

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391000 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.05

(51) Int. Cl. A61K 31/397 (2006.01)  
A61K 31/41 (2006.01)  
A61K 31/4162 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.10.01

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ,  
ОПОСРЕДОВАННЫХ KDM1A

(31) 63/086,353

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.01

Тэппер Эйми, Селатка Кассандра,  
Суллиак Патрисия, Вед Параг, Вора  
Намрата (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/053141

(87) WO 2022/072811 2022.04.07

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ИМАГО БАЙОСАЙЕНСЕС, ИНК.  
(US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропиламино)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксопентан-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензамид (соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один стабилизатор, фармацевтические препараты на их основе и способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью KDM1A.



202391000

A1

A1

202391000

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577723EA/042

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОПОСРЕДОВАННЫХ KDM1A

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/086353, поданной 1 октября 2020 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Ингибирование фермента KDM1A (также известного как лизин-специфическая деметилаза 1, LSD1, белок, содержащий аминоксидазный домен, содержащий флаavin, AOF2, сложный белок BRAF35-HDAC BHC110, сложный FAD-связывающий белок BRAF35-HDAC), может изменить экспрессию гена в клетках, достаточную для восстановления их надлежащей физиологической функции или функции ткани, органа или пациента в целом. Это может быть достигнуто либо путем усиления транскрипции гена или генов, которые патологически подавлены, например, как в случае некоторых раковых клеток и наследственных заболеваний, либо снижением транскрипции гена или генов, участвующих в патологическом состоянии. Таким образом, ингибирование KDM1A может быть использовано для лечения заболеваний, таких как рак и наследственные заболевания, например, болезнь Вильсона, кардиомиопатии и гемоглобинопатии.

Было идентифицировано множество терапевтических средств, которые обладают эффектом изменения экспрессии гена, действуя либо непосредственно на белки, обычно ферменты, которые меняют состояния хроматина, либо опосредованно. Хотя не все конкретные механизмы их действия полностью выяснены, эти механизмы можно прогнозировать из нашего понимания белковых комплексов, которые принимают участие в активации экспрессии конкретного гена. Такие средства включают 5'-азациитидин и 5'-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин), которые ингибируют DNMT1 или другие ДНК-метилтрансферазы, которые, как известно, присутствуют и активны в промоторных сайтах подавленных генов, таких как промотор гамма-глобина; вориностат и панобиностат или другие ингибиторы ферментов гистоновой деацетилазы (HDAC); гидроксимочевину (HU), вальпроат и бутират натрия и его аналоги, каждый из которых может влиять на активность орфанных ядерных рецепторов. Все из этих средств находят некоторое клиническое применение, главным образом, в лечении неопластических заболеваний. Хотя была продемонстрирована некоторая клиническая полезность таких средств при других болезненных состояниях, такие средства не получили широкого распространения из-за их умеренных терапевтических эффектов и их токсичности.

Применение средств, которые ингибируют любую ферментативную активность, присутствующую в белковом комплексе, связанном с промотором гена, может нарушить репрессию экспрессии гена гамма-глобина и привести к повышению уровней фетального гемоглобина, также известного как гемоглобин F (HbF). Такие мишени включают любой из интерфейсов конкретных белок-белковых контактов, например, комплекс NuRD и KDM1A; ДНК-связывающие домены распознавания, например, NR2C1 и NR2C2; домены

связывания лиганда, например, NR2C1 и NR2C2; активности фермента, например, лизиндеметилаза, например, KDM1A; гистоновые деацетилазы (HDAC), например, HDAC1, 2 или 3; ДНК-метилтрансферазы, например, DNMT1.

Остается необходимость в композициях и способах изменения экспрессии гена в клетках и тканях, достаточных для восстановления нормальной физиологической функции клетки или ткани, включая, например, соответствующий апоптоз в случае рака или для изменения патологического фенотипа клетки, ткани, органа или организма путем индуцирования экспрессии одного или нескольких генов, достаточной для подавления патологического состояния.

Соединение  $N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4\text{-фторфенил})циклопропиламино)-1-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})-1\text{-оксопентан-2-ил})-4-(1H-1,2,3\text{-триазол-1-ил})бензамид$ , называемое в данном документе соединением **A** или соединением **A**, продемонстрировало активность в отношении ингибирования KDM1A.

Были получены и исследованы фармацевтически приемлемые соли соединения **A**. Дитозилатная соль соединения **A**,  $N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4\text{-фторфенил})циклопропиламино)-1-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})-1\text{-оксопентан-2-ил})-4-(1H-1,2,3\text{-триазол-1-ил})бензамиддитозилат$ , в данном документе называемый соединением **B** или соединением **B**, продемонстрировал активность в отношении ингибирования KDM1A.

Соответственно, авторы настоящего изобретения в данном документе описывают новые составы и способы лечения заболеваний, ассоциированных с активностью KDM1A.

#### **Краткое описание**

Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая:

$N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4\text{-фторфенил})циклопропиламино)-1-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})-1\text{-оксопентан-2-ил})-4-(1H-1,2,3\text{-триазол-1-ил})бензамид$  (соединение **A**) или его фармацевтически приемлемую соль и

по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.

Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая:

фармацевтически приемлемую соль соединения **A** и

по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.

Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая:

тозилатную соль соединения **A** и

по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.

Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая:

$N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4\text{-фторфенил})циклопропиламино)-1-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})-1\text{-оксопентан-2-ил})-4-(1H-1,2,3\text{-триазол-1-ил})бензамиддитозилат$  (соединение **B**) и

по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.

Также предусмотрен фармацевтический препарат, содержащий состав, как описано в данном документе.

Также предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью KDM1A, у пациента, нуждающегося в этом, способ включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или фармацевтического препарата, описанного в данном документе.

Также предусмотрен способ ингибирования KDM1A, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или фармацевтического препарата, описанного в данном документе.

Также предусмотрен способ подавления пролиферации злокачественных миелоидных клеток у субъекта, нуждающегося в этом, способ включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или фармацевтического препарата, описанного в данном документе.

Эти и другие объекты настоящего изобретения описаны в следующих параграфах. Эти объекты не должны рассматриваться как сужающие объем настоящего изобретения.

#### **Краткое описание графических материалов**

На **фиг. 1** изображен способ изготовления капсул объемом 5 мг с соединением **B**, описанным в данном документе.

На **фиг. 2** изображен способ изготовления капсул объемом 50 мг с соединением **B**, описанным в данном документе.

На **фиг. 3** показана динамика содержания примесей (вертикальная ось) в течение 20 недель для составов объемом 5 мг с соединением **B** в (a) белых непрозрачных капсулах и (b) капсулах COLORISTA®.

На **фиг. 4** показана динамика содержания примесей (вертикальная ось) в течение 20 недель для составов объемом 50 мг с соединением **B** в (a) белых непрозрачных капсулах и (b) капсулах COLORISTA®.

На **фиг. 5** показан % высвобождения (вертикальная ось) в зависимости от времени (мин, горизонтальная ось) для дозы 5 мг соединения **A** в (a) белых капсулах с кросповидоном, белых капсулах без кросповидона, (c) капсулах COLORISTA® с кросповидоном и (d) капсулах COLORISTA® без кросповидона.

На **фиг. 6** изображен способ изготовления капсул объемом 5 мг с соединением **B**, описанным в данном документе.

#### **Подробное описание изобретения**

Данное подробное описание предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области техники с настоящим изобретением, его принципами и его практическим применением, так что другие специалисты в данной области техники могут адаптировать и применять настоящее изобретение в его многочисленных формах, так как

они могут лучше всего подходить к требованиям конкретного применения. Данное описание и его конкретные примеры предназначены только для целей иллюстрации. Данное изобретение, следовательно, не ограничено вариантами осуществления, описанными в данной заявке на патент, и может быть различным образом модифицировано.

### **Определения**

При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение.

Термин «API», применяемый в данном документе, означает «активный фармацевтический ингредиент». API, как раскрыто в данном документе, представляет собой N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропиламино)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксопентан-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензамид (соединение **A**) или его фармацевтически приемлемую соль

Применяемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Термин «фармацевтически приемлемый» применяют в качестве прилагательного для обозначения того, что модифицированное существительное подходит для применения в качестве фармацевтического продукта для применения человеком или в качестве части фармацевтического продукта для применения человеком.

Термин «субъект» включает людей и других приматов, а также других млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает достаточное количество API или фармацевтической композиции для лечения состояния, нарушения или заболевания при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению.

Термины «лечить» и «лечение» относятся к способу облегчения или устранения состояния, нарушения или заболевания и/или сопутствующих им симптомов.

Термин « $C_{max}$ » относится к пиковой концентрации и, в частности, максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства в плазме крови/сыворотке крови.

Термин « $T_{max}$ » относится ко времени достижения пиковой концентрации.

Термин « $AUC_t$ » относится к области под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, где  $t$  - время последней измеряемой концентрации в плазме крови в исследовании.

Термин « $AUC_{\infty}$ » относится к области под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от нуля до бесконечности после приема одной дозы.

Термин «фармацевтический состав с немедленным высвобождением» включает любой состав у которого скорость высвобождения лекарственного средства из состава

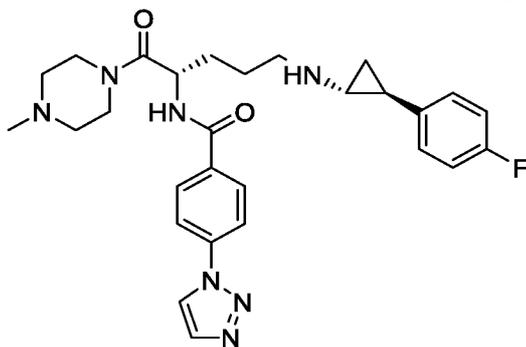
и/или абсорбция лекарственного средства не замедляются ни заметно, ни преднамеренно за счет галеновых манипуляций. Таким образом, термин исключает составы, которые адаптированы для обеспечения «модифицированного», «контролируемого», «продолжительного», «пролонгированного», «длительного» или «замедленного» высвобождения лекарственного средства. В данном контексте, термин «высвобождение» включает поступление (или подачу) лекарственного средства из состава в желудочно-кишечный тракт, ткани организма и/или в системный кровоток.

Применяемый в данном документе термин «приблизительно» означает  $\pm 20\%$  от указанного значения и включает более конкретно значения  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 2\%$  и  $\pm 1\%$  от указанного значения.

## В. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО

Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент. N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропиламино)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксопентан-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензамид (соединение А или соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение А имеет следующую формулу:

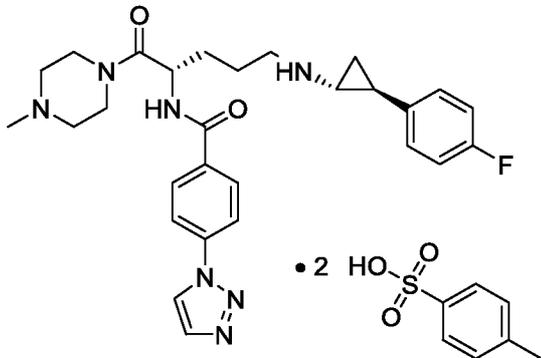


Способы получения соединения А и его фармацевтически приемлемой соли описаны в патенте США № 9981922, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Соединение А может присутствовать в фармацевтической композиции в форме кислотно-аддитивных солей. Кислотно-аддитивные соли свободных аминсоединений могут быть получены с помощью способов, широко известных в уровне техники, и могут быть образованы из органических и неорганических кислот. Подходящие органические кислоты включают малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, метансульфоновую, уксусную, трифторуксусную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую, п-толуолсульфоновую кислоту и бензолсульфоновую кислоты. Подходящие неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную, фосфорную и азотную кислоты. Таким образом, термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения А подразумевает любые и все приемлемые формы соли.

