты, желатин, полиэтиленоксид, аравийскую камедь, декстрин, сахарозу, алюмосиликат магния и полиметакрилаты. Вариант разбавителя по настоящему изобретению представляет собой лактозу, например лактозу (безводную), лактозу, полученную высокоскоростным способом, или их комбинацию. Другой вариант осуществления представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, например, микрокристаллическую целлюлозу РН 302. Настоящее изобретение предполагает применение комбинации разбавителей, такой как микрокристаллическая целлюлоза и лактоза.

В тех аспектах изобретения, которые включают два разбавителя, то есть, первый разбавитель и второй разбавитель, отношение первого разбавителя ко второму разбавителю составляет от 2:1 до 1:2. В одном варианте осуществления отношение первого разбавителя ко второму разбавителю составляет 1:1. В одном варианте осуществления первый разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, и второй разбавитель представляет собой лактозу.

Композиции по изобретению содержат от 50 до 80 мас.% разбавителя в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит от 75 до 80 мас.% разбавителя в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит от 35 до 40 мас.% первого разбавителя и от 35 до 40 мас.% второго разбавителя в расчете на массу фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать вещество, способствующее скольжению. Вещества, способствующие скольжению, известные в данной области техники, могут включать, но не ограничиваются ими, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, тальк, карбонат магния, силикат кальция, высокодисперсный диоксид кремния, крахмал и их комбинации. Настоящее изобретение предполагает применение диоксида кремния в качестве вещества, способствующего

скольжению. Композиции по изобретению содержат от 1,0 до 3,0 мас.% вещества, способствующего скольжению, в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат от 1,75 до 2,25 мас.% вещества, способствующего скольжению, в расчете на массу фармацевтической композиции.

В варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит гранулы. В одном варианте осуществления гранулы композиции могут иметь внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу. В одном варианте осуществления внутригранулярная фаза содержит вещество, способствующее скольжению, при этом во внегранулярной фазе отсутствует вещество, способствующее скольжению.

Фармацевтические композиции по изобретению включают разрыхлитель. Разрыхлители, известные в данной области техники, включают, например, разрыхлители на основе крахмала, разрыхлители на основе целлюлозы, разрыхлители на основе повидона и тому подобное. Конкретные примеры разрыхлителей включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновую кислоту, некоторые силикаты, карбонат натрия, кросповидон (сшитый поливинилипирролидон ("PVP")), карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), шитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу), прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, нерастворимый в воде крахмал, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция и алюмосиликат магния (Veegum). Настоящее изобретение предполагает применение кросповидона (сшитого повидона) в качестве разрыхлителя.

Фармацевтические композиции по изобретению содержат от 2,0 до 7,0 мас.% разрыхлителя в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат 2,5 мас.% разрыхлителя во внутригранулярной фазе и 2,5 мас.% разрыхлителя во внегранулярной фазе в расчете на массу фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать смазывающее вещество. Смазывающие вещества известны в данной области техники и включают, например, стеариновую кислоту, соли стеариновой кислоты и их комбинации, и тому подобное. Примеры солей стеариновой кислоты представляют собой стеарат кальция, стеарат магния, стеарилфумарат натрия и их комбинации. Смазывающее вещество по изобретению может включать одно смазывающее вещество или может включать комбинацию (то есть, более одного) смазывающих веществ. Настоящее изобретение предполагает применение стеарата магния в качестве смазывающего вещества.

Фармацевтические композиции по изобретению содержат от около 0,25 до около 1,75 мас.% смазывающего вещества. В варианте осуществления смазывающее вещество образует часть внутригранулярной фазы и часть внегранулярной фазы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат от 0,25 до 0,75 мас.% смазывающего вещества во внутригранулярной фазе в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат от 0,50 до 1,00 мас.% смазывающего вещества во внегранулярной фазе в расчете на массу фармацевтической композиции.

Предложенные композиции могут быть приготовлены в виде единичной дозированной формы. Такие составы хорошо известны специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к составу, содержащему твердую дозированную форму в виде таблетки, измельченной таблетки, капсулы или высыпаемого содержимого капсулы, мини-таблеток или гранул. Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать органическую кислоту. Настоящее изобретение предполагает применение лимонной кислоты в качестве органической кислоты. Получение таблетки.

