

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390845 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.29(51) Int. Cl. *A61K 31/55* (2006.01)  
*C07D 405/00* (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2021.09.10

## (54) ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИОННЫЕ СОСТАВЫ АГОНИСТА FXR

(31) PCT/CN2020/114782

(72) Изобретатель:

(32) 2020.09.11

Ван Юйцзинь, Шу Чутянь, Го Шэн,

(33) CN

Дуан Мэтг, Бянь Цзяньвэй, Дэн

(86) PCT/US2021/049826

Цзясинь, Си Айюнг (US)

(87) WO 2022/056238 2022.03.17

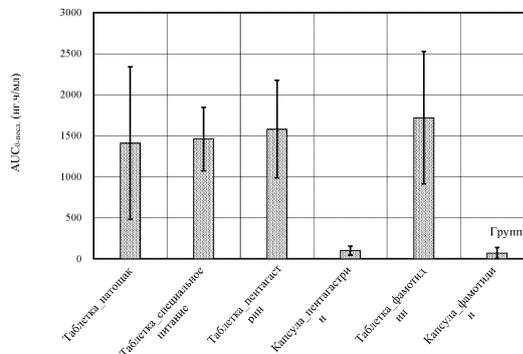
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

ТЕРНС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US)

(57) В изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие, по существу, аморфную форму 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты, такие как твердые дисперсии 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты; способы их получения и способы их применения.



A1

202390845

202390845

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577621EA/081

### ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИОННЫЕ СОСТАВЫ АГОНИСТА FXR

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

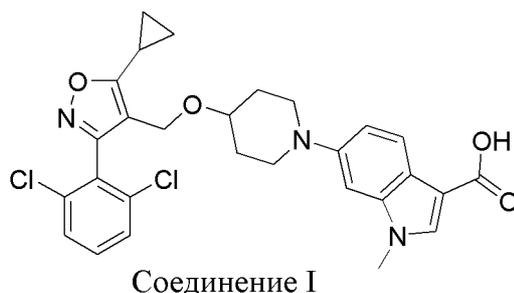
[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество международной заявки на патент № PCT/CN2020/114782, поданной 11 сентября 2020 г., раскрытие которой полностью включено в настоящий документ для любых целей.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] В настоящем документе предложены твердые дисперсии 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты, содержащие их фармацевтические композиции, способы их получения и способы их применения.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Терапевтические агенты, действующие как агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR), обладают потенциалом излечения или улучшения качества жизни пациентов, нуждающихся в лечении нарушений со стороны печени, таких как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (PSC, ПСХ), первичный билиарный цирроз (PBC, ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD, НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (NASH, НАСГ). В патенте США № 8,153,624, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки, раскрыта 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота (обозначаемая в настоящем тексте как Соединение I), которая имеет показанную ниже структуру.



[4] Соединение I представляет собой мощный агонист FXR, разрабатываемый в качестве терапевтического средства для лечения нарушений со стороны печени. Однако Соединение I представляет собой соединение класса II по системе классификации биофармацевтических препаратов (BCS) с низкой растворимостью в воде. Соответственно, сохраняется потребность в составах Соединения I с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[5] В одном аспекте в настоящем документе предложены твердые дисперсии, содержащие Соединение I.

[6] В другом аспекте в настоящем документе предложены способы получения твердых дисперсий, содержащих Соединение I.

[7] В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, нуждающегося в лечении нарушений со стороны печени, с использованием твердых дисперсий, содержащих Соединение I.

#### ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[8] На Фиг. 1 проиллюстрированы значения  $AUC_{0-послед}$  Соединения I после перорального введения Соединения I в капсулах и твердой дисперсии в таблетках у собак (среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD),  $n=8$ ). Специальное питание: собак кормили стандартным собачим кормом за 30 минут до введения исследуемого препарата; натощак: собак не кормили в течение ночи и снова давали пищу приблизительно через 4 часа после введения препарата; лечение пентагастрином: внутримышечная инъекция пентагастрина в дозе 6 мкг/кг за 15 минут до введения исследуемого препарата; лечение фамотидином: фамотидин вводили в дозе 20 мг/собаку за 30 минут до введения исследуемого препарата.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

##### *Определения*

[9] Используемые в описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[10] Если не указано иное, используемые в описании термины «приблизительно» и «около», когда они используются в связи с дозами, количествами или весовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или весовой процент, которые, как признают специалисты в данной области техники, обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому от указанной дозы, количества или весового процента. В частности, термины «приблизительно» и «около», когда они используются в связи со значением, предполагают отклонение в пределах  $\pm 15\%$ , в пределах  $\pm 10\%$ , в пределах  $\pm 5\%$ , в пределах  $\pm 4\%$ , в пределах  $\pm 3\%$ , в пределах  $\pm 2\%$ , в пределах  $\pm 1\%$  или в пределах  $\pm 0,5\%$  от указанного значения. Указание на «приблизительно» в отношении значения или параметра в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр как таковой. Например описание, относящееся к «приблизительно X», включает описание «X».

[11] В настоящем документе термин «твердая дисперсия» относится к композиции в твердом состоянии, содержащей по меньшей мере два компонента, причем один компонент диспергирован в другом компоненте или компонентах. Например, терапевтический агент может быть диспергирован в матрице, содержащей полимер.