Некоторые фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат дитозилатную соль соединения А, N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропиламино)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксопентан-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензамиддитозилат (соединение В или соединение В).

Соединение В имеет следующую формулу:



При использовании в данном документе и при отсутствии конкретной ссылки на конкретную фармацевтически приемлемую соль соединения А, любые дозы, выраженные в миллиграммах или в процентах по весу или в виде соотношения с другим ингредиентом, следует понимать как ссылку на количество соединения А. Например, ссылка на «20 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли» означает количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, которое обеспечивает такое же количество соединения А, как 20 мг соединения А в свободной форме.

В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой свободное основание соединения А.

В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представлены фармацевтически приемлемой солью соединения А.

В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представлены тозилатной солью соединения А. В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представлены дитозилатной солью соединения А, т. е. соединение В.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А составляет приблизительно 2,5, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 20, приблизительно 30, приблизительно 40 или приблизительно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А составляет приблизительно 2,5, приблизительно 5, приблизительно 10 или приблизительно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А составляет приблизительно 2,5 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А составляет приблизительно 5 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А составляет приблизительно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А составляет приблизительно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А

составляет приблизительно 30 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения **A** составляет приблизительно 40 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения **A** составляет приблизительно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения **A** составляет приблизительно 60 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения **A** составляет приблизительно 70 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения **A** составляет приблизительно 80 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения **A** составляет приблизительно 90 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения **A** составляет приблизительно 100 мг.

В некоторых вариантах осуществления соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 2 до приблизительно 10% вес/вес, измеренном в пересчете на форму свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5% вес/вес, измеренном в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 20 до приблизительно 30% вес/вес, измеренном в пересчете на форму свободного основания. В некоторых вариантах осуществления соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25% вес/вес, измеренном в пересчете на форму свободного основания.

#### **Фармацевтические композиции**

Данное изобретение направлено на предоставление соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции, которая является фармакологически эффективной и физически приемлемой. Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, предназначены для фармацевтического применения у субъектов-людей.

Предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая:

N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропиламино)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксопентан-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензамид (соединение **A**) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.

Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая:

фармацевтически приемлемую соль соединения **A** и по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.

Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая:

тозилатную соль соединения **A** и по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.

Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая:

N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропиламино)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксопентан-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензамиддитозилат (соединение **B**) и

по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один стабилизатор присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 2 до приблизительно 10% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один стабилизатор присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5% вес/вес.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один стабилизатор присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 20 до приблизительно 30% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один стабилизатор присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25% вес/вес.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или несколько наполнителей. В некоторых вариантах осуществления один или несколько наполнителей выбраны из силицифицированной микрокристаллической целлюлозы, (PROSOLV® SMCC HD 90), вспомогательного вещества для сухой грануляции AVICEL® (AVICEL® DG), маннита (PEARLITOL® 200), безводной лактозы и прежелатинизированного крахмала (STARCH®1500).

В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой безводную лактозу.

В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой AVICEL® DG.

В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой Starch 1500.

В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой смесь безводной лактозы и AVICEL® DG.

В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве, составляющем от приблизительно 75 до приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве, составляющем приблизительно 85%.

В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве, составляющем от приблизительно 35 до приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве, составляющем приблизительно 45%.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или несколько разрыхлителей. В некоторых вариантах осуществления один или несколько разрыхлителей выбраны из кроскармеллозы натрия (AC-DI-SOL®), Кросповидона XL (Polyplasdone™ XL) и натрия крахмала гликолята (EXPLOTAB®). В некоторых вариантах

осуществления один или несколько разрыхлителей представляет собой POLYPLASDONE™ XL (кросповидон).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько разрыхлителей присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, составляющем от приблизительно 2 до приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления один или несколько разрыхлителей присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, составляющем приблизительно 5%.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько смазывающих веществ. В некоторых дополнительных вариантах осуществления одно или несколько смазывающих веществ выбраны из стеарата магния (HYQUAL®), натрия стеарила фумарата (PRUV®) и стеариновой кислоты (GENAR® квалификации «растительного происхождения», 50). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько смазывающих веществ представляют собой стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько смазывающих веществ присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, составляющем от приблизительно 0,1 до приблизительно 1%. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько смазывающих веществ присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, составляющем приблизительно 0,5%.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько связующих. В некоторых дополнительных вариантах осуществления одно или несколько связующих выбраны из гипромеллозы (Methocel™ E3 Premium LV) и повидона К-30 (KOLLIDON® 30).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько веществ, способствующих скольжению. В некоторых дополнительных вариантах осуществления одно или несколько веществ, способствующих скольжению, выбраны из коллоидного диоксида кремния (CAB-O-SIL®) и талька (Pharma 400 USP).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит покрытие. В некоторых дополнительных вариантах осуществления покрытие представляет собой поливиниловый спирт, частично гидролизованную полимерную систему (OPADRY® Amb II).

В некоторых вариантах осуществления композиция составлена с помощью прямой смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция составлена с помощью смеси для влажной грануляции.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит следующее.

Ингредиент	Дозировка 5 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	5,00
Стабилизатор	5,00

Наполнитель	69,50
Наполнитель	15,00
Разрыхлитель	5,00
Смазывающее средство	0,50
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит следующее.

Ингредиент	Дозировка 50 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	25,00
Стабилизатор	25,00
Наполнитель	29,50
Наполнитель	15,00
Разрыхлитель	5,00
Смазывающее средство	0,50
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит следующее.

Ингредиент	Дозировка 5 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	5,00
Фумаровая кислота	5,00
Безводная лактоза	69,50
Avicel DG	15,00
Кросповидон	5,00
Стеарат магния	0,50
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит следующее.

Ингредиент	Дозировка 50 мг
------------	-----------------

	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	25,00
Фумаровая кислота	25,00
Безводная лактоза	29,50
Avicel DG	15,00
Кросповидон	5,00
Стеарат магния	0,50
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит следующее.

Ингредиент	Дозировка 5 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	5,00
Стабилизатор	5,00
Наполнитель	74,50
Наполнитель	15,0
Смазывающее средство	0,50
Всего	100

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит следующее.

Ингредиент	Дозировка 50 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	25,00
Стабилизатор	25,00
Наполнитель	34,50
Наполнитель	15,00
Смазывающее средство	0,5
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит следующее.

Ингредиент	Дозировка 5 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	5,00
Фумаровая кислота	5,00
Безводная лактоза	74,50
Avicel DG	15,0
Стеарат магния	0,50
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит следующее.

Ингредиент	Дозировка 50 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	25,00
Фумаровая кислота	25,00
Безводная лактоза	34,50
Avicel DG	15,00
Стеарат магния	0,5
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, устойчивы во время, например, хранения, распространения и в течение срока годности продукта (например, не более двух лет при комнатной температуре/условиях окружающей среды). Устойчивая фармацевтическая композиция может, например, демонстрировать меньшую деградацию АРІ и/или меньшее количество продуктов деградации. Продукты деградации, которые возникают во время хранения лекарственного вещества и/или лекарственного препарата являются нежелательными и в крайних случаях могут даже быть опасными для пациента, подвергаемого лечению таким лекарственным препаратом. Таким образом, желательно контролировать образование продуктов деградации, в частности потенциально опасные примеси в лекарственном препарате.

Анализ и определение продуктов деградации фармацевтических композиций можно осуществлять с применением HPLC с УФ-обнаружением. Анализ и определение

продуктов деградации фармацевтических композиций можно осуществлять с применением GC- или GC/MS-обнаружения.

Фармацевтические композиции могут быть оценены на наличие продуктов деградации после хранения в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере двенадцати месяцев, по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев. В частности, продукты деградации могут быть оценены с интервалами времени в один, три, шесть, девять, двенадцать, восемнадцать, двадцать четыре, тридцать шесть и/или сорок восемь месяцев. Условия хранения могут быть долговременными, промежуточными или ускоренными. В частности, условия хранения могут быть, например,  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /относительная влажность 40% (RH)  $\pm 5\%$  RH,  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /60% RH  $\pm 5\%$  RH,  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /35% RH  $\pm 5\%$  RH,  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /65% RH  $\pm 5\%$  RH,  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /25% RH  $\pm 5\%$  RH,  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /75% RH  $\pm 5\%$  RH,  $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /75% RH  $\pm 5\%$  RH,  $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /5% RH  $\pm 5\%$  RH,  $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /40% RH  $\pm 5\%$  RH,  $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /5% RH  $\pm 5\%$  RH,  $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /75% RH  $\pm 5\%$  RH и/или  $80^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /40% RH  $\pm 5\%$  RH.

#### **Фармацевтические препараты**

Хотя соединения, раскрытые в данном документе, можно вводить в виде исходного химического вещества, их также можно представить в виде фармацевтического препарата.

Предусмотрен фармацевтический препарат, содержащий состав, раскрытый в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат представляет собой таблетку. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат представляет собой капсулу. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой капсулу COLORISTA®.

Фармацевтические препараты, которые могут использоваться перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие запаянные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены посредством прессования или формования, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены посредством прессования в подходящей установке активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно посредством смешивания со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими веществами. Формованные таблетки могут быть получены посредством формования в подходящей установке смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты или иметь насечки и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить отложенное, замедленное или контролируемое высвобождение или абсорбцию содержащегося в них активного ингредиента. Композиции могут дополнительно содержать средство, которое повышает

растворимость или диспергируемость. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы из двух частей могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как виды крахмала, и/или смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже обеспечены подходящими покрытиями. Для этой цели могут применяться концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты можно добавлять к покрытиям таблеток или драже для идентификации или определения характеристик различных комбинаций доз активного соединения.

### **Способы применения**

В данном документе предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью KDM1A, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В определенных дополнительных вариантах осуществления воспалительное заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита или системной красной волчанки.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение выбрано из серповидно-клеточной болезни, большой талассемии и других бета-гемоглобинопатий.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой глобин-опосредованное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой миелопролиферативное новообразование. В определенных дополнительных вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование выбрано из миелофиброза, истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, миелодиспластического синдрома (MDS), острого миелоцитарного лейкоза (AML) и хронического миелоцитарного лейкоза (CML). В определенных дополнительных вариантах осуществления миелофиброз выбран из первичного миелофиброза и миелофиброза после PV/ET (PPV-MF и PET-MF).