Таблетки могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, включая сухое гранулирование (например, вальцевание), влажное гранулирование (например, гранулирование в псевдооживленном слое и гранулирование с большим усилием сдвига) и прямое прессование, и тип применяемых вспомогательных веществ будет соответственно различаться. Настоящее изобретение относится к способу получения таблеток путем сухого гранулирования (см., например, фиг. 3). Например, таблетки были приготовлены в соответствии со следующими общими стадиями, которые также проиллюстрированы на фиг. 3.

(1) Предварительная смесь: АРІ и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества смешивали в течение производственного процесса. В одном неограничивающем примере сначала АРІ и внутригранулярные вспомогательные вещества (первый разбавитель, необязательный второй разбавитель, вещество, способствующее скольжению, разрыхлитель; за исключением внутригранулярного смазывающего вещества) просеивали через сито, добавляли в блендер и смешивали в течение первого периода смешивания для получения исходной смеси. Отдельно внутригранулярное смазывающее вещество пропускали через сито, смешивали с частью исходной смеси, добавляли в смеситель и перемешивали в течение второго периода смешивания.

(2) Сухое гранулирование: (а) вальцевание: АРІ и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества пропускали через роликовый пресс для получения прессовок. Затем прессовки измельчали для получения гранул. (б) Измельчение (получение измельченной/просеянной гранулы): АРІ и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества измельчали и/или просеивали.

(3) Внегранулярное смешивание: гранулы, содержащие АРІ и внутригранулярные вспомогательные вещества, которые были измельчены/просеяны, смешивали с внегранулярными вспомогательными веществами при окончательном смешивании.

(4) Прессование: конечную смесь прессовали в таблетки с помощью таблеточного пресса.

(5) Необязательно, таблетки покрывали пленочной оболочкой с помощью пленкообразующего агента.

Примеры

Следующие примеры предложены в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объ-

ема формулы изобретения, представленной в настоящем документе. Все ссылки на литературу в этих примерах и во всем этом описании включены в настоящее описание посредством ссылок в любых целях с правовым статусом, которым они служат. В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая метансульфокислую соль соединения I. Химическая формула (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, также именуемого как "Соединение I", "линродостат" или "свободное основание", представляет собой $C_{25}H_{28}ClFN_2O_4S$, который имеет молекулярную массу 410,92 г/моль, и молекулярная масса соли метансульфоновой кислоты составляет 507,02 г/моль. Для достижения 12,5% содержания лекарственного средства в виде свободного основания в состав необходимо добавить 15,43% лекарственного вещества в виде соли метансульфоновой кислоты.

Предварительная разработка состава таблеток.

В исследовании совместимости вспомогательных веществ соединение I-MSA продемонстрировало приемлемую химическую стабильность с общепринятыми фармацевтическими вспомогательными веществами, что указывает на то, что соединение I-MSA можно вводить в состав с вспомогательными веществами.

Пример 1. Тип разрыхлителя.

Путем рамановской визуализации было обнаружено свободное основание в таблетках, которые были подвергнуты стрессовым условиям хранения при температуре 40°C/75% относительной влажности ("RH") в открытом флаконе, что свидетельствует о том, что произошло диспропорционирование соли соединения I-MSA. Следуя этому наблюдению, оценивали несколько факторов для преодоления возникновения диспропорционирования соли метансульфоновой кислоты в свободное основание. Одним из факторов, оказавших неожиданное воздействие, был тип разрыхлителя. Было обнаружено, что катионы, такие как Na^+ , Ca^{2+} или Mg^{2+} , облегчают или вызывают диспропорционирование соли метансульфоновой кислоты. При разработке состава источником ионов натрия, который, как предполагали, является фактором, способствующим диспропорционированию соли метансульфоновой кислоты, была кроскармеллоза натрия. Следовательно, кросповидон рассматривался как альтернативный разрыхлитель в таблетированном составе. В табл. 1 и 2 показаны составы таблеток, приготовленных с кросповидоном.