[12] В настоящем документе под «фармацевтически приемлемым» или «фармакологически приемлемым» понимают материал, который не является нежелательным в биологическом или ином отношении, например материал может быть включен в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, и при этом не вызовет

значимых нежелательных биологических эффектов и не будет взаимодействовать пагубным образом с другими компонентами композиции, в которой он содержится. Фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества предпочтительно продемонстрировали соответствие необходимым стандартам токсикологических и производственных испытаний и/или включены в Руководство по неактивным компонентам (Inactive Ingredient Guide), подготовленное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

[13] В настоящем документе термин «вспомогательное вещество» относится к неактивному веществу, с которым вводят активный ингредиент. Примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются перечисленными: скользящие вещества, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества или носители.

[14] В настоящем документе термин «лечение» или «осуществление лечения» означает подход для получения благоприятных или необходимых результатов, в том числе клинических результатов. Для целей настоящего изобретения благоприятные или необходимые результаты включают без ограничения одно или несколько из следующего: уменьшение одного или нескольких симптомов, возникающих в результате заболевания или нарушения, снижение степени заболевания или нарушения, стабилизация заболевания или нарушения (например, предотвращение или отсрочка ухудшения заболевания или нарушения), отсрочка возникновения или рецидива заболевания или нарушения, отсрочка или замедление прогрессирования заболевания или нарушения, улучшение состояния при заболевании или нарушении, обеспечение ремиссии (будь то частичная или полная) заболевания или нарушения, снижение дозы одного или нескольких других лекарственных препаратов, необходимых для лечения заболевания или нарушения, усиление эффекта другого лекарственного препарата, используемого для лечения заболевания или нарушения, замедление прогрессирования заболевания или нарушения, повышение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни пациента. Под «лечением» также понимается уменьшение патологических последствий заболевания или нарушения. Способы по настоящему изобретению предусматривают любой один или несколько из этих аспектов лечения.

[15] В настоящем документе термин «субъект» относится к животному, включая без ограничения примата (например, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

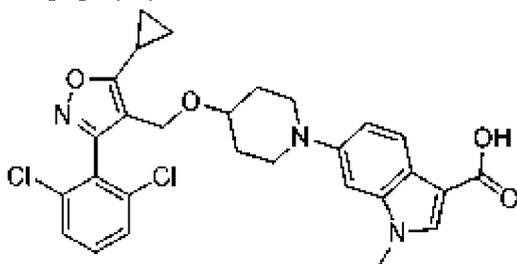
[16] В настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или композиции, достаточному для лечения определенного нарушения, состояния или заболевания, например для улучшения, облегчения, ослабления и/или отсрочки одного или нескольких из его симптомов.

[17] В настоящем документе термин «по существу не содержит» означает, что композиция содержит указанное вещество или вещества в количестве менее

приблизительно 25%, менее приблизительно 20%, менее приблизительно 15%, менее приблизительно 10%, менее приблизительно 5%, менее приблизительно 4%, менее приблизительно 3%, менее приблизительно 2% или менее приблизительно 1% по массе.

#### *Твердые дисперсии*

[18] В одном аспекте предложена твердая дисперсия, содержащая Соединение I, имеющее формулу:



причем указанное соединение является по существу аморфным и диспергировано в полимере.

[19] В настоящем документе термин «по существу аморфный» означает, что более приблизительно 50%, более приблизительно 60%, более приблизительно 70%, более приблизительно 75%, более приблизительно 80%, более приблизительно 85%, более приблизительно 90%, более приблизительно 95%, более приблизительно 96%, более приблизительно 97%, более приблизительно 98%, более приблизительно 99% или более приблизительно 99,9% по массе Соединения I в твердой дисперсии является аморфным. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 90% Соединения I в твердой дисперсии является аморфным. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 95% по массе Соединения I в твердой дисперсии является аморфным. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 96% по массе Соединения I в твердой дисперсии является аморфным. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 97% по массе Соединения I в твердой дисперсии является аморфным. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 98% по массе Соединения I в твердой дисперсии является аморфным. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 99% по массе Соединения I в твердой дисперсии является аморфным. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 99,9% по массе Соединения I в твердой дисперсии является аморфным. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия по существу не содержит кристаллической формы Соединения I.

[20] В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гидрофильный полимер. Примеры гидрофильных полимеров включают следующие, но не ограничены ими: гомополимеры и сополимеры виниллактамов (например, гомополимеры и сополимеры винилпирролидона или винилкапролактама); полиэтиленгликоли; целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы (например, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы); полиакрилаты (например, сополимер аммониметакрилата и полиакриловая кислота); и их

смеси.

[21] В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гомополимер или сополимер виниллактама. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилпирролидона или винилкапролактама. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилпирролидона (например, поли(винилпирролидон) или сополимер винилпирролидона и винилацетата). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винилацетата (например, продукт, продаваемый под товарным знаком Kollidon<sup>®</sup> VA64 («коллидон»)). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилкапролактама (например, поли(винилкапролактама) или сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля (например, продукт, продаваемый под товарным знаком Soluplus<sup>®</sup> («солуплюс»)). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винилацетата или сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля представляет собой привитой сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля.

[22] В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения I к полимеру составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:20, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:15, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:9, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:8, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:7, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:6, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:4, от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3 или от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения I к полимеру составляет приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15 или приблизительно 1:20. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения I к полимеру составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения I к полимеру составляет приблизительно 1:3.

#### *Фармацевтические композиции*

[23] В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию, раскрытую в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[24] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, вводят путем перорального введения. В некоторых

вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена с обеспечением возможности быстрого высвобождения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена с обеспечением возможности замедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция выполнена в форме таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция выполнена в форме таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка имеет покрытие. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция выполнена в форме капсулы.