В данном документе предусмотрен способ лечения или предупреждения миелопролиферативного новообразования у субъекта, нуждающегося в этом, при этом

способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Дополнительно предусмотрен способ подавления пролиферации злокачественных миелоидных клеток у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ уменьшения ретикулинового и коллагенового фиброза костного мозга у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ снижения уровней в плазме крови одного или нескольких воспалительных цитокинов у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ уменьшения массы злокачественных миелоидных клеток у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ уменьшения аномального размера или объема селезенки у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ снижения количества экстрамедуллярного гемопоэза у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ уменьшения конституциональных симптомов миелофиброза, измеренных с помощью опросов пациентов, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ уменьшения количества тромбоцитов у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ уменьшения клеточности костного мозга до стандартизированной по возрасту нормоклеточности с менее чем 5% бластных клеток у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ а) снижения уровня гемоглобина у пациента с PV до < 160 г/л или б) уменьшение массы эритроцитов у пациента с PV, где снижение выводится из уровней гемоглобина Hb < 160 г/л, либо при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ повышения гемоглобина до >100 г/л у пациента с MF, включающий введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе. Также предусмотрен способ повышения гемоглобина до значения >100 г/л и меньше верхнего предела нормы, скорректированной по возрасту и полу, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

Также предусмотрен способ достижения эффекта у пациента, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, где эффект выбран из повышения количества эритроцитов, повышения количества эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, повышения общей концентрации фетального гемоглобина в эритроцитах, повышения общей концентрации фетального гемоглобина в ретикулоцитах, увеличение транскрипции гена гамма-глобина в костномозговых предшественниках эритроцитов, например, про-эритробластах, снижение количества серповидно-клеточных кризов, которые переживает пациент за единицу времени, прекращение или предотвращение повреждения тканей, например сердца, селезенки, головного мозга или почек, обусловленного серповидными клетками, уменьшение доли эритроцитов, подвергающихся серповидности в физиологических условиях относительной гипоксии, измеренной с применением крови пациента в анализе *in vitro*, увеличение количества метилирования лизина гистона 3 в положении лизина 4 (H3K4me1 и H3K4me2) и/или уменьшение количества метилирования гистона 3 в положении лизина 9 (H3K9me1 или H3K4me2) вблизи или на промоторе гамма-глобина по результатам анализа с помощью ChIP с применением клеток, полученных от пациента, прошедшего лечение.

Также в данном документе предусмотрен способ ингибирования KDM1A, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как раскрыто в данном документе.

Также предусмотрен способ ингибирования по меньшей мере одной функции KDM1A, при этом способ включает введение фармацевтической композиции или фармацевтического препарата, как описано в данном документе, где ингибирование измерено по фенотипу эритроцитов или их предшественников либо культивированных, либо *in vivo* у людей или мышей или трансгенных мышей, содержащих локус бета-глобина человека или его части, способности раковых клеток к пролиферации, экспрессии конкретных генов, которые, как известно, регулируются активностью KDM1A, например

гамма-глобин, изменению состояния метилирования гистонов, изменению состояния метилирования белков, которые, как известно, деметилируются KDM1A, например G9a или SUV39H1, экспрессии генов, контролируемых KDM1A, или связыванию KDM1A с естественным партнером по связыванию, таким как CoREST, DNMT1 или HDAC.

### Сокращения

API=активный фармацевтический ингредиент; HDAC=гистондеацетилаза; KDM1A=LC=загрузочная способность; LSD1=лизин-специфическая деметилаза 1; RRT=относительное время удерживания; RS=специфическая примесь

### Примеры

#### Пример 1. Исходные исследования вспомогательных веществ/стабилизаторов.

Первая фаза разработки лекарственного препарата на основе соединения **В** была начата из исследования совместимости вспомогательных веществ для определения вспомогательных веществ, физически и химически совместимых с API соединения **В**. В данном исследовании оценивали обычно применяемые вспомогательные вещества для пероральных твердых лекарственных составов, включая наполнители, связующие, разрыхлители, вещества, способствующие скольжению, смазывающие средства и стабилизаторы на основе органических кислот.

Таблица1. Список и соотношение вспомогательных веществ.

Функция	Материал	Торговое наименование	Фармацевтический сорт	Поставщик	API: Вспомогательное вещество
Наполнители	Силифицированная микрокристаллическая целлюлоза	Prosolv SMCC HD 90	NF, Ph. Eur., JP	JRS Pharma	1 : 10
	Сухое гранулирующее вспомогательное вещество Avicel	Avicel DG	NF, Ph. Eur., JP	FMC	1 : 10
	Маннит	Pearlitol® 200	USP, EP	Roquette	1 : 10
	Безводная лактоза	Безводная лактоза DT	NF	Kerry	1 : 10
	Прежелатинизированный	Starch 1500	NF, Ph. Eur.,	Colorcon	1:10

	крахмал				
Стабилизаторы	Порошок лимонной кислоты, безводный	NA	Мультикомпонд иальный	Avantor Performance Materials	1 : 1
	Фумаровая кислота	NA	Чистый для анализа	Alfa Aesar™	1 : 1
	Винная кислота	L-(+)-Винная кислота, гранулированная	ACS	Alfa Aesar™	1 : 1
Связующие	Гипромеллоза	Methocel E3 Premium LV	NF, EP, JP	Dow Chemical	1 : 1
	Повидон К-30	Kollidon 30	USP, Ph. EUR., JP	BASF	1 : 1
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	Ac-Di-Sol	USP/NF	FMC	1 : 1
	Кросповидон XL	Polyplasdone XL	EP, USP	Ashland	1 : 1
	Натрия крахмала гликолят	Explotab	NF, Ph. EUR., JP	JRS Pharma	1 : 1
Вещество, способствующее скольжению	Коллоидный диоксид кремния	Cab-O-Sil	NF, EP, JP	Cabot	1 : 0,1
	Тальк	Pharma 400 USP	USP	IMERYS	1 : 0,1
Смазывающее вещество	Стеарат магния	Huqual	BP, JP, EP, NF	Mallinckrodt/Macron Fine Chemicals	1 : 0,1
	Натрия стеарил фумарат	Pruv	NF, Ph. Eur., JP,	JRS Pharma	1 : 0,1

	Стеариновая кислота (GenAR квалификации «растительного происхождения», 50)	NA	NF	Macron Fine Chemicals™	1 : 0,1
Покрытие	Поливиниловый спирт, частично гидролизованная полимерная система	Opadry® AMB II Высокоэффективное влагозащитное покрытие 88A105052 синий	NA	Colorcon	1 : 1

Образцы получали с использованием бинарной смеси соединения **B** и вспомогательных веществ из таблицы 1. Вкратце, каждое вспомогательное вещество и API по отдельности взвешивали и расфасовывали во флаконы с последующим добавлением стеклянных гранул. Перед началом исследования образцы закрывали, перемешивали и хранили в холодильнике при температуре от 2 до 8°C, так как получение образца проводили в течение 10 дней. Все флаконы извлекали из холодильника и оставляли для уравнивания до комнатной температуры, затем открывали и хранили при обозначенных условиях хранения при той же t=0.

Образец API соединения **B** и вспомогательные вещества хранили в виде бинарной смеси в открытых флаконах в условиях 50°C/11% RH и 50°C/75% RH и оценивали при t=0, в неделю 1 и неделю 2 по внешнему виду, анализу и RS.

Данные в отношении стабильности для отдельных композиций представлены в таблицах 2-21. Сводные данные по % LC для соединения **B** в различных составах представлены в таблице 22.

**Таблица 2.** Данные в отношении стабильности только соединения **B**.

Время, неделя	0	1	1	2	2
RH		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1	0,0935	0,1652	0,1453	0,3516	0,3545
1,022				0,0489	
1,081	0,0589	0,0593	0,0649	0,0590	0,0715

Всего <sup>1</sup>	0,1525	0,2245	0,2102	0,4595	0,4260
--------------------	--------	--------	--------	--------	--------

Таблица3. Данные в отношении стабильности соединения В с SMCC HD 90

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1	0,1049	0,2288	0,3447	0,3125	0,8524
1,021	0,1359	0,0579	0,0732	0,0597	0,1225
1,081	0,0547	0,0574	0,0665	0,0589	0,0699
1,163					0,0527
1,674	0,0631				0,0541
Всего <sup>1</sup>	0,3586	0,3441	0,4844	0,4310	1,1516

Таблица4. Данные в отношении стабильности соединения В с Avicel DG

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1	0,1060	0,2191	0,1894	0,3141	0,3421
1,022		0,0431		0,0776	0,0354
1,081	0,0595	0,0580	0,0633	0,0643	0,0674
1,674				0,0339	
Всего <sup>1</sup>	0,1655	0,3202	0,2527	0,4900	0,4449

Таблица5. Данные в отношении стабильности соединения В с Pearlitol 200

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1	0,0928	0,1412	0,1101	0,1851	0,2215
1,022	0,0522			0,0410	
1,081	0,0608	0,0625	0,0645	0,0599	0,0663
Всего <sup>1</sup>	0,2058	0,2037	0,1746	0,2860	0,2878

Таблица6. Данные в отношении стабильности соединения В с безводной лактозой

DT

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1	0,0996	0,1484	0,1106	0,2007	0,1314
1,021				0,0767	
1,081	0,0604	0,0640	0,0614	0,0654	0,0666
Всего <sup>1</sup>	0,1599	0,2124	0,1720	0,3428	0,1981

Таблица7. Данные в отношении стабильности соединения В с Starch 1500

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1	0,0969	0,1842	0,3354	0,2427	0,5712
1,081	0,0563	0,0552	0,0587	0,0606	0,0661
1,163					0,0392
1,669					0,0324
1,835					0,0426
Всего <sup>1</sup>	0,1533	0,2395	0,3941	0,3033	0,7515

Таблица8. Данные в отношении стабильности соединения В с лимонной кислотой

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
0,166			0,0533		0,2171
RS-1	0,1038	0,1878	0,0963	0,2399	0,1138
0,628					0,0650
0,837			0,1078		0,2331
1,080	0,0571	0,0595	0,0433	0,0593	0,0389
1,101			1,3543		2,2651
1,122			16,0487		26,2109
1,163					0,0431
1,776			0,0611		0,1719

1,785			0,7484		2,1422
Всего <sup>1</sup>	0,1609	0,2473	18,5132	0,2992	31,5010

Таблица9. Данные в отношении стабильности соединения В с фумаровой кислотой

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,1041	0,1490	0,0949	0,1642	0,0942
1,081	0,0585	0,0480	0,0539	0,0513	0,0562
Всего <sup>1</sup>	0,1626	0,1970	0,1488	0,2155	0,1504

Таблица10. Данные в отношении стабильности соединения В с винной кислотой

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>Название/RRT</b>					
0,166			0,1385		0,3568
RS-1	0,1048	0,1872	0,1675	0,2275	0,1978
0,628			0,0478		0,1576
0,637					0,0347
0,836			0,1467		0,3472
0,966					0,0327
1,060			0,3192		0,2105
1,072			2,5501		1,7619
1,082	0,0624	0,0590		0,0672	
1,101			1,5421		3,1050
1,121			18,0858		33,2692
1,162					0,0347
1,775			0,0651		0,2025
1,784			0,7578		2,3295
Всего <sup>1</sup>	0,1672	0,2461	23,8208	0,2948	42,0401