Таблица 1

Композиции с кросповидоном

Компонент	% масс.	Количество на таблетку		
		мг в 100 мг (свободное основание) таблетки	мг в 50 мг (свободное основание) таблетки	мг в 25 мг (свободное основание) таблетки
Внутригранулярный				
Соединение I-MSA	15,42 ^a	123,36	61,68	30,84
Безводная лактоза	38,165	305,32	152,66	76,33
Микрокристаллическая целлюлоза	38,165	305,32	152,66	76,33
Диоксид кремния	2,00	16,0	8,0	4,0
Кросповидон	2,50	20,0	10,0	5,0
Стеарат магния	0,50	4,0	2,0	1,0
Внегранулярный				
Кросповидон	2,50	20,0	10,0	5,0
Стеарат магния	0,75	6,0	3,0	1,5
Всего	100,0	800,0	400,0	200,0
Пленочное покрытие	3,0	24,0		
Пленочное покрытие	3,8		15,2	
Пленочное покрытие	4,6	24,0		9,20
Всего		824,0	415,2	209,20

В табл. 1 проиллюстрированы компоненты фармацевтической композиции, включая функцию компонента, а также мас.% композиции. Фармацевтическая композиция была приготовлена в виде таблеток по 100, 50 и 25 мг, как показано в таблице.

Таблица 2

Композиции, содержащие кросповидон либо со стеаратом магния, либо со стеариновой кислотой в качестве смазывающего вещества

Компонент	Количество на таблетку			
	% масс.	мг в 100 мг таблетки	% масс.	мг в 100 мг таблетки
Внутригранулярный				
Соединение I-MSA	15,42 ^a	123,36	15,42 ^a	123,36
Безводная лактоза	38,165	305,32	38,04	304,32
Микрокристаллическая целлюлоза	38,165	305,32	38,04	304,32
Диоксид кремния	2,00	16,0	2,00	16,0
Кросповидон	2,50	20,0	2,50	20,0
Стеарат магния	0,50	4,0	N/A	N/A
Стеариновая кислота	N/A	N/A	1,50	12,0
Внегранулярный				
Кросповидон	2,50	20,0	2,50	20,0
Стеарат магния	0,75	6,0	N/A	N/A
Стеариновая кислота			1,00	8,00
Всего	100,0	800,0	100,0	800,0

^a дозировка в виде свободного основания.

В табл. 2 проиллюстрированы различные композиции таблеток (или составы), содержащие кросповидон либо со стеаратом магния, либо со стеариновой кислотой в качестве смазывающего вещества в таблетках по 100 мг.

Таблица 3

Композиция таблетки с кроскармеллозой натрия (сравнительная)

Компонент	% масс.	мг в 100 мг таблетки	мг в 25 мг таблетки
Внутригранулярный			
Соединение I-MSA	15,42 ^a	123,36	30,84
Безводная лактоза	38,165	305,32	76,33
Микрокристаллическая целлюлоза	38,165	305,32	76,33
Диоксид кремния	2,00	16,0	4,00
Кроскармеллоза натрия	2,50	20,0	5,00
Стеарат магния	0,50	4,0	1,0
Внегранулярный			
Кроскармеллоза натрия	2,50	20,0	5,00
Стеарат магния	0,75	6,0	1,50
Всего	100,0	800,0	200,0
Пленочное покрытие	3,00	24,00	6,00
Всего		824,0	206,0

^a указанная дозировка в виде свободного основания.

Сравнительные композиции, содержащие кроскармеллозу натрия, показаны в табл. 3. Затем композиции с кроскармеллозой натрия из табл. 3 сравнивали с композициями, содержащими кросповидон, например, из табл. 1. Композиции подвергали долгосрочным испытаниям стабильности, как представлено на фиг. 1, где показаны уровни свободного основания в двух композициях таблеток, содержащих кроскармеллозу натрия и кросповидон. Неожиданно было обнаружено, что композиция, содержащая кросповидон, имеет гораздо более низкий уровень свободного основания (12,1% при хранении при температуре 40°C/75% относительной влажности в открытом виде в течение 24 недель) по сравнению с композицией, содержащей кроскармеллозу натрия (45,7%).