[25] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит разбавитель. В настоящем документе термин «разбавитель» относится к веществу, которое применяют для разбавления активного ингредиента перед доставкой. Разбавители также могут служить для стабилизации активного ингредиента. Примеры разбавителей включают следующие, но не ограничены ими: крахмал, сахариды, дисахариды, сахарозу, лактозу, полисахариды, целлюлозу, простые эфиры целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, сахарные спирты, ксилит, сорбит, мальтит, микрокристаллическую целлюлозу, карбонат кальция или натрия, моногидрат лактозы, дикальцийфосфат, прессуемые сахара, дигидрат двухосновного фосфата кальция, маннитол и трехосновный фосфат кальция. В некоторых вариантах осуществления разбавитель содержит микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разбавитель в количестве, составляющем от приблизительно 10% до приблизительно 90%, от приблизительно 10% до приблизительно 80%, от приблизительно 10% до приблизительно 70%, от приблизительно 10% до приблизительно 60%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 40%, от приблизительно 10% до приблизительно 30%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 20% до приблизительно 90%, от приблизительно 20% до приблизительно 80%, от приблизительно 20% до приблизительно 70%, от приблизительно 20% до приблизительно 60%, от приблизительно 20% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 40%, от приблизительно 20% до приблизительно 30%, от приблизительно 30% до приблизительно 90%, от приблизительно 30% до приблизительно 80%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 30% до приблизительно 60%, от приблизительно 30% до приблизительно 50%, от приблизительно 30% до приблизительно 40%, от приблизительно 40% до приблизительно 90%, от приблизительно 40% до приблизительно 80%, от приблизительно 40% до приблизительно 70%, от приблизительно 40% до приблизительно 60%, от приблизительно 40% до приблизительно 50%, от приблизительно 50% до приблизительно 90%, от приблизительно 50% до приблизительно 80%, от приблизительно 50% до приблизительно 70%, от приблизительно 50% до приблизительно 60%, от приблизительно 60% до приблизительно 90%, от приблизительно 60% до приблизительно 80%, от приблизительно 60% до приблизительно 70%, от приблизительно 70% до приблизительно 90%, от приблизительно 70% до



«разрыхлитель» относится к веществу, которое при добавлении к твердому составу облегчает его размельчение или дезинтеграцию и дает возможность высвобождения активного ингредиента с максимальной возможной эффективностью для обеспечения его быстрого растворения. Примеры разрыхлителей включают следующие, но не ограничены ими: кукурузный крахмал, крахмалгликолят натрия, кроскармеллозу натрия, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, модифицированный кукурузный крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон, прежелированный крахмал и альгиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель содержит кросповидон. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 40%, от приблизительно 10% до приблизительно 30%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 20% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 40%, от приблизительно 20% до приблизительно 30%, от приблизительно 30% до приблизительно 50%, от приблизительно 30% до приблизительно 40% или от приблизительно 40% до приблизительно 50% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45% или приблизительно 50% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 10% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 25% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 30% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 35% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 40% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 45% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве, составляющем приблизительно 50% по массе.

[27] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит скользящее вещество. В настоящем документе термин «скользящее вещество» относится к веществу, применяемому в составах для таблеток и капсул для улучшения текучих свойств в процессе прессования таблетки и для

достижения противослеживающего эффекта. Примеры противослеживающих веществ включают следующие, но не ограничены ими: коллоидный диоксид кремния, тальк, тонкодисперсный диоксид кремния, крахмал, производные крахмала и бентонит. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество содержит коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,1%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,7%, приблизительно 0,8%, приблизительно 0,9%, или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,1% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,2% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,3% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,4% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,5% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,6% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,7% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,8% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,9% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит скользящее вещество в количестве, составляющем приблизительно 1% по массе.

[28] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит смазывающее вещество. В настоящем документе термин «смазывающее вещество» относится к веществу, которое добавляют в порошковую смесь для предотвращения прилипания уплотненной порошковой массы к оборудованию в ходе процесса таблетирования или инкапсуляции. Примеры смазывающих веществ включают следующие, но не ограничены ими: стеарат магния, стеаровую кислоту, диоксид кремния, жиры, тальк, солубилизаторы, такие как жирные кислоты (например, лауриновая кислота и олеиновая кислота). В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество содержит стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в

количестве, составляющем от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,1%, приблизительно 0,2%, приблизительно 0,3%, приблизительно 0,4%, приблизительно 0,5%, приблизительно 0,6%, приблизительно 0,7%, приблизительно 0,8%, приблизительно 0,9% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,1% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,2% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,3% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,4% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,5% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,6% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,7% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,8% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 0,9% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем приблизительно 1% по массе.

[29] Понятно, что фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может содержать разбавитель, разрыхлитель, скользящее вещество и/или смазывающее вещество. В качестве примера в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию, раскрытую в настоящем документе, разбавитель, такой как микрокристаллическая целлюлоза, разрыхлитель, такой как кросповидон, скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния, и смазывающее вещество, такое как стеарат магния.

[30] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит Соединение I в количестве от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 25 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 15 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг, от приблизительно 5 мг до



количестве, составляющем приблизительно 3% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 4% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 5% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 6% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 7% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 8% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 9% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 10% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 25% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 30% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 35% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 40% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 45% по массе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию в количестве, составляющем приблизительно 50% по массе.