Таблица11. Данные в отношении стабильности соединения В с Methocel E3 Premium LV

Время, неделя	0	1	1	2	2
RH		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1	0,0782	0,1411	2,4203	0,2391	2,8987
0,657			0,0372		0,0429
0,712	0,0326				
1,022				0,0660	
0,798			0,0337		0,0528
1,080	0,0610	0,0619	0,0776	0,0593	0,0857
1,163					0,0500
1,669			0,0698		0,1414
1,674				0,0306	
1,694			0,0481		0,0770
1,867			0,0427		0,0704
Всего <sup>1</sup>	0,1718	0,2030	2,7295	0,3950	3,4190

Таблица12. Данные в отношении стабильности соединения В с Povidone К30

Время, неделя	0	1	1	2	2
RH		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
0,166					0,0362
RS-1	0,0999	0,2049	1,5751	0,2407	3,8513
0,657			0,0327		0,1174
0,795					0,0431
1,021	0,0399	0,0446	0,4369	0,0687	0,6190
1,080	0,0596	0,0673	0,0833	0,0623	0,1131
1,163					0,0301
1,835			0,0331		0,0506
Всего <sup>1</sup>	0,1994	0,3167	2,1610	0,3717	4,8607

Таблица13. Данные в отношении стабильности соединения В с кроскармеллозой натрия<sup>3</sup>

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1					0,2385
1,019	0,2552	0,0652	0,2504	0,1483	0,1764
1,052	0,2843	0,2345	0,2325	0,2087	0,1921
1,868					0,2251
1,931					0,1800
Всего <sup>1</sup>	0,5395	0,2997	0,4828	0,3570	1,0121

Таблица14. Данные в отношении стабильности соединения В с кросповидоном

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
RS-1	0,0991	0,2044	0,3873	0,2344	0,8837
0,658					0,0368
1,021		0,0499	0,1246	0,0471	0,1934
1,080	0,0597	0,0601	0,0619	0,0653	0,0657
1,163					0,0329
Всего <sup>1</sup>	0,1588	0,3144	0,5738	0,3467	1,2126

Таблица15. Данные в отношении стабильности соединения В с натрием крахмал гликолятом<sup>3</sup>

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
Название/RRT					
0,561					0,0413
RS-1	0,0978	0,2005	11,8015	0,2199	23,3999
0,628					0,0453
0,657			0,7556		2,3693
0,700			0,0701		0,1347
0,722					0,0419

0,798			0,2115		0,6516
0,936			0,0421		0,0487
1,020	0,0388	0,0420	0,1436	0,0752	0,1899
1,053	0,0346	0,0304		0,0307	
1,078	0,0345	0,0333	0,1843	0,0352	0,3374
1,109					0,0489
1,116					0,0548
1,535					0,0410
1,606					0,0427
1,667			0,1042		0,2943
1,692			0,1156		0,2175
1,705					0,0317
1,741			0,0301		0,0423
1,782			0,0515		0,1052
1,826			0,0412		0,1014
1,833			0,1338		0,1722
1,847					0,0602
1,865			0,8949		2,4785
1,878			0,0527		0,5305
1,881			0,0632		
1,888			0,6393		1,4322
1,899					0,2936
1,909					0,0879
1,967					0,0542
1,982					0,1604
2,004					0,0356
2,051					0,1487
Всего <sup>1</sup>	0,2058	0,3062	15,3350	0,3610	33,6939

Таблица 16. Данные в отношении стабильности соединения **В** с коллоидным диоксидом кремния

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,0909	0,1952	0,1157	0,2536	0,2938
1,022	0,0495				
1,082	0,0622	0,0597	0,0662	0,0672	0,0694
1,163					0,0304
Всего <sup>1</sup>	0,2026	0,2548	0,1819	0,3208	0,3937

Таблица17. Данные в отношении стабильности соединения В с тальком

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,0985	0,1838	0,2128	0,2240	0,2989
1,022				0,0516	
1,081	0,0592	0,0593	0,0656	0,0603	0,0732
Всего <sup>1</sup>	0,1577	0,2431	0,2784	0,3358	0,3721

Таблица18. Данные в отношении стабильности соединения В со стеаратом магния

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,1026	0,1900	0,2694	0,2545	0,4371
1,022			0,0746	0,0459	0,0436
1,081	0,0607	0,0627	0,0649	0,0657	0,0700
1,869					0,0306
Всего <sup>1</sup>	0,1634	0,2527	0,4089	0,3660	0,5813

Таблица19. Данные в отношении стабильности соединения В с натрием стеарил фумаратом

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>Название/RRT</b>					

RS-1	0,0947	0,2203	0,2226	0,2574	0,3665
0,795					0,0406
1,022	0,0405		0,0534	0,0701	0,0481
1,081	0,0592	0,0616	0,0634	0,0590	0,0710
1,868					0,0317
Всего <sup>1</sup>	0,1945	0,2819	0,3394	0,3865	0,5580

Таблица 20. Данные в отношении стабильности соединения В со стеариновой кислотой 50 квалификации «растительного происхождения»

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,0908	0,1121	0,1119	0,1306	0,1107
1,022	0,0441			0,0426	
1,082	0,0580	0,0599	0,0641	0,0648	0,0663
Всего <sup>1</sup>	0,1929	0,1721	0,1760	0,2379	0,1771

Таблица 21. Данные в отношении стабильности соединения В с Opadry AMB II

Blue

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,1059	0,1520	5,0623	0,1947	7,4602
0,657			0,2100		0,5264
0,701			0,0450		0,0890
0,722					0,0540
0,799			0,0661		0,1375
0,937					0,0447
0,965					0,0327
1,021	0,0911	0,0894	0,1555	0,0951	0,1396
1,080	0,0547	0,0585	0,0936	0,0639	0,1076
1,669			0,1557		0,3814

1,694			0,1109		0,2010
1,784			0,0323		0,0515
1,835			0,1696		0,2694
1,867			0,1551		0,3655
1,890			0,1093		0,2835
1,933					0,0307
Всего <sup>1</sup>	0,2517	0,2998	6,3653	0,3538	10,1749

Таблица 22. % LC для различных композиций на основе соединения А.

Время, неделя	0	1	1	2	2
РН		11%	75%	11%	75%
<b>Композиция</b>					
Только соединение В	102,973	98,824	102,663	100,211	101,800
Соединение В с SMCC HD 90	101,294	98,919	94,656	99,785	97,355
Соединение В с Avicel DG	100,686	98,831	98,264	98,061	98,591
Соединение В с Pearlitol 200	101,069	98,159	106,870	98,744	99,178
Соединение В с безводной лактозой DT	95,722	98,490	100,079	99,150	100,503
Соединение В с Starch 1500	96,006	97,788	97,792	97,924	96,014
Соединение В с лимонной кислотой	102,767	102,104	82,265	102,603	67,003
Соединение В с fumarовой кислотой	97,236	101,115	100,882	100,395	101,072
Соединение В с винной кислотой	101,515	90,522	74,378	101,954	57,898
Соединение В с Methocel E3 Premium LV	97,985	100,989	87,710	100,269	91,767
Соединение В с Povidone K30	100,637	93,607	93,630	99,547	94,779
Соединение В с кроскармеллозой натрия	5,610	6,356	5,725	6,623	9,130
Соединение В с кросповидоном	101,128	98,723	101,047	100,487	97,175
Соединение В с натрием крахмал	56,110	56,344	48,821	55,370	37,815

гликолятом					
Соединение <b>В</b> с коллоидным диоксидом кремния	103,578	99,804	99,734	103,690	101,215
Соединение <b>В</b> с тальком	99,610	96,852	98,445	100,861	100,911
Соединение <b>В</b> со стеаратом магния	98,898	95,884	99,056	101,717	97,991
Соединение <b>В</b> с натрием стеарил фумаратом	103,035	101,988	101,166	101,897	99,324
Соединение <b>В</b> со стеариновой кислотой 50 квалификации «растительного происхождения»	104,835	102,700	102,644	103,109	101,309
Соединение <b>В</b> с Opadry AMB II Blue	103,238	102,957	91,651	100,040	87,089

Пример 2. Исследования состава.

В исследовании совместимости вспомогательного вещества отдельные вспомогательные вещества оценивали в виде бинарной смеси с соединением **В**. Во второй фазе разработки использовали данные, полученные в ходе исследования совместимости вспомогательных веществ, для объединения наиболее устойчивых вспомогательных веществ с тремя уровнями стабилизаторов, чтобы оценить их синергетическое воздействие на общее RS для соединения **В**. Фумаровую кислоту, лимонную кислоту и винную кислоту оценивали в качестве стабилизаторов в смесях, смоделированных для доставки соединения **В** в дозе 5 мг/доза и соединения **В** в дозе 50 мг/доза, чтобы вывести данные между самой низкой и самой высокой дозой. Каждый стабилизатор оценивали в соотношении 1x и 5x с соединением **В** в дозе 5 мг и в соотношении 0,1x с соединением **В** в дозе 50 мг. Также создавали контрольный состав с применением тех же вспомогательных веществ без стабилизатора для оценки эффективности стабилизатора по отношению к вспомогательным веществам.

Для каждого состава смеси, перечисленные в таблице **23**, необходимые количества вспомогательных веществ и API индивидуально дозировали по весу и просеивали через сито с ячейками размера 20 меш. Просеянный материал переносили в стеклянный флакон подходящего размера и смешивали вручную в течение 5 минут. Получение смеси включало добавление 3 стеклянных гранул и встряхивали ингредиенты в закрытом флаконе в течение 30-60 секунд для обеспечения надлежащего смешивания. Каждый состав смеси получали партиями по 5 г, каждая из которых была помещена в 5 флаконов. Флаконы с каждой смесью хранили как в условиях 50°C/11% RH, так и в условиях

50°C/75% RH и отбирали при t=0, 1 неделя и 2 недели. Смесь тестировали в каждый момент времени для анализа и RS.

Таблица 23. Составы, применяемые для оценки стабильности.

Ингредиенты	Смесь 5 мг, стабилизатор 5x		Смесь 5 мг, стабилизатор 1x		Смесь 50 мг, стабилизатор 0,1x		Смесь 5 мг, без стабилизатора (контроль)	
	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица
Соединение В <sup>1</sup>	8,30	8,30	8,30	8,30	55,30	83,00	8,30	8,30
Фумаровая кислота, или винная кислота, или лимонная кислота	25,00	25,00	5,00	5,00	3,30	5,00	0,00	0,00
Безводная лактоза DT	46,20	46,20	66,20	66,20	20,90	31,35	71,20	71,20
Avicel DG	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	22,50	15,00	15,00
Polyplasdone XL	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	7,50	5,00	5,00
Стеарат магния	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75	0,50	0,50
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	150,00	100,00	100,00

<sup>1</sup>Коэффициент пересчета основания соединения В в соль: 1,70

Активность (%)=(100 - KF - S) × P/100 × MW отношение свободное основание/бис-соль

KF=содержание воды по Карлу Фишеру=1,6409% (C1780-142)

S=общее количество остаточных растворителей=0,4090 (полученное из CofA)

P=% чистоты=100,0% (получено из CofA)

MW=(молекулярная масса свободного основания=519,63)/(молекулярная масса бис-соли=864,02)

Активность (%)=(100-1,6409-0,4090) × 100,0/100 × 519,63/864,02=58,9081%

Расчет поправочного коэффициента

Поправочный коэффициент=100/активность=100/58,9081=1,70

Пример 3. Смеси с фумаровой кислотой.