В табл. 4 суммированы уровни свободного основания, наблюдаемые при хранении в различных условиях до 6 месяцев. Как показано в табл. 4, данные подтверждают, что добавление кроскармеллозы натрия в композицию может привести к более высокому диспропорционированию соли при хранении. Со-

ответственно, кросповидон применяли в качестве разрыхлителя вместо кроскармеллозы натрия для окончательной композиции таблетки. Результаты также подтвердили, что смеси для таблеток показали более низкое диспропорционирование соли, чем таблетки с покрытием. Через 24 недели конечная смесь в количестве 5 граммов, хранившаяся в 200-миллилитровых флаконах из полиэтилена высокой плотности при температуре 25°C/60% относительной влажности, показала преобразование в свободное основание менее 3%.

Таблица 4

Процентное содержание свободного основания для составов таблеток, содержащих кроскармеллозу натрия

Упаковка	Условия хранения	Контрольный момент времени (недели)			
		0	4	12	24
% свободного основания					
5 г конечной смеси в флаконе HDPE 200 см³	25°C/60% RH закрыт		<3	N/A	<3
	40°C/75% RH закрыт	N/A	5,2	N/A	9,0
	40°C/75% RH открыт		18,5	N/A	21,0
2 таблетки в флаконе HDPE 200 см³	25°C/60% RH закрыт		5,2	5,6	7,7
	40°C/75% RH закрыт		22,4	28,4	38,8
12 таблеток в флаконе HDPE 200 см³	40°C/75% RH открыт	N/A	34,1	36,0	45,7
	40°C/75% RH закрыт с осушителем		13,4	14,0	29,3

Пример 2. Соотношение API/стеарат магния.

В табл. 5 данные демонстрируют, что соотношение API/стеарат магния в композиции влияет на уровень диспропорционирования соли метансульфоновой кислоты. На фиг. 2 показан % уровня свободного основания в таблетированной композиции (или составах) при различных соотношениях содержания лекарственного средства/стеарата магния после 4 недель хранения при 40°C/75% RH в открытых флаконах из полиэтилена высокой плотности. Для композиций, содержащих либо кроскармеллозу натрия, либо кросповидон в качестве разрыхлителя, уровень свободного основания снижался по мере того, как увеличивалось соотношение содержание лекарственного средства/стеарат магния (см. табл. 5). Однако также было замечено, что слишком высокое соотношение содержание лекарственного средства/стеарат магния увеличивает технологические параметры, такие как степень сыпучести порошка и слипание во время вальцевания или во время таблетирования. Таким образом, хотя высокое соотношение обеспечивает лучшую стабильность, необходимо минимальное количество стеарата магния.

Таблица 5

Особенности состава таблеток, содержащих кроскармеллозу натрия или кросповидон и соотношение лекарственного средства/стеарата магния, кислотный модификатор или различное смазывающее вещество

Состав	A	B	C	D	E	F	G	H
Внутригранулярный (% масс.)								
Соединение I-MSA	19,29	15,42	15,42	15,42	30,00	40,00	15,42	15,62
Диоксид кремния	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,02
Микрокристаллическая целлюлоза	36,48	56,33	38,165	38,165	30,875	25,875	37,165	38,65
Безводная лактоза	36,48	20,00	38,165	38,165	30,875	25,875	37,165	38,65
Кроскармеллоза натрия	2,50	2,50	2,50	---	---	---	---	2,53
Кросповидон	---	---	---	2,50	2,50	2,50	2,50	---
Стеарат магния	0,50	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	---
Лимонная кислота	---	---	---	---	---	---	2,00	---
Внегранулярный (% масс.)								
Кроскармеллоза натрия	2,50	2,50	2,50	---	---	---	---	2,53
Кросповидон	---	---	---	2,50	2,50	2,50	2,50	---
Стеарат магния	0,25	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	---
Стеариновая кислота	---	---	---	---	0,50	0,50	---	---
Пленочное покрытие	---	---	3,00	3,00	---	---	---	---
Всего (без покрытия)	100,00							
Тип таблетки	Ядро	Ядро	Покр.т.	Покр.т.	Ядро	Ядро	Ядро	Ядро
Соотношение API/стеарат магния	25,7	12,3	12,3	12,3	24,0	32,0	12,3	---
% свободного основания через 8 недель при 40°C/75% RH в условиях хранения в открытом виде	20,50	32,10	34,60	10,00	5,00	5,00	6,00	<3,00

Пример 4. Исследование смазывающего вещества.