[32] Понятно, что два или более значений могут быть объединены. Соответственно, понятно, что любое значение массовой процентной доли для твердой дисперсии может быть объединено с любым значением массовой процентной доли для разбавителя, любым значением массовой процентной доли для разрыхлителя, любым значением массовой процентной доли для скользящего вещества, любым значением массовой процентной доли для смазывающего вещества, как если бы каждая конкретная комбинация была конкретно и индивидуально указана.

#### *Способы получения твердых дисперсий*

[33] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ получения

твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе. Для получения твердых дисперсий могут использоваться методики, известные в данной области. Примеры методик, которые могут использоваться, включают экструзию из горячего расплава и распылительную сушку, но не ограничиваются ими.

[34] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе, включающий осуществление экструзии из горячего расплава смеси Соединения I и полимера. В некоторых вариантах осуществления Соединение I находится в кристаллической форму перед экструзией. В некоторых вариантах осуществления Соединение I находится в некристаллической форму перед экструзией. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилпирролидона или винилкапролактама. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилпирролидона (например, поли(винилпирролидон) или сополимер винилпирролидона и винилацетата). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винилацетата. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилкапролактама (например, поли(винилкапролактама) или сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля представляет собой привитой сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления экструзию из горячего расплава осуществляют при температуре от приблизительно 120°C до приблизительно 180°C. В некоторых вариантах осуществления экструзию из горячего расплава осуществляют при температуре, составляющей приблизительно 120°C, приблизительно 125°C, приблизительно 130 °C, приблизительно 135 °C, приблизительно 140°C, приблизительно 145°C, приблизительно 150°C, приблизительно 155°C, приблизительно 160°C, приблизительно 165°C, приблизительно 170°C, приблизительно 175°C или приблизительно 180 °C.

#### *Способы применения*

[35] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения нарушения со стороны печени у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой НАЖБП или НАСГ. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени

представляет собой НАЖБП. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой НАСГ. В некоторых вариантах осуществления пациента подвергают биопсии печени. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение результатов биопсии печени.

[36] В некоторых вариантах осуществления предложен способ сдерживания или замедления прогрессирования НАЖБП в НАСГ у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе.

[37] Соединение I распределяется преимущественно в печени, что, без привязки к теории, должно давать соединению возможность достигать его мишени - FXR в печени при меньшем объеме нежелательных побочных эффектов. Например, концентрация Соединения I в печени приблизительно в 20 раз выше, чем в плазме, почке, легких, сердце и коже. Это свойство, вероятно, будет особенно полезным для уязвимых популяций, таких как дети, пожилые и люди с сопутствующими заболеваниями.

[38] Далее, зуд является хорошо задокументированным нежелательным эффектом нескольких агонистов FXR и может вызвать дискомфорт у пациента, снижение качества жизни пациента и повысить вероятность прекращения лечения. Зуд особенно обременителен при показаниях, например описанных в настоящем документе, таких как НАСГ, для которых вероятно хроническое введение препарата. Тканеспецифичность Соединения I, в частности тенденция к распределению в печени по сравнению с тканью кожи, является удивительным и непредсказуемым эффектом, который увеличивает вероятность того, что это соединение не будет вызывать кожный зуд, и на данный момент данная теория подтверждается испытаниями на людях.

[39] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения нарушения со стороны печени у пациента, нуждающегося в этом (например, пациента-человека), Соединением I, которое преимущественно распределяется в ткани печени, чем в тканях одного или более из почки, легкого, сердца и кожи, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом Соединение I выполнено в форме твердой дисперсии, описанной в настоящем документе.

[40] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения нарушения со стороны печени у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества Соединения I, причем Соединение I выполнено в форме твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе, и при этом Соединение I не активирует сигнализацию TGR5. В некоторых вариантах осуществления уровень FXR-регулируемого гена повышается. В некоторых вариантах осуществления уровень малого гетеродимерного партнера (SHP), экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP) и фактора роста фибробластов 19 (FGF-19) повышен. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой НАСГ.

[41] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен

способ уменьшения повреждения печени, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, причем Соединение I выполнено в форме твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления снижается выраженность фиброза. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень экспрессии одного или более маркеров фиброза. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень экспрессии Ccr2, Colla1, Colla2, Colla3, Cxcr3, Dcn, Hgf, Il1a, Inhbe, Lox, Loxl1, Loxl2, Loxl3, Mmp2, pdgfb, Plau, Serpine1, Perpinh1, Snai, Tgfb1, Tgfb3, Thbs1, Thbs2, Timp2 и/или Timp3. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень коллагена. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень фрагментов коллагена. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается приблизительно в 2 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 4 раза или приблизительно в 5 раз.

[42] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ уменьшения повреждения печени, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, причем Соединение I выполнено в форме твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления снижается воспаление. В некоторых вариантах осуществления изобретения снижаются уровни одного или более маркеров воспаления. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень экспрессии Adgre1, Ccr2, Ccr5, Il1A и/или Tlr4. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера воспаления снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается приблизительно в 2 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 4 раза или приблизительно в 5 раз.