Смеси, содержащие соотношение основания соединения **B** к фумаровой кислоте 1:1 (1x), 1:5 (5x) и 10:1 (0,1x), демонстрировали повышение **RS-1** в диапазоне от ~0,05% при t=0 до ~0,15% при t=2 недели и общее RS от 0,05% при t=0 до 0,3% при t=2 недели при каждом условии стабильности (таблица 24 - таблица 26). Общие значения RS для таких смесей были относительно ниже по сравнению с составом, который был изготовлен без какого либо кислотного стабилизатора (таблица 27). Было отмечено, что все смеси, содержащие фумаровую кислоту, реагировали подобным образом с точки зрения деградации, и в данных была обнаружена неожиданная тенденция, заключающаяся в том, что образцы, которые хранили при 50°C/75% RH, имели относительно более низкий уровень деградантов по сравнению с образцами, которые хранили при 50°C/11% RH.

Были идентифицированы следующие специфические примеси (RS).

**RS-1**

**RS-2**

**RS-3**

**Таблица 24.** Данные в отношении стабильности с фумаровой кислотой при 5X

Время, неделя	0	1	1	2	2
Температура, °C	--	50 °C	50 °C	50 °C	50 °C
RH	--	11%	75%	11%	75%
% восстановления соединения B	103,48	102,45	85,38	102,153	107,683
Название/RRT					
RS-1	0,062	0,073	0,054	0,077	0,067
RS-2	--	--	--	0,052	0,062
1,081	--	--	--	0,121	--
1,104	--	0,05	--	--	--
<b>Всего</b>	0,0623	0,12	0,05	0,2496	0,1287

**Таблица 25.** Данные в отношении стабильности с фумаровой кислотой при 1X

Время, неделя	0	1	1	2	2
Температура, °C	--	50 °C	50 °C	50 °C	50 °C
RH	--	11%	75%	11%	75%
% восстановления соединения B	106,265	106,33	89,84	105,077	97,892
Название/RRT					
RS-1	0,063	0,099	0,065	0,101	0,084

RS-2	--	0,056	--	0,071	0,062
1,082	--	--	--	--	0,091
1,129	--	--	--	0,061	--
<b>Всего</b>	0,0537	0,14	0,074	0,2551	0,1498

Таблица 26. Данные в отношении стабильности с фумаровой кислотой при 0,1X

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>Температура, °C</b>	--	50 °C	50 °C	50 °C	50 °C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>% восстановления соединения В</b>	90,363	99,47	87,86	105,234	96,598
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,054	0,093	0,074	0,121	0,092
RS-2	--	0,051	--	0,071	--
1,038	--	--	--	0,063	--
1,082	--	--	--	--	0,058
<b>Всего</b>	0,0537	0,14	0,074	0,2551	0,1498

Таблица 27. Данные в отношении стабильности без стабилизатора

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>Температура, °C</b>	--	50 °C	50 °C	50 °C	50 °C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>% восстановления соединения В</b>	101,362	107,76	103,26	99,796	98,595
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,058	0,12	0,126	0,145	0,163
RS-2	--	0,056	--	0,069	0,059
RS-3	--	--	--	0,084	--
0,544	--	--	--	--	0,053
1,082	--	--	--	--	0,075
<b>Всего</b>	0,0584	0,18	0,13	0,2988	0,3499

Пример 4. Смеси с лимонной кислотой.

Смеси, содержащие соотношение основания соединения **B** к лимонной кислоте 1:1 (1x), 1:5 (5x) и 10:1 (0,1x), демонстрировали повышение **RS-1** в диапазоне от ~0,05% при t=0 до ~0,17% при t=2 недели и общее RS от 0,05% при t=0 до 5,2% при t=2 недели при каждом условии стабильности (таблица 28 - таблица 30).

**Таблица 28.** Данные в отношении стабильности с лимонной кислотой при 5X

Время, неделя	0	1	1	2	2
Температура, °C	--	50 °C	50 °C	50 °C	50 °C
RH	--	11%	75%	11%	75%
% восстановления соединения B	98,196	110,71	110,7	113,789	103,237
Название/RRT					
RS-1	0,058	0,083	0,13	0,106	0,159
RS-2	--	0,056	0,053	0,067	--
1,037	--	--	--	0,07	--
1,082	--	--	--	--	0,065
1,16	--	--	1,587	--	0,433
1,193	--	--	--	--	4,576
<b>Всего</b>	0,0579	0,14	1,77	0,2426	5,2331

**Таблица 29.** Данные в отношении стабильности с лимонной кислотой при 1X

Время, неделя	0	1	1	2	2
Температура, °C	--	50 °C	50 °C	50 °C	50 °C
RH	--	11%	75%	11%	75%
% восстановления соединения B	102,899	98,6	117,5	104,335	106,174
Название/RRT					
RS-1	0,061	0,074	0,098	0,097	0,173
RS-2	0,051	0,053	0,066	0,059	--
1,037	--	--	--	0,082	--
1,082	--	--	--	--	0,073
1,16	--	--	--	--	0,113
1,193	--	--	--	--	1,478

<b>Всего</b>	0,1125	0,13	0,16	0,2383	1,8382
--------------	--------	------	------	--------	--------

Таблица30. Данные в отношении стабильности с лимонной кислотой при 0,1X

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>Температура, °С</b>	--	50 °С	50 °С	50 °С	50 °С
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>% восстановления соединения В</b>	104,152	104,01	99,74	104,591	102,659
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,064	0,091	0,075	0,12	0,096
RS-2	--	0,054	--	0,068	0,054
1,038	--	--	--	0,059	--
1,082	--	--	--	--	0,059
1,193	--	--	--	--	0,18
<b>Всего</b>	0,064	0,15	0,075	0,2463	0,3886

Пример 5. Смеси с винной кислотой.

Смеси, содержащие соотношение основания соединения **В** к винной кислоте 1:1 (1x), 1:5 (5x) и 10:1 (0,1x), демонстрировали повышение **RS-1** в диапазоне от ~0,05% при t=0 до ~0,11% при t=2 недели и общее RS от 0,05% при t=0 до 2,5% при t=2 недели при каждом условии стабильности (таблица 31 - таблица 33).

Таблица31. Данные в отношении стабильности с винной кислотой при 5X

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>Температура, °С</b>	--	50 °С	50 °С	50 °С	50 °С
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>% восстановления соединения В</b>	70,451	98,47	82,03	99,15	99,759
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	--	0,064	0,054	0,083	0,075
RS-2	--	0,051	--	0,052	--
1,082	--	--	--	0,086	--
1,113	--	--	--	--	0,347
1,16	--	--	--	--	0,199

1,1195	--	--	--	--	1,957
<b>Всего</b>	--	0,12	0,21	0,2215	2,5785

Таблица32. Данные в отношении стабильности с винной кислотой при 1X

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>Температура, °С</b>	--	50 °С	50 °С	50 °С	50 °С
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>% восстановления соединения В</b>	100,305	98,08	91,57	113,18	102,463
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,061	0,073	0,062	0,095	0,092
RS-2	--	--	0,057	0,076	--
RS-3	--	0,06	--	--	--
1,038	--	--	--	0,074	--
1,086	--	--	0,077	--	--
1,128	--	--	--	0,053	0,12
1,153	--	--	0,245	--	0,128
1,1195	--	--	--	--	1,201
<b>Всего</b>	0,0606	0,13	0,44	0,2976	1,5411

Таблица33. Данные в отношении стабильности с винной кислотой при 0,1X

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2
<b>Температура, °С</b>	--	50 °С	50 °С	50 °С	50 °С
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>% восстановления соединения В</b>	101,081	100,85	94,27	103,508	96,957
<b>Название/RRT</b>					
RS-1	0,061	0,079	0,473	0,111	0,11
RS-2	--	--	--	--	0,052
RS-3	--	--	0,051		
0,527	--	--	0,101	--	--
1,068	--	--	0,432	--	--

1,091	--	--	0,22	0,089	0,067
1,11	--	--	0,24	--	--
1,158	--	--	0,602	--	--
1,125	--	--	0,056	--	--
<b>Всего</b>	0,0613	0,08	2,18	0,2002	0,2288

Пример 6. Способ изготовления и лекарственная форма.

Результаты исследования по оценке смеси использовали для разработки следующей серии экспериментов по выбору способа изготовления и лекарственной формы. Систему доставки в виде таблетки и капсулы оценивали с применением прямого смешивания и подхода влажной грануляции для дозы в диапазоне 5 мг - 50 мг. Качественный состав смеси поддерживали подобным тому, который оценивали в исследовании смеси.

В дополнение к этому был разработан контрольный состав без фумаровой кислоты и с заменой Polyplasdone™ XL на Starch 1500®.

Для оценки влияния способа изготовления и лекарственной формы разрабатывали серию из 13 экспериментов. Эксперименты 1-3 разрабатывали в виде одной общей прямой смеси, разделенной тремя способами с образованием доз 5 мг и 10 мг в виде составов, пропорциональных дозе. Первую порцию применяли для изготовления таблеток соединения **В**, 5 мг, вторую порцию применяли для изготовления таблеток соединения **В**, 10 мг, и третью порцию для изготовления капсул соединения **В**, 5 мг. Подобным образом, эксперименты 4-6 разрабатывали в виде одной общей смеси для влажного гранулирования, разделенной тремя способами. Первую порцию применяли для изготовления таблеток соединения **В**, 5 мг, вторую порцию применяли для изготовления таблеток соединения **В**, 10 мг, и третью порцию для изготовления капсул соединения **В**, 5 мг. Таблетки и капсулы по 35 мг и 50 мг разрабатывали так, чтобы они были подобными по дозе составами при весе смеси 200 мг/доза. Таблетки прессовали путем индивидуального взвешивания смеси для каждой таблетки на весах, ручного заполнения пресс-формы и прессования с применением одного пуансона на ротационном прессе. Инкапсулирование проводили вручную на аналитических весах. Дозировка и способ изготовления для каждого из 13 экспериментов перечислены ниже.

<u>Эксперимент</u> <u>Номер</u>	<u>Форма</u>	<u>Доза</u>	<u>Смесь</u>	<u>Фумаровая</u> <u>кислота?</u>
1	Таблетки	5 мг	Прямая смесь	У
2	Таблетки	10 мг	Прямая смесь	У
3	Капсулы	5 мг	Прямая смесь	У
4	Таблетки	5 мг	Влажная грануляция	У

5	Таблетки	10 мг	Влажная грануляция	У
6	Капсулы	5 мг	Влажная грануляция	У
7	Таблетки	35 мг	Прямая смесь	У
8	Таблетки	35 мг	Влажная грануляция	У
9	Капсулы	50 мг	Прямая смесь	У
10	Капсулы	50 мг	Влажная грануляция	У
11	Таблетки	5 мг	Прямая смесь	Н
12	Таблетки	10 мг	Прямая смесь	Н
13	Таблетки	35 мг	Прямая смесь	Н

Таблица 34. Составы для прямого смешивания.