В табл. 6 композиции, содержащие как стеарат магния, так и стеариновую кислоту, оценивали по их влиянию на диспропорционирование соли. Сравнение композиций в табл. 6 через 4 недели при температуре 40°C/75% относительной влажности в условиях открытого воздуха продемонстрировало более низкое диспропорционирование соли (~9% свободного основания для стеарата магния по сравнению с менее чем 3% для стеариновой кислоты), когда стеариновая кислота применялась в качестве смазывающего вещества. Однако было обнаружено, что более высокие уровни стеариновой кислоты необходимы для обеспечения такого же уровня смазывающей способности, что и стеарата магния. Когда композиции, содержащие стеарат магния, были защищены от влаги и повышенных температур, композиции обеспечивали такие же уровни диспропорционирования соли, как и композиции со стеариновой кислотой.

Таблица 6

Композиции, содержащие стеарат магния или стеариновую кислоту
в качестве смазывающего вещества

Компонент	Количество на таблетку			
	% масс.	мг в 100 мг таблетки	% масс.	мг в 100 мг таблетки
Внутригранулярный				
Соединение I-MSA	15,42 ^a	123,36	15,42 ^a	123,36
Безводная лактоза	38,165	305,32	38,04	304,32
Микрокристаллическая целлюлоза	38,165	305,32	38,04	304,32
Диоксид кремния	2,00	16,0	2,00	16,0
Кросповидон	2,50	20,0	2,50	20,0
Стеарат магния	0,50	4,0	N/A	N/A
Стеариновая кислота	N/A	N/A	1,50	12,0
Внегранулярный				
Кросповидон	2,50	20,0	2,50	20,0
Стеарат магния	0,75	6,0	N/A	N/A
Стеариновая кислота			1,00	8,00
Всего	100,0	800,0	100,0	800,0

^a дозировка в виде свободного основания.

Пример 5. Влияние площади поверхности на стабильность.

Два выбранных состава таблеток с покрытием подвергали стрессовым условиям хранения для изучения различий между смесями и прессовками. Данные в табл. 7 (см. также табл. 4) иллюстрируют, что конечная смесь была менее склонна к диспропорционированию соли, что указывает на то, что механическое напряжение во время прессования способствовало увеличению уровня свободного основания, наблюдаемого в таблетках.

Процентное содержание свободного основания для обеих серий представлено в таблице 7.

Таблица 7

Результаты, показывающие, что смесь обладает большей стабильностью, чем прессовки

Упаковка	Условия хранения	Контрольный момент времени (недели)			
		0	4	12	24
% свободного основания					
5 г конечной смеси в флаконе HDPE 200 см³	25°C/60% RH закрыт		<3	N/A	<3
	40°C/75% RH закрыт	N/A	5,2	N/A	9,0
	40°C/75% RH открыт		18,5	N/A	21,0
2 таблетки в флаконе HDPE 200 см³	25°C/60% RH закрыт		5,2	5,6	7,7
	40°C/75% RH закрыт		22,4	28,4	38,8
12 таблеток в флаконе HDPE 200 см³	40°C/75% RH открыт	N/A	34,1	36,0	45,7
	40°C/75% RH закрыт с осушителем		13,4	14,0	29,3

Пример 6. Влияние размера частиц на стабильность.

В исследовании влияния размера частиц соединения I-MSA на стабильность отношение размера частиц соединения I-MSA к площади поверхности неожиданно не оказало никакого влияния на стабильность. Заявитель измерил количество свободного основания при температуре 40°C/75% относительной влажности в условиях открытого воздуха через 12 недель между композицией по изобретению, содержащей неизмельченный API (более крупный размер частиц с D90 165 микрон, показал около 9,4% свободного основания) по сравнению с измельченным API (меньший размер частиц с D90 < 20 микрон показал около 10,4% свободного основания). Эти результаты показали сопоставимые степени диспропорционирования соли.