[43] В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает у пациента зуда, превосходящего по тяжести 2 степень. В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает у пациента зуда, превосходящего по тяжести 1 степень. В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает зуда у пациента. Деление нежелательных эффектов на степени известно. В соответствии с 5 редакцией «Общих терминологических критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, (опубликованной 27 ноября 2017 г.) зуд 1 степени характеризуется как «умеренный или локализованный; показано топическое вмешательство». Зуд 2 степени характеризуется как «генерализованный и перемежающийся; изменения кожи из-за расчесывания (например, отек, образование папул, эскориации, лихенизация, мокнутие/корки); показано пероральное вмешательство; ограничивающий инструментальную повседневную активность (ПА, ADL)». Зуд 3 степени характеризуется как «генерализованный и постоянный; ограничивающий ПА по самообслуживанию или сон; показана системная терапия кортикостероидами или иммунодепрессантами». Виды повседневной активности

(ПА, ADL) делятся на две категории: «Инструментальные виды ПА относятся к приготовлению пищи, покупке продуктов питания или одежды, использованию телефона, обращению с деньгами и т. д.», а «ПА по самообслуживанию» относится к приему ванны, одеванию и раздеванию, самостоятельному приему пищи, использованию туалета, приему лекарств и отсутствию статуса лежачего больного».

[44] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения нарушения со стороны печени у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, Соединением I, который не вызывает обнаруживаемый зуд у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом Соединение I выполнено в форме твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе.

[45] В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком. Ожирение сильно коррелировано с НАЖБП и НАСГ, но худощавые люди также могут быть поражены НАЖБП и НАСГ. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у пациента присутствует ожирение. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет ожирения. Ожирение также может коррелировать с или вызывать также другие заболевания, такие как сахарный диабет или нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у пациента также присутствует сахарный диабет и/или нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы. Без привязки к теории считается, что сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, могут затруднять лечение НАЖБП и НАСГ. И наоборот, на сегодняшний день единственным признанным способом борьбы с НАЖБП и НАСГ является снижение веса, которое может давать от слабого до нулевого эффекта для худощавого пациента.

[46] Риск НАЖБП и НАСГ увеличивается с возрастом, но дети также могут страдать от НАЖБП и НАСГ: в литературе описаны случаи у детей в возрасте всего 2 лет (Schwimmer, et al., Pediatrics, 2006, 118:1388-1393). В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 2-17 лет, например 2-10, 2-6, 2-4, 4-15, 4-8, 6-15, 6-10, 8-17, 8-15, 8-12, 10-17 или 13-17 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 18-64 года, например 18-55, 18-40, 18-30, 18-26, 18-21, 21-64, 21-55, 21-40, 21-30, 21-26, 26-64, 26-55, 26-40, 26-30, 30-64, 30-55, 30-40, 40-64, 40-55 или 55-64 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 65 лет или более, например 70 или более, 80 или более или 90 или более.

[47] НАЖБП и НАСГ являются распространенными причинами трансплантации печени, но у пациентов, которым уже провели трансплантацию печени, часто снова развивается НАЖБП и/или НАСГ. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления пациент перенес трансплантацию печени.

[48] В некоторых вариантах осуществления у пациента повышены уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ, GGT), аланинаминотрансферазы (АЛТ, ALT) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ, AST). В некоторых вариантах

осуществления уровни ГГТ, АЛТ и/или АСТ повышены до лечения твердой дисперсией, раскрытой в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ у пациента приблизительно в 2-4 раза выше, чем верхний предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ у пациента приблизительно в 2-4 раза выше, чем верхний предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления уровень ГГТ у пациента приблизительно в 1,5-3 раза выше, чем верхний предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления уровень щелочной фосфатазы у пациента приблизительно в 1,5-3 раза выше, чем верхний предел нормальных уровней. Способы определения уровней этих молекул хорошо известны. Нормальные уровни АЛТ в крови лежат в диапазоне приблизительно 7-56 единиц/литр. Нормальные уровни АСТ в крови лежат в диапазоне приблизительно 10-40 единиц/литр. Нормальные уровни ГГТ в крови лежат в диапазоне приблизительно 9-48 единиц/литр. Нормальные уровни щелочной фосфатазы в плазме лежат в диапазоне приблизительно 53-128 единиц/литр для 20-50-летнего мужчины и приблизительно 42-98 единиц/литр для 20-50-летней женщины.

[49] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, описанная в настоящем документе, снижает уровень АСТ, АЛТ и/или ГГТ у индивидуума с повышенными уровнями АСТ, АЛТ и/или ГГТ. В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ снижается в от приблизительно 2 до приблизительно 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ снижается в от приблизительно 1,5 до приблизительно 3 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень ГГТ снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень ГГТ снижается в от приблизительно 1,5 до приблизительно 3 раз.

[50] В некоторых вариантах осуществления введение твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе, субъекту, приводит к снижению показателя активности НАЖБП (NAS). Например, в некоторых вариантах осуществления при лечении снижается выраженность стеатоза, воспаления и/или вздутия. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, уменьшают выраженность фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления соединения снижают уровень триглицеридов в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления соединения снижают уровень триглицеридов в печени.

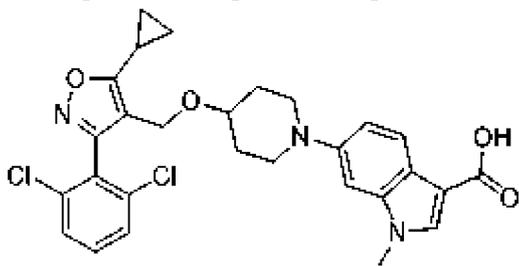
[51] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет риск развития нежелательного эффекта до введения твердой дисперсии, раскрытой в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления нежелательный эффект представляет собой нежелательный эффект, который затрагивает почку, легкое, сердце и/или кожу. В некоторых вариантах осуществления нежелательный эффект представляет собой зуд.