№ эксперимента	№ 1 Таблетки 5 мг № 2 Таблетки 10 мг № 3 Капсулы 5 мг			№ 7 Таблетки 35 мг		№ 9 Капсулы 50 мг	
	Общая смесь 5 мг/10 мг	Дозировка ка 5 мг	Дозировка ка 10 мг	Дозировка 35 мг		Дозировка 50 мг	
Ингредиент	% вес/вес	мг/единица		% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица
Свободное основание соединения <b>В</b>	5,00	5,00 (8,35) <sup>1</sup>	10,00 (16,70) <sup>1</sup>	17,50	35,00 (58,45) <sup>1</sup>	25,00	50,00 (83,50) <sup>1</sup>
Фумаровая кислота	5,00	5,00	10,00	17,50	35,00	25,00	50,00
Безводная лактоза	69,50	69,50 (66,15) <sup>1</sup>	139,00 (132,30) <sup>1</sup>	44,50	89,00 (65,55) <sup>1</sup>	29,50	59,00 (25,50) <sup>1</sup>
Avicel DG	15,00	15,00	30,00	15,00	300	15,00	30,00
Кросповидон	5,00	5,00	10,00	5,00	100	5,00	10,00
Стеарат магния	0,50	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00
Всего	100,00	100,00	200,00	100,00	200,00	100,00	200,00

\*Расчет активности

Активность (%)=(100 - KF - S) × P/100 × MW отношение свободное основание/бис-соль

KF=содержание воды по Карлу Фишеру=0,3 (получено из CofA)

S=общее количество остаточных растворителей=0,1234 (полученное из CofA)

P=% чистоты=99,95% (получено из CofA)

MW=(молекулярная масса свободного основания=519,63)/(молекулярная масса бис-соли=864,02)

Активность (%)=(100-0,3-0,1234) × 99,95/100 × 519,63/864,02=59,8564%

Расчет поправочного коэффициента

Поправочный коэффициент=100/активность=100/59,8564=1,67

Таблица 35. Составы для влажной грануляции.

№ эксперимент а	№ 4 Таблетки 5 мг			№ 8 Таблетки 35 мг		№ 10 Капсулы 50 мг	
	№ 5 Таблетки 10 мг			№ 6 Капсулы 5 мг			
Ингредиент	Общая смесь 5 мг/10 мг	Дозировка 5 мг	Дозировка 10 мг	Дозировка 35 мг		Дозировка 50 мг	
	% вес/вес	мг/единица		% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>							
Свободное основание соединения <b>В</b>	5,00	5,00 (8,35) <sup>1</sup>	10,00 (16,70) <sup>1</sup>	17,50	35,00 (58,45) <sup>1</sup>	25,00	50,00 (83,50) <sup>1</sup>
Фумаровая кислота	5,00	5,00	10,00	17,50	35,00	25,00	50,00
Безводная лактоза	49,50	49,50 (46,15) <sup>1</sup>	99,00 (92,30) <sup>1</sup>	24,50	49,00 (25,53) <sup>1</sup>	24,50	49,00 (15,50) <sup>1</sup>
Avicel DG	15,00	15,00	30,00	15,00	30,00	15,00	30,00
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>							
Безводная лактоза	20,00	20,00	40,00	20,00	40,00	5,00	10,00
Кросповидон	5,00	5,00	10,00	5,00	10,00	5,00	10,00
Стеарат магния	0,50	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00

Всего	100,00	100,00	200,00	100,00	200,00	100,00	200,00
-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

\*Расчет активности

Активность (%)=(100 - KF - S) × P/100 × MW отношение свободное основание/бис-соль

KF=содержание воды по Карлу Фишеру=0,3 (получено из CofA)

S=общее количество остаточных растворителей=0,1234 (полученное из CofA)

P=% чистоты=99,95% (получено из CofA)

MW=(молекулярная масса свободного основания=519,63)/(молекулярная масса бис-соли=864,02)

Активность (%)=(100-0,3-0,1234) × 99,95/100 × 519,63/864,02=59,8564%

Расчет поправочного коэффициента

Поправочный коэффициент=100/активность=100/59,8564=1,67

Таблица 36. Контрольные составы.

№ эксперимента	№ 11 Таблетки 12 мг № 5 Таблетки 10 мг			№ 13 Таблетки 35 мг	
	% вес/вес	Дозировка 5 мг мг/единица	Дозировка 10 мг мг/единица	% вес/вес	Дозировка 35 мг
Свободное основание соединения <b>B</b>	5,00	5,00 (8,35) <sup>1</sup>	10,00 (16,70) <sup>1</sup>	17,50	35,00 (58,45) <sup>1</sup>
Безводная лактоза	74,50	74,50 (71,15) <sup>1</sup>	149,00 (142,30) <sup>1</sup>	62,00	124,00 (100,55) <sup>1</sup>
Avicel DG	15,00	15,00	30,00	15,00	30,00
Starch 1500	5,00	5,00	10,00	5,00	10,00
Стеарат магния	0,50	0,50	1,00	0,50	1,00
Всего	100,00	100,00	200,00	100,00	200,00

10 единиц конечного продукта (таблетки или капсулы) из каждой из 13 партий упаковывали во флаконы 30 cc, запечатаны индукционным способом и закрыты колпачками 28 мм. Всего упаковывали 7 флаконов для каждой из партий и оценивали на стабильность при двух условиях ускоренной деградации: 50°C/75% RH, 50°C/11% RH. Образцы оценивали в моменты времени t=0, 1 неделя, 2 недели и 5 недель для анализа/RS.

Используемые флаконы. Фармацевтический круглый белый флакон 30 cc с широким горлышком

Лекарственные пластмассы и укупорочные средства Inc артикул № 0030GAX101

Используемые колпачки. 28 мм SecuRx RbTx White FS M1 w/0,035 Pulp Prt 'SFYP'  
wht

Лекарственные пластмассы и укупорочные средства Inc артикул № 28CRG11101

Результаты данного исследования были очень неожиданными и очень ясными. Все составы таблеток, изготовленные путем прямого смешивания или влажной грануляции, с фумаровой кислотой или без нее, оказались крайне нестабильными по сравнению с данными, наблюдаемыми в исследованиях совместимости вспомогательных веществ и стабильности смеси.

**Прямое смешивание** Общую смесь соединения **В** получали путем прямого смешивания и применяли для изготовления таблеток (5 мг и 10 мг) и капсул (5 мг). Общее значение RS для таблеток 5 мг увеличилось от 0,12% при  $t=0$  до 0,92% для образца, который хранили при 50°C/75% RH до  $t=5$  недель (таблица 37). Подобным образом, общее значение RS для таблеток 10 мг увеличилось от 0,11% при  $t=0$  до 0,71% для образца, который хранили при 50°C/75% RH до  $t=5$  недель (таблица 38). Капсулы (5 мг) были относительно устойчивыми по сравнению с таблетками. Общее значение RS для капсул составляло 0,11% при  $t=0$  и увеличилось до 0,17% после 5 недель хранения при 50°C/75% RH (таблица 39).

И таблетки (35 мг), и капсулы (50 мг) также изготавливали с применением способа изготовления с прямым смешиванием. Общее значение RS для таблеток (35 мг) увеличилось от 0,12% при  $t=0$  до 0,44% при  $t=2$  недели 50°C/75% RH и 0,39% при  $t=5$  недель 50°C/75% RH (таблица 43). Капсулы 50 мг были относительно устойчивыми по сравнению с таблетками 35 мг. Общее значение RS для капсул (50 мг) составляло 0,11% при  $t=0$  и увеличивалось до 0,17% при  $t=2$  недели 50°C/75% RH и 0,12% при 5 неделях 50°C/75% RH (таблица 45).

**Влажная грануляция** Общую смесь соединения **В** получали путем влажной грануляции для изготовления таблеток (5 мг и 10 мг) и капсул (5 мг). Общее значение RS для таблеток 5 мг увеличилось от 0,10% при  $t=0$  до 1,76% для образца, который хранили при 50°C/75% RH до  $t=5$  недель (таблица 40). Общее значение RS для таблеток 10 мг увеличилось от 0,10% при  $t=0$  до 1,51% для образца, который хранили при 50°C/75% RH до  $t=5$  недель (таблица 41). Общее значение RS для капсул (5 мг) увеличивалось от 0,10% при  $t=0$  до 0,78% при  $t=5$  недель хранения при 50°C/75% RH (таблица 42).

И таблетки (35 мг), и капсулы (50 мг) также изготавливали после влажной грануляции. Наблюдали увеличение общего значения RS в таблетках (35 мг) от 0,10% при  $t=0$  до 0,64% после 5 недель хранения при 50°C/75% RH (таблица 44). Общее значение RS в капсулах увеличивалось от 0,11% при  $t=0$  до 0,26% после 5 недель хранения при 50°C/75% RH (таблица 46).

Данные по тенденциям при влажной грануляции подобны наблюдаемым при прямом смешивании, капсулы с соединением **В** были относительно устойчивыми по сравнению с таблетками, изготовленными путем влажной грануляции. Однако,



0,501							0,03
0,680							0,04
1,028		0,04	0,44	0,06	0,05	0,05	0,07
RS-2		0,04	0,03	0,03			0,03
1,050			0,04	0,05	0,05	0,04	0,04
1,069							0,03
1,140	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03
2,031							0,03
<b>Всего</b>	0,12	0,27	0,3	0,45	0,46	0,4	0,92

Таблица38. Профиль стабильности для таблеток 10 мг, изготовленных путем прямого смешивания.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	103,9	103,7	101,3	106,5	107,2	104,2	101,7
<b>Название/RRT</b>							
0,173	9,09	9,17	8,83	9,44	9,57	9,06	9,38
RS-1	0,11	0,29	0,31	0,38	0,38	0,43	0,45
0,403							0,21
0,431							0,04
0,681							0,03
1,031		0,043	0,04	0,05	0,05		0,05
RS-2		0,035	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03
1,045						0,04	
1,049	0,04		0,03	0,05	0,04	0,03	
1,140	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	
<b>Всего</b>	0,11	0,29	0,31	0,48	0,43	0,48	0,71

Таблица39. Профиль стабильности для капсул 5 мг, изготовленных путем прямого смешивания.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	102,9	99,5	102,6	98,6	103,2	99,3	97
<b>Название/RT</b>							
0,173	8,34	8,9	9,35	8,58	9,11	8,55	8,6
RS-1	0,11	0,11	0,11	0,12	0,12	0,12	0,12
1,028		0,04	0,04	0,05	0,05		0,05
RS-2		0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
1,042			0,03	0,04	0,04	0,03	0,03
1,140	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03
<b>Всего</b>	0,11	0,11	0,11	0,16	0,17	0,12	0,17

Таблица 40. Профиль стабильности для таблеток 5 мг, изготовленных посредством влажной грануляции.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	91,3	91,8	94	94,8	95,9	91,5	85,8
<b>Название/RT</b>							
0,173	9,17	9,47	9,38	9,8	9,71	9,68	9,11
RS-1	0,10	0,2	0,21	0,26	0,33	0,33	0,53
0,291							0,03
0,403			0,04		0,23		1,03
0,432							0,15
0,563							0,04