Специалисту в данной области техники следует принять во внимание, что мелкодисперсные вещества (малый размер частиц лекарственного средства) относительно более чувствительны к проблемам со стабильностью из-за атмосферного кислорода, тепла, света, влажности и взаимодействия вспомогательных веществ, чем частицы большего или более крупного размера. Другими словами, известно, что активные фармацевтические ингредиенты с меньшим размером частиц проявляют большее диспропорционирование по сравнению с ингредиентами с большим размером частиц. В настоящем изобретении не наблюдалось влияния размера частиц в диапазоне от около 7 до 165 микрон. Соответственно, эти результаты были неожиданными, поскольку известно, что отношение размера частиц к площади поверхности

влияет на стабильность из-за более высокой площади поверхности.

Пример 7. Стабильность, обеспечиваемая различной упаковкой.

Таблица 8

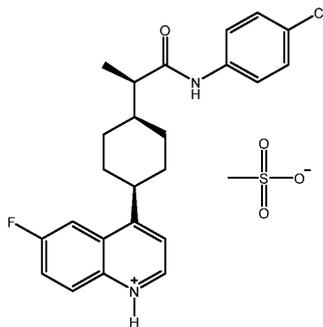
Упаковка	Условия хранения	Контрольный момент времени (месяцы)			
		0	1	3	6
% свободного основания					
PVC/Aclar блистер	25°C/60% RH закрыт		<3	<3	<3
	30°C/75% RH закрыт	N/A	<3	<3	<3
	40°C/75% RH закрыт		<3	3,0	4,2
Alu/Alu блистер	25°C/60% RH закрыт		<3	<3	<3
	30°C/75% RH закрыт	N/A	<3	<3	<3
	40°C/75% RH закрыт		<3	<3	<3
30 таблеток в флаконе HDPE 200 см ³	25°C/60% RH закрыт		<3	<3	<3
	с осушителем				
	30°C/75% RH закрыт	N/A	<3	<3	<3
	с осушителем				
	40°C/75% RH открыт		5,6	6,8	6,6
	40°C/75% RH закрыт		<3	<3	<3
	с осушителем				

Как показано в табл. 8, хранение таблеток, упакованных в закрытые флаконы из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с осушителем и alu/alu (блистер из алюминиевой фольги), при 25°C/60% относительной влажности (RH), 30°C/75% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности в течение 6 месяцев привело к уровням диспропорционирования соли ниже предела обнаружения. Уровень свободного основания через 6 месяцев в блистерах из поливинилхлорида/полихлортрифторэтилена (PVC/ACLAR®) составлял 4,2%. Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления различные модификации или изменения должны быть включены в объем изобретения и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, подходящая для перорального введения, содержащая:

(i) терапевтически эффективное количество (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты, присутствующей в количестве от 15 до 20 мас.% композиции, имеющей структуру:



(ii) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2,0 до 7,0 мас.% композиции;

(iii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,25 до 1,75 мас.% композиции; и

(iv) микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого разбавителя и безводную лактозу в качестве второго разбавителя в общем количестве от 50 до 80 мас.% композиции;

где отношение (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты к общему количеству стеарата магния составляет от 8,0 до 40,0 по массе; и,

где диспропорционирование (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамиды составляет менее 3% по массе.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая диоксид кремния в качестве

смазывающего вещества, присутствующего в количестве от 1,0 до 3,0 мас.% композиции.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где отношение (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты к общему количеству стеарата магния составляет от 23,0 до 40,0 по массе.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где первый разбавитель и второй разбавитель присутствуют в соотношении от 2:1 до 1:2 по массе.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где первый разбавитель присутствует в количестве от 25 до 40 мас.% композиции.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, где второй разбавитель присутствует в количестве от 25 до 40 мас.% композиции.

7. Фармацевтическая композиция по п.2, где диоксид кремния присутствует в количестве от 2,0 мас.% композиции.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где композиция содержит:

(а) внутригранулярную фазу, содержащую:

(i) (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты, присутствующую в количестве от 15 до 18 мас.% композиции;

(ii) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2 до 3 мас.% композиции;

(iii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,25 до 0,75 мас.% композиции;

(iv) микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого разбавителя и безводную лактозу в качестве второго разбавителя, присутствующие в общем количестве от 75 до 80 мас.% композиции;

(b) внегранулярную фазу, содержащую:

(i) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2 до 3 мас.% композиции; и,

(ii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,50 до 1,00 мас.% композиции.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где внутригранулярная фаза дополнительно содержит диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, присутствующий в количестве от 1,5 до 2,5 мас.% композиции.