[52] В некоторых вариантах осуществления пациент проходил ранее один или более видов терапии. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени прогрессировало в процессе терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент проходил ранее один или более видов терапии агонистом FXR, отличным от Соединения I. В некоторых вариантах осуществления пациент страдал от зуда во время по меньшей мере одного из одного или более предыдущих курсов терапии.

[53] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ниже уровня, который вызывает нежелательный эффект у пациента, например ниже уровня, который вызывает зуд, такой как зуд 2 степени или 3 степени.

*Пронумерованные варианты осуществления*

1. Твердая дисперсия, содержащая соединение, имеющее формулу:



причем указанное соединение является по существу аморфным и диспергировано в полимере.

2. Твердая дисперсия согласно варианту осуществления 1, в которой полимер представляет собой гидрофильный полимер.

3. Твердая дисперсия согласно варианту осуществления 1 или 2, в которой полимер представляет собой гомополимер или сополимер виниллактама.

4. Твердая дисперсия согласно любому из вариантов осуществления 1-3, в которой полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилпирролидона или винилкапролактама.

5. Твердая дисперсия согласно любому из вариантов осуществления 1-4, в которой полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винилацетата или сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля.

6. Твердая дисперсия согласно любому из вариантов осуществления 1-5, в которой полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винилацетата.

7. Твердая дисперсия согласно любому из вариантов осуществления 1-5, в которой полимер представляет собой сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля.

8. Твердая дисперсия согласно любому из вариантов осуществления 1-7, в которой массовое отношение соединения к полимеру составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10.

9. Твердая дисперсия согласно варианту осуществления 8, в которой массовое отношение соединения к полимеру составляет приблизительно 1:3.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию согласно

любому из вариантов осуществления 1-9 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

11. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 10, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит разбавитель.

12. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 11, в которой разбавитель содержит микрокристаллическую целлюлозу.

13. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 10-12, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит разрыхлитель.

14. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 13, в которой разрыхлитель содержит кросповидон.

15. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 10-14, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит скользящее вещество.

16. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 15, в которой скользящее вещество содержит коллоидный диоксид кремния.

17. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 10-16, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит смазывающее вещество.

18. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 18, в которой смазывающее вещество содержит стеарат магния.

19. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 10-18, в которой указанная композиция содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг указанного соединения.

20. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, в которой композиция содержит от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг указанного соединения.

21. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 10-20, в которой указанная композиция выполнена в форме таблетки.

22. Способ получения твердой дисперсии согласно любому из вариантов осуществления 1-9, включающий экструзию из горячего расплава смеси указанного соединения и полимера.

23. Способ согласно варианту осуществления 22, в котором экструзию из горячего расплава осуществляют при температуре от приблизительно 120°C до приблизительно 180 °C.

24. Способ лечения нарушения со стороны печени у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества твердой дисперсии согласно любому из вариантов осуществления 1-9 или фармацевтической композиции согласно любому из пп. 10-21 формулы изобретения.

25. Способ согласно варианту осуществления 24, в котором нарушение со стороны

печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

### *Примеры*

[54] Следующие примеры предназначены для предоставления дополнительной помощи в понимании вариантов осуществления, раскрытых в заявке, и предполагают понимание обычных способов, хорошо известных специалистам в области техники, к которой относятся примеры, с обычным уровнем подготовки. Конкретные материалы и условия, описанные ниже, предназначены для иллюстрации конкретных аспектов раскрытых в данном документе вариантов осуществления и не должны толковаться как ограничивающие их разумный объем.

### **Пример 1. Получение твердых дисперсий методом экструзии из горячего расплава**

[55] Смесь 35 г Соединения I и 105 г сополимера винилпирролидона и винилацетата (продаваемого под товарным знаком Kollidon® VA 64) (АФИ: полимер, мас./мас.=1:3), смесь 35 г Соединения I и 105 г сополимера винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля (продаваемого под товарным знаком Soluplus®) (АФИ: полимер, мас./мас.=1:3) и смесь 35 г Соединения I и 105 г ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS-LG) (АФИ: полимер, мас./мас.=1:3) экструдировали из горячего расплава на экструдере Leistritz (ZSE 18HP). Условия экструзии и свойства полученных твердых дисперсий приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Смесь	Соединение I/Kollidon® VA 64			Соединение I/Soluplus®			Соединение I/HPMCAS-LG	
	145	140	135	135	130	120	145	155
Температура (°C)	145	140	135	135	130	120	145	155
Скорость винта (об/мин)	130	130	131	111	111	100	100	100
Скорость подачи (г/мин)	15	15	10	10	10	15	11	11
Давление (бар)	3	3	3	3	3	3	3	4
Внешний вид экструдата	a	a	a	a	a	b	c	c

a: Прозрачное желтое твердое вещество

b: Непрозрачное белое твердое вещество

c: Непрозрачное серое твердое вещество

[56] Полученные экструдаты размалывали, просеивали и подвергали измерению методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК, DSC). Данные ДСК

указывают на то, что Соединение I в этих твердых дисперсиях было по существу аморфным.