1,031		0,04	0,04	0,04	0,04		0,05
1,042		0,03	0,03	0,04	0,04	0,03	
RS-2		0,03	0,03	0,03		0,04	
1,139	0,03	0,03	0,03		0,03		
2,022				0,07	0,05	0,04	0,04
<b>Всего</b>	0,10	0,2	0,21	0,33	0,61	0,33	1,76

Таблица 41. Профиль стабильности для таблеток 10 мг, изготовленных посредством влажной грануляции.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	89,8	89,8	89,1	91,9	90,8	91,7	88,1
<b>Название/RR T</b>							
0,173	9,24	9,1	9,16	9,35	9,48	9,74	9,32
RS-1	0,10	0,19	0,19	0,24	0,27	0,32	0,44
0,404					0,14	0,04	0,87
0,433							0,1
0,564							0,03
1,031		0,04	0,04	0,04	0,04		0,05
1,042		0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	
RS-2		0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	
1,139	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03		
2,032		0,05	0,1	0,08	0,07	0,11	0,06
2,022							0,03
<b>Всего</b>	0,10	0,19	0,3	0,32	0,48	0,43	1,51

Таблица 42. Профиль стабильности для капсул 5 мг, изготовленных посредством влажной грануляции.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
----------------------	---	---	---	---	---	---	---

<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	92,1	91,1	90,8	93,4	95,6	91,2	93
<b>Название/RR Т</b>							
0,174	8,83	8,94	8,88	8,74	9,3	8,32	9,03
RS-1	0,10	0,15	0,15	0,19	0,2	0,07	0,25
0,396			0,04	0,07	0,16		0,42
0,424						0,35	0,03
1,028		0,04	0,04	0,04	0,04		0,05
1,042			0,03	0,04	0,04	0,03	
RS-2		0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02
1,139	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03		
2,031			0,05	0,075		0,04	0,06
<b>Всего</b>	0,10	0,15	0,15	0,33	0,36	0,42	0,78

Таблица 43. Профиль стабильности для таблеток 35 мг, изготовленных путем прямого смешивания.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	111,3	108,3	109,1	112,1	112,5	111,5	107,4
<b>Название/R RT</b>							
0,173	9,26	9,1	9,3	9,4	9,47	9,44	9,11
RS-1	0,12	0,25	0,28	0,34	0,32	0,42	0,32
0,405							0,07
1,027		0,04	0,04	0,05	0,06		0,04
1,049	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	

1,052						0,04	
RS-2		0,04	0,03	0,03	0,04	0,04	
1,140	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03
<b>Всего</b>	0,12	0,25	0,28	0,44	0,44	0,42	0,39

Таблица 44. Профиль стабильности для таблеток 35 мг, изготовленных посредством влажной грануляции.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	91,3	89	87,9	87	90,9	86,9	86,6
<b>Название/RRT</b>							
0,173	9,11	9,08	8,96	8,89	9,13	8,99	8,91
RS-1	0,10	0,15	0,16	0,17	0,19	0,2	0,25
0,403							0,29
1,028		0,04	0,04	0,04	0,04		0,03
1,042		0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	
RS-2		0,03	0,03	0,03	0,02	0,03	
1,139	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03		
1,071							0,1
<b>Всего</b>	0,10	0,15	0,16	0,17	0,19	0,2	0,64

Таблица 45. Профиль стабильности для капсул 50 мг, изготовленных путем прямого смешивания.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	94,1	98,1	100,7	100	104,5	101,2	105,7
<b>Название/RRT</b>							

0,173	8,47	9,03	9,18	9,17	9,44	9,21	9,66
RS-1	0,10	0,11	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
1,028		0,04	0,04	0,04	0,05		0,05
1,042		0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,04
RS-2		0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
1,139	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04		0,03
<b>Всего</b>	0,10	0,11	0,12	0,12	0,17	0,12	0,12

Таблица 46. Профиль стабильности для капсул 50 мг, изготовленных посредством влажной грануляции.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	92,3	96,2	96,4	97,4	96,3	95,5	95,4
<b>Название/RRT</b>							
0,173	9,13	9,69	9,7	9,72	9,74	9,62	9,58
RS-1	0,10	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,14
0,403							0,12
1,029		0,04	0,04	0,04	0,05		0,04
1,042		0,04	0,03	0,04	0,04	0,04	
RS-2		0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02
1,139	0,03	0,04	0,04	0,04	0,03		
<b>Всего</b>	0,10	0,12	0,12	0,12	0,17	0,12	0,26

Таблица 47. Профиль стабильности для таблеток 5 мг контрольного состава, изготовленных путем прямого смешивания.

<b>Время, неделя</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>Температура, °C</b>		50 °C					
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	99,7	97,8	99,9	100,2	98,9	97	94,5





1,140	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03		0,03
1,966							0,04
<b>Всего</b>	0,11	0,35	0,55	0,49	0,91	0,63	1,81

Пример 7. Масштабирование: 1 кг.

Способ прямого смешивания и инкапсуляции и состав, определенные в предыдущем разделе, обрабатывали при разделении смеси на ~ 500 г для получения нескольких дозровок. Смесью вручную заполняли в капсулы, применяемые для исследования стабильности, таким образом следующей стадией было масштабирование смеси и ее оценка на автоматическом инкапсуляторе. Это выполняли в двухэтапном подходе. Сначала, получали 1 кг смеси для дозы 5 мг и для дозы 50 мг на состав, указанный в таблице 50, чтобы вывести все дозровки.

Таблица 50. Таблица состава для капсул 5 мг и 50 мг.

Ингредиент	Дозировка 5 мг		Дозировка 50 мг	
	% вес/вес	мг/единица	% вес/вес	мг/единица
Свободное основание соединения А	5,00	5,00	25,00	50,00
	8,35*	8,35*	41,75*	83,50*
Фумаровая кислота	5,00	5,00	25,00	50,00
Безводная лактоза	69,50	69,50	29,50	59,00
	66,15*	66,15*	12,75*	25,50*
Avicel DG	15,00	15,00	15,00	30,00
Кросповидон	5,00	5,00	5,00	10,00
Стеарат магния	0,50	0,50	0,50	1,00
Всего	100,00	100,00	100,00	200,00
<b>Инкапсуляция</b>				
CS VCaps plus белые непрозрачные размер 2		Capsugel; код: V44.900		

\*Расчет активности - масштабирование 1 кг

Активность (%) =  $(100 - KF - S) \times P / 100 \times MW$  отношение свободное основание/бис-соль

KF=содержание воды по Карлу Фишеру=0,3 (получено из CofA)

S=общее количество остаточных растворителей=0,1234 (полученное из CofA)

P=% чистоты=99,95% (получено из CofA)

$MW=(\text{молекулярная масса свободного основания}=519,63)/(\text{молекулярная масса бис-соли}=864,02)$

Активность (%)=(100-0,3-0,1234) × 99,95/100 × 519,63/864,02=59,8564%

Расчет поправочного коэффициента

Поправочный коэффициент=100/активность=100/59,8564=1,67

\*Расчет активности - масштабирование 2 кг

Активность (%)=(100 - KF - S) × P/100 × MW отношение свободное основание/бис-соль

KF=содержание воды по Карлу Фишеру=0,6 (получено из CofA)

S=общее количество остаточных растворителей=0,4090 (полученное из CofA)

P=% чистоты=100,0% (получено из CofA)

$MW=(\text{молекулярная масса свободного основания}=519,63)/(\text{молекулярная масса бис-соли}=864,02)$

Активность (%)=(100-0,6-0,4090) × 100,0/100 × 519,63/864,02=59,5341%

Расчет поправочного коэффициента

Поправочный коэффициент=100/активность=100/59,5341=1,68

Способ изготовления для обеих смесей похож и представлен на фигуре 1 и фигуре 2. Вкратце, для смеси 5 мг соединение **B** смешивали с fumarовой кислотой, Avicel DG, Polypladone XL и половиной безводной лактозы DT в течение 250 оборотов. Вторую половину безводной лактозы DT добавляли в данную смесь и перемешивали в течение дополнительных 250 оборотов с последующим смешиванием со стеаратом магния в течение 100 оборотов. Смесь 50 мг изготавливали таким же образом, за исключением того, что лактозу добавляли одной порцией с fumarовой кислотой, Avicel DG и Polypladone XL в течение 250 оборотов. Стеарат магния перемешивали в течение 100 оборотов. Физические свойства обеих смесей перечислены в таблице **51**.

Таблица 51. Физические свойства смесей.

Испытание	Капсулы 5 мг	Капсулы 50 мг
Насыпная плотность до уплотнения (г/мл)	0,51	0,50
Насыпная плотность после уплотнения (г/мл)	0,76	0,69
Соотношение Хауснера	1,47	1,39
Коэффициент прессуемости (%)	32	28
Расход с применением flodex (отверстие мм)	18	16
Угол естественного откоса	42	32

Обе смеси инкапсулировали на автоматическом инкапсуляторе MG Flexalab. Диапазон веса наполнения для смеси 5 мг составлял  $100 \text{ мг} \pm 5\%$ , что соответствует 95-105 мг, а для смеси 50 мг-200 мг  $\pm 5\%$ , что соответствует 190-210 мг. Средний вес пустых капсул размера 2 измеряли на уровне 59,0 мг, таким образом капсулы 5 мг должны были весить 159 мг (154-164 мг) и капсулы 50 мг должны были весить 259 мг (149-169 мг).

Капсулы обрабатывали весовым сортировщиком, и полученные данные обрабатывали для устранения брака, связанного с ошибками, связанными с работой инкапсулятора. Степень принятия для капсул 5 мг составлял  $> 94\%$ , а для капсул 50 мг -  $> 99\%$ . Таким образом, смесь, по всей видимости пригодна для обработки на высокоскоростном инкапсуляторе. Капсулы, собранные в начале, середине и конце инкапсуляции, тестировали на однородность содержимого. Капсулы 5 мг обладали значением принятия 4,5-6, а капсулы 50 мг обладали значением принятия 1,9-3,5; данные представлены в таблице 52. Параметры обработки инкапсуляции перечислены в таблице 53.

Таблица 52. Параметры инкапсуляции I.

№	Капсулы 5 мг			Капсулы 50 мг		
	Начало	Середина	Конец	Начало	Середина	Конец
	0-20 мин % LC	20-40 мин % LC	40-60 мин % LC	0-20 мин % LC	20-40 мин % LC	40-60 мин % LC
1	99,7	102,8	104,1	103,4	100,6	104,2
2	96,4	101,4	103,5	103,7	99,4	103,9
3	96,8	105,4	104,4	102,7	100,6	103,4
4	99,9	98,3	103,1	103,4	100,1	102,3
5	101,4	101,7	105,3	103,0	99,8	103,9
6	101,4	100,8	106,2	103,6	100,2	103,4
7	100,9	101,6	103,9	103,3	99,9	103,5
8	101,6	102,4	105,5	103,2	99,5	103,3
9	98,2	100,8	102,9	103,2	198,0	103,7
10	105,0	99,5	100,2	103,8	99,6	104,3
Среднее значение	100,1	101,5	103,9	103,3	99,8	103,6
% RSD	2,5	1,9	1,6	0,3	0,8	0,5
Минимум	96,4	98,3	100,2	102,7	98,0	102,3
Максимум	105,0	105,4	106,2	103,8	100,6	104,3

Стандартное отклонение	2,5	1,9	1,7	0,3	0,8	0,6
AV	6,0	4,6	4,5	2,5	1,9	3,5

Таблица 53. Параметры инкапсуляции II.