11. Фармацевтическая композиция по п.1, где диспропорционирование (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамиды составляет менее 3% по массе после 24 недель хранения во флаконе 200 см³ из полиэтилена высокой плотности при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, где диспропорционирование (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамиды составляет менее 3% по массе через 6 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности 60% в блистерной упаковке.

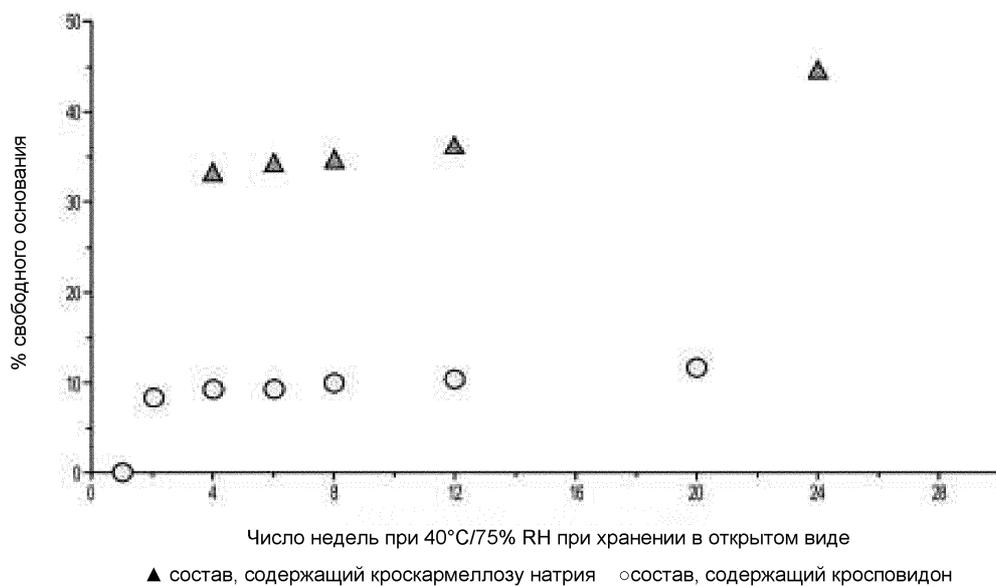
13. Фармацевтическая композиция по п.1, где диспропорционирование (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамиды составляет менее 3% по массе через 4 недели при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

14. Фармацевтическая композиция по п.1, где диспропорционирование (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамиды составляет менее 3% по массе через 4 недели при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

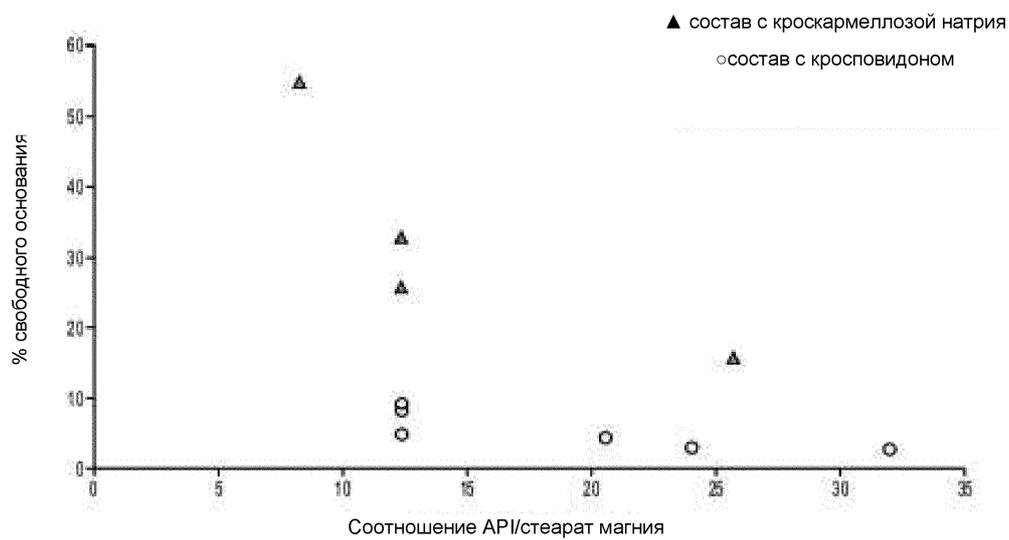
15. Фармацевтическая композиция по п.1, где диспропорционирование (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамиды составляет менее 3% по массе через 24 недели при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

16. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция выбрана из группы, состоящей из таблетки, измельченной таблетки, капсулы или высыпаемого содержимого капсулы, мини-таблеток и гранул.

17. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая лимонную кислоту.

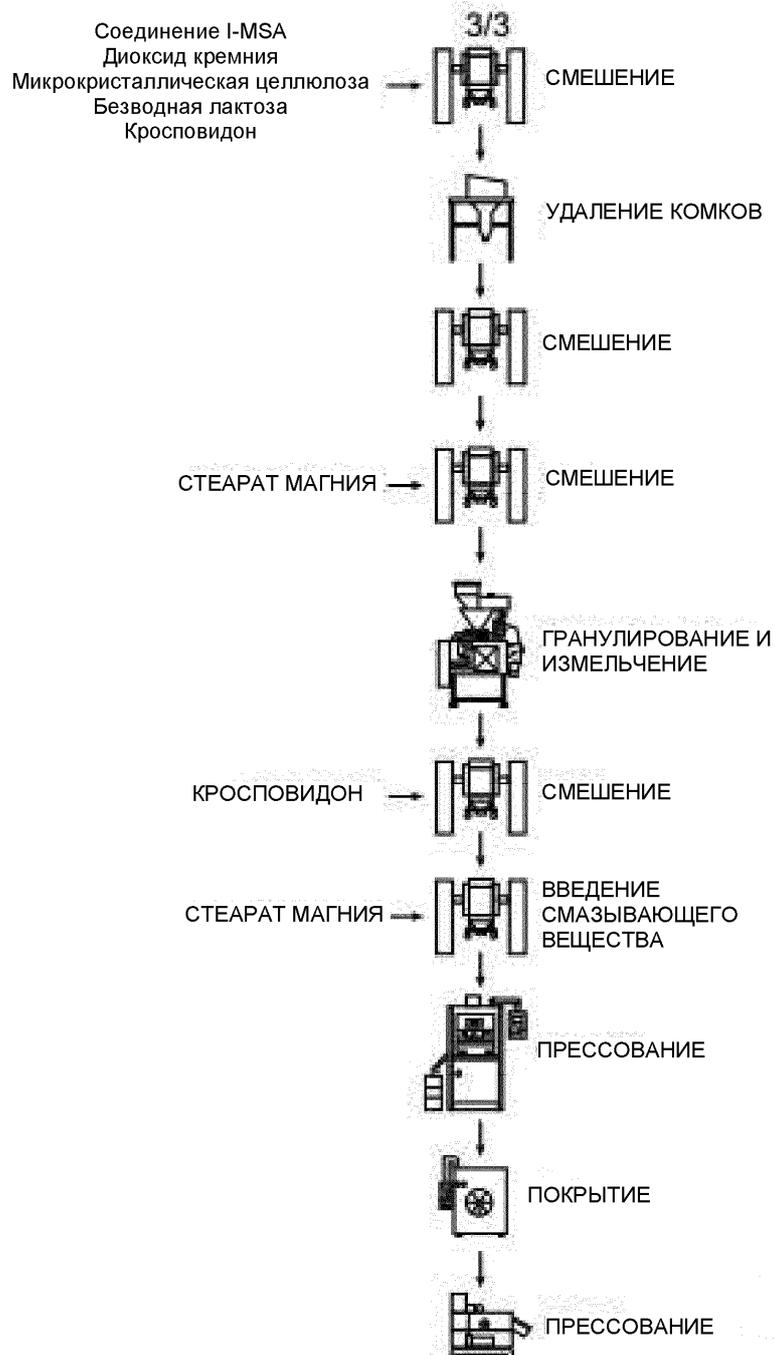


Фиг. 1



Фиг. 2

Заменяющий лист



Фиг. 3