[57] Примеси в разных пробах (Соединение I; физическая смесь Соединения I и Kollidon® VA 64; физическая смесь Соединения I и Soluplus®; твердая суспензия Соединение I/Kollidon® VA 64 и твердая суспензия Соединение I/Soluplus®) определяли высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Проба	% в анализе	Общий % примесей	Прим. 1 (%) ОВУ=0,95	Прим. 2 (%) ОВУ=1,16	Прим. 3 (%) ОВУ=1,23
Соединение I	99,4	0,26	0,06	0,15	0,04
Твердая дисперсия Соединение I/VA 64 (полученная при 145 °С)	95,6	0,56	0,18	0,13	0,26
Физическая смесь Соединение I/VA 64	96,3	0,28	0,06	0,17	0,04
Твердая дисперсия Соединение I/Soluplus® (полученная при 135 °С)	86,9	0,40	0,11	0,13	0,16
Физическая смесь Соединение I/Soluplus®	90,2	0,29	0,07	0,18	0,04

### Пример 2. Исследование стабильности

[58] Соединение I, твердую дисперсию Соединение I/Kollidon® VA 64, полученную в соответствии с Примером 1, и твердую дисперсию Соединение I/Soluplus®, полученную в соответствии с Примером 1, растворяли в фосфатном буфере (pH=6,8) и встряхивали полученные смеси при 37 °С. Пробы брали в моменты времени 15 минут, 30 минут, 60 минут, 120 минут, 4 часа, 8 часов и 24 часа. Каждую пробу фильтровали и полученный фильтрат подвергали измерению методом спектроскопии в ультрафиолетовом-видимом диапазоне для определения концентрации Соединения I. Результаты приведены в Таблице 3. Как показано в Таблице 3, Соединение I обладало низкой растворимостью в фосфатном буфере. Твердая дисперсия Соединение I/ Kollidon® VA 64 и твердая дисперсия Соединение I/Soluplus® обе продемонстрировали значительное улучшение растворимости по сравнению с Соединением I. Твердая дисперсия Соединение I/VA 64 продемонстрировало наилучшую растворимость.

Таблица 3

Проба	Концентрация соединения I (мкг/мл)						
	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин	4 ч	8 ч	24 ч
Соединение I	0,086	0,166	0,172	0,188	0,166	0,207	0,250
Твердая дисперсия Соединение I/VA	36,66	46,62	53,01	62,72	69,06	75,81	69,64

64							
Физическая смесь Соединение I/VA 64	3,26	3,68	3,85	3,60	3,65	2,48	2,57
Твердая дисперсия Соединение I/Soluplus®	5,00	10,61	11,80	12,33	12,82	12,69	13,17
Физическая смесь Соединение I/Soluplus®	1,97	2,95	3,67	3,51	4,11	4,06	4,91

### Пример 3. Исследование биодоступности

[59] Твердую дисперсию Соединение I/Kollidon® VA 64, полученную в соответствии с Примером 1, объединяли со вспомогательными веществами. Смесь прессовали с получением таблеток с дозировкой 5 мг и 25 мг. Соединение I, которое не было твердой дисперсией, также объединяли со вспомогательными веществами с получением капсул с дозировкой 25 мг. Оба типа таблеток продемонстрировали хорошую стабильность в условиях ускоренного и длительного испытания, и результаты растворимости хорошо укладывались в требования для быстрого высвобождения, составляющие не менее 70% указанного на этикетке Соединения I за 45 минут. Таблетки с дозировкой 25 мг и капсулы, содержащие 25 мг Соединения I, испытывали в фармакокинетическом исследовании на собаках. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 1. Средний процент биодоступности (F%) таблетки составлял от 30% до 40% при различных значениях pH и условиях питания; а биодоступность (F%) капсулы составляла лишь 1,5-3%.

### Пример 4. Исследование биодоступности

[60] Было проведено рандомизированное открытое исследование фазы 1 на 16 здоровых субъектах. Образцы для исследования ЖК Соединения I получали до 72 часов после однократного перорального введения: 1) таблеток с дозировкой 5 мг и 25 мг (полученных в соответствии с Примером 3) у 16 субъектов натощак; 2) капсулы с дозировкой 25 мг (содержащей 25 мг Соединения I не в твердой дисперсии) у 8 субъектов натощак; и 3) таблетки с дозировкой 5 мг (полученной в соответствии с Примером 3) у 8 субъектов после получения высококалорийной пищи с высоким содержанием жира. Также оценивали безопасность и переносимость таблеток и капсулы.

[61] Соединение I из таблетки быстро всасывалось в условиях натощак; в случае Соединения I в капсуле всасывание было более постепенным.  $C_{\text{макс}}$  в плазме и AUC увеличивались приблизительно пропорционально дозе в диапазоне от 5 мг до 25 мг для таблеток. Системная экспозиция Соединения I у субъектов в состоянии натощак была приблизительно в 4 раза выше для таблеток с дозировкой 25 мг по сравнению с капсулой с дозировкой 25 мг. Пища замедляла всасывание Соединения I из таблеток с увеличением  $T_{\text{макс}}$  и снижением  $C_{\text{макс}}$  относительно приема натощак, но не оказывала значимого влияния на общую системную экспозицию. Не было заметных тенденций по нежелательным явлениям (НЯ) между группами лечения в зависимости от уровней дозы

или составов. Большинство НЯ имели умеренную тяжесть и считались не связанными или вероятно не связанными с исследуемым препаратом.

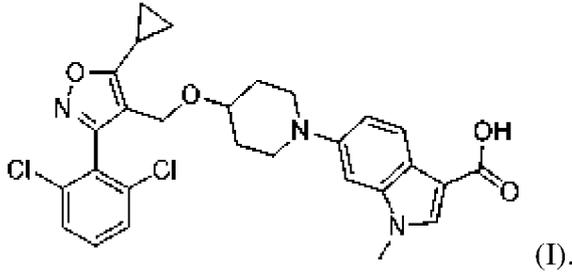
[62] Таблетки на основе твердой дисперсии Соединения I достигали более быстрого всасывания по сравнению с капсулами, содержащими Соединение I. Их можно вводить вне зависимости от приема пищи. Соединение I было безопасным и хорошо переносилось во всех группах лечения.

[63] Все документы, в том числе патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данном документе, включая все цитируемые в них документы, таблицы и графические материалы, настоящим явным образом включены в данный документ путем ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Хотя приведенное выше письменное описание твердых дисперсий, вариантов применения и способов, описанных в данном документе, позволяет специалистам в данной области техники с обычным уровнем подготовки получать и использовать твердые дисперсии, варианты применения и способы, описанные в данном документе, специалисты в данной области техники с обычным уровнем подготовки поймут и оценят существование вариаций, комбинаций и эквивалентов конкретных вариантов осуществления, способов и примеров, описанных в данном документе.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая по существу аморфную форму соединения формулы (I)



2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг указанного соединения формулы (I).

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг указанного соединения формулы (I).

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от приблизительно 5 мг до приблизительно 15 мг указанного соединения формулы (I).

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 10 мг указанного соединения формулы (I).

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 15 мг указанного соединения формулы (I).

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что более приблизительно 85% по массе указанного соединения формулы (I) в композиции является аморфным.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что более приблизительно 95% по массе указанного соединения формулы (I) в композиции является аморфным.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что более приблизительно 99% по массе указанного соединения формулы (I) в композиции является аморфным.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция по существу не содержит кристаллической формы указанного соединения формулы (I).

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что указанное соединение формулы (I) диспергировано в полимере.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что полимер представляет собой гидрофильный полимер.

13. Фармацевтическая композиция по п. 11 или 12, отличающаяся тем, что полимер представляет собой гомополимер или сополимер виниллактама.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-13, отличающаяся тем, что полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилпирролидона или винилкапролактама.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-14, отличающаяся тем, что полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винилацетата или сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-15, отличающаяся тем, что полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винилацетата.

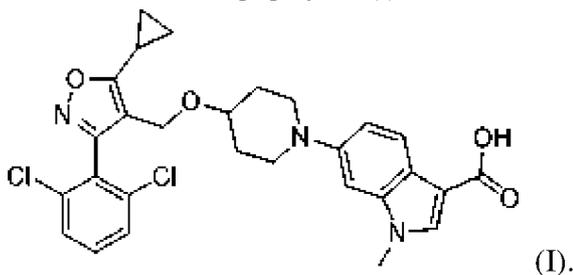
17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-16, отличающаяся тем, что полимер представляет собой сополимер винилкапролактама, винилацетата и этиленгликоля.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 11-17, отличающаяся тем, что массовое отношение указанного соединения формулы (I) к полимеру составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что массовое отношение указанного соединения формулы (I) к полимеру составляет приблизительно 1:3.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит указанное соединение (I) в твердой дисперсии.

21. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по существу аморфной формы указанного соединения формулы (I)



22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанная композиция содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг указанного соединения формулы (I).

23. Способ по п. 21 или 22, отличающийся тем, что указанная композиция содержит от приблизительно 5 мг до приблизительно 25 мг указанного соединения формулы (I).

24. Способ по любому из пп. 21-23, отличающийся тем, что указанная композиция содержит от приблизительно 5 мг до приблизительно 15 мг указанного соединения формулы (I).

25. Способ по любому из пп. 21-24, отличающийся тем, что указанная композиция

содержит приблизительно 10 мг указанного соединения формулы (I).

26. Способ по любому из пп. 21-24, отличающийся тем, что указанная композиция содержит приблизительно 15 мг указанного соединения формулы (I).

27. Способ по любому из пп. 21-26, отличающийся тем, что более приблизительно 85% по массе указанного соединения формулы (I) в композиции является аморфным.

28. Способ по любому из пп. 21-27, отличающийся тем, что более приблизительно 95% по массе указанного соединения формулы (I) в композиции является аморфным.

29. Способ по любому из пп. 21-28, отличающийся тем, что более приблизительно 99% по массе указанного соединения формулы (I) в композиции является аморфным.

30. Способ по любому из пп. 21-29, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция по существу не содержит кристаллической формы указанного соединения формулы (I).

31. Способ по любому из пп. 21-30, отличающийся тем, что соединение формулы (I) диспергировано в полимере.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что полимер представляет собой гидрофильный полимер.

33. Способ по п. 31 или 32, отличающийся тем, что полимер представляет собой гомополимер или сополимер виниллактама.

34. Способ по любому из пп. 31-33, отличающийся тем, что полимер представляет собой гомополимер или сополимер винилпирролидона или винилкапролактама.

35. Способ по любому из пп. 31-34, отличающийся тем, что полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винулацетата или сополимер винилкапролактама, винулацетата и этиленгликоля.

36. Способ по любому из пп. 31-35, отличающийся тем, что полимер представляет собой сополимер винилпирролидона и винулацетата.

37. Способ по любому из пп. 31-36, отличающийся тем, что полимер представляет собой сополимер винилкапролактама, винулацетата и этиленгликоля.

38. Способ по любому из пп. 31-37, отличающийся тем, что массовое отношение указанного соединения формулы (I) к полимеру составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:10.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что массовое отношение указанного соединения формулы (I) к полимеру составляет приблизительно 1:3.

40. Способ по любому из пп. 31-39, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в твердой дисперсии.

По доверенности

Фиг. 1