	Капсулы 5 мг	Капсулы 50 мг	Капсулы 5 мг	Капсулы 5 мг	Капсулы 50 мг	Капсулы 50 мг
Средний вес пустой оболочки капсулы (n=50)	59,0	58,49	58,8	59,6	58,7	59,07
Целевой вес заполнения, мг	100,0	200,0	100,0	100,0	200,0	200,0
Целевой вес заполненной капсулы, мг	159,0	258,5	158,8	159,6	258,7	259,07
Диапазон $\pm 5\%$ для веса заполнения, мг	95,0- 105,0	190,0- 210,0	95,0-105	95,0-105	190,0- 210,0	190,0- 210,0
Диапазон веса заполненной капсулы $\pm 5\%$ , мг	154,0- 164,0	248,5- 268,5	153,8- 163,8	154,6- 164,6	248,7- 268,7	249,07- 269,07
Спецификация длины Caps plus размера 2 в закрытом виде (согласно Capsugel), мм	17,70- 18,30	17,70- 18,30	17,70- 18,30	17,70- 18,30	17,70- 18,30	17,70- 18,30
Параметры инкапсулятора						
Заданные параметры	Капсулы 5 мг	Капсулы 50 мг	Капсулы 5 мг	Капсулы 5 мг	Капсулы 50 мг	Капсулы 50 мг
Дозатор	Размер 3	Размер 2	Размер 3	Размер 3	Размер 2	Размер 2
Высота дозатора, мм	7	12	7	7	12	12
Компрессионная головка, мм	4	10	4	4	10	10
Прессование/сжатие,	3	2	3	3	2	2

мм						
Скорость инкапсулятора, капсулы/ч	~1500	~1000	2250-2500	2250	2000	2000
Глубина/высота порошкового слоя, мм	16	39	16	16	39	39

Пример 8. Масштабирование: 2 кг.

Первое масштабирование до 1 кг считали успешным основываясь на значениях AV, наблюдаемых для дозы 5 мг и дозы 50 мг. Вторую фазу масштабирования проводили при масштабе 2 кг для дозы 5 мг и дозы 50 мг. Каждую смесь инкапсулировали в белые непрозрачные капсулы размера 2 и в капсулы COLORISTA® всех цветов. Подробности состава перечислены в таблице 50, и способ изготовления представлен на фиг. 1, фиг. 2 и фиг. 6. Параметры обработки инкапсуляции перечислены в таблице 53.

Каждый состав помещали в условия испытания стабильности при 25°C/60% RH и 50°C/75% RH на срок до 16 недель. Обоснование заключалось в оценке стабильности инкапсулированной смеси после обработки в течение всего способа изготовления и сравнении тенденции RS между белыми капсулами и капсулами COLORISTA®.

И белые капсулы, и капсулы COLORISTA® содержащие 5 мг или 50 мг соединения В упаковывали во флаконы, а также в блистерные упаковки и помещали в условия испытания стабильности при 25°C/60% RH и 50°C/75% RH на 16 недель в следующих конфигурациях.

Капсулы 5 мг (белые непрозрачные) во флаконе; 20 капсул на флакон

Капсулы 5 мг (белые непрозрачные) в блистерной упаковке; 6 капсул блистерную упаковку

Капсулы 5 мг (COLORISTA®) во флаконе; 20 капсул на флакон

Капсулы 5 мг (COLORISTA®) в блистерной упаковке; 6 капсул блистерную упаковку

Капсулы 50 мг (белые непрозрачные) во флаконе; 20 капсул на флакон

Капсулы 50 мг (белые непрозрачные) в блистерной упаковке; 6 капсул блистерную упаковку

Капсулы 50 мг (COLORISTA®) во флаконе; 20 капсул на флакон

Капсулы 50 мг (COLORISTA®) в блистерной упаковке; 6 капсул блистерную упаковку

Использовали следующие упаковочные материалы.

Флаконы. Флаконы HDPE 30 cc, фармацевтический круглый белый флакон с широким горлышком

Колпачки 28 мм SecuRx RbTx white FSM1 w/0,035 pupl Prt 'SFYP' Wht

Материал блистерной упаковки Блистерная упаковка ALU-ALU

Стратифицированное испытание на однородность содержимого проводили на капсулах, собранных на протяжении всего цикла инкапсуляции. Значения анализа отдельных капсул для соединения А, капсулы 5 мг, находились в диапазоне 96,6-108,9% (таблица 55). Эти данные проверяли с помощью смешанного образца, собранного в конце цикла. Результаты однородности смеси перечислены в таблице 56 и находятся в диапазоне 100,5-103,8%. Более высокая вариация однородности содержимого по сравнению с однородностью смеси была связана с вариацией, наблюдаемой в весе пустой оболочки капсулы. Средний вес пустой белой непрозрачной капсулы VCaps plus размера 2 составлял ~59 мг с распределением от 50 мг до 65 мг (таблица 57). Вес наполнения для капсул 5 мг указан на уровне 100 мг с диапазоном 95-105 мг. Таким образом, вес пустой капсулы варьирует до 15 мг и вес заполненной капсулы должен поддерживаться в пределах 10 мг. Предлагаемое решение для будущих партий - использовать меньшие размеры капсулы и, возможно, сортировать пустые капсулы по весу в узком диапазоне, чтобы избежать таких больших отклонений при испытании однородности содержимого. Результаты однородности содержимого для 50 капсул перечислены в таблице 54. Они демонстрируют в значительной степени меньшую вариацию значений анализа отдельных капсул из-за более высокого веса наполнения и допустимых вариаций в смеси.

Таблица 54. Однородность для партий 5 мг и 50 мг.

№	Капсулы 5 мг	Капсулы 50 мг
	%	%
1	101,1	100,7
2	100,5	100,8
3	100,7	101,2
4	103,8	98,3
5	101,1	101,2
Среднее значение	101,4	100,4
%RSD	1,3	1,2
Минимум	100,5	98,3
Максимум	103,8	101,2

Таблица 55. Однородность содержимого для капсул 5 мг: масштабирование партии до 2 кг.

№	% LC							
	О - В*	О - М*	О - Е*	Смесь	С - В*	С - М*	С - Е*	Смесь
1	99,1	105,3	97,2	104,4	96,6	108,9	106,6	102,9

2	99,7	104,6	105,3	99,3	98,5	103,4	105,9	106,3
3	102,5	99,2	99,7	102,4	100,1	104,2	104,2	104,9
4	102,7	107,3	99,3	106,6	100,0	102,1	103,5	105,6
5	103,7	100,5	101,6	99,3	101,5	108,1	105,4	100,3
6	104,4	102,4	100,0	100,9	99,7	101,9	105,0	106,0
				100,4				
				97,7				
				103,9				
				99,7				
<b>Ср.</b>	102,0	103,2	100,5	101,5	99,4	104,8	105,1	102,6
<b>%RSD</b>	2,1	3,0	2,7	2,7	1,7	2,9	1,1	3,3
<b>Минимум</b>	99,1	99,2	97,2	97,7	96,6	101,9	103,5	95,3
<b>Максимум</b>	104,4	107,3	105,3	106,6	101,5	108,9	106,6	106,3
<b>Стандартное отклонение</b>	2,2	3,1	2,7	2,8	1,7	3,0	1,1	3,4
<b>Значение AV</b>				6,7				9,2

О - В: белые непрозрачные капсулы; начало цикла инкапсуляции

О - М: белые непрозрачные капсулы; середина цикла инкапсуляции

О - Е: белые непрозрачные капсулы; конец цикла инкапсуляции

С - В: COLORISTA®; начало цикла инкапсуляции

С - М: COLORISTA®; середина цикла инкапсуляции

С - Е: COLORISTA®; конец цикла инкапсуляции

Таблица 56. Однородность содержимого для капсулы 50 мг.

№	%LC
1	99,0
2	100,2
3	101,4
4	99,1

<b>№</b>	<b>%LC</b>
5	99,7
6	101,9
7	101,0
8	100,6
9	98,5
10	99,8
11	99,1
12	99,0
13	100,6
14	100,0
15	99,1
16	100,1
17	99,9
18	100,9
19	101,5
20	100,1
21	100,1
22	101,5
23	98,9
24	100,9
25	100,3
26	99,3
27	101,3
28	100,3
29	101,5
30	99,2
<b>Cp.</b>	100,2
<b>%RSD</b>	1,0

№	%LC
Минимум	98,5
Максимум	101,9
Стандартное отклонение	1,0
AV	2,0

Таблица 57. Сортировка по весу 2 белые непрозрачные капсулы Vcaps plus - пустая оболочка капсулы.

Количество капсул	Диапазон веса	%
191	50-57 мг	18,41
352	57-61 мг	33,84
494	61-65 мг	47,50
3	65-100 мг	0,28

Значение анализа для капсул 5 мг значительно варьирует в отдельные тестируемые моменты времени. Это ожидаемо в связи с разбросом, наблюдаемым в значениях анализа отдельных капсул во время испытания однородности содержимого. Значение анализа для капсул 50 мг было в пределах ожидаемого разброса во время 16-недельного исследования стабильности. **RS-1** поддерживали в диапазоне 0,06-0,07% в течение 16 недель для всех испытанных составов. Результаты всех образцов перечислены в таблица 58 - таблица 73.

Общее значение RS, как представляется, не соответствует тенденции во время данного исследования для обеих дозировок. Данные свидетельствуют о том, что общее значение RS изначально упало с ~0,20% - 0,25% до ~0,16-0,17% при t=1 неделя, и оставалось на том уровне до ~ 4 недель для всех испытанных образцов и температурных условий. Следует отметить, что отдельные RS для данного исследования интегрировали на уровне >LOD, но <LOQ, чтобы определить тенденцию в отношении того, действительно ли они растут со временем или исчезают. Пик при ~RRT 1,922 был ниже LOQ и исчез после t=0, что объясняет тенденцию к снижению RS. Однако, при t=12 недель наблюдали новые RS в каждом составе и конфигурации упаковки, которые способствуют повышению общего RS. Данный более высокий уровень RS наблюдается как при 25°C/60% RH, так и при 50°C/75% RH при относительно подобных уровнях и сохраняется в течение 16 недель. Конфигурация упаковки не влияла на общее значение RS на протяжении данного исследования. Следует отметить, что во всех случаях известное **RS-1** относительно не подвержено воздействию времени и температуры. Тенденция общего RS в течение времени представлена на фигуре 3.

Таблица 58. Профиль стабильности для белых капсул 5 мг во флаконах; 25°C, 60% RH.

t, неделя	0	1	2	4	12	16
-----------	---	---	---	---	----	----

<b>% LC</b>	100,4	104,2	102,2	99,8	103,3	0
<b>Название/R RT</b>						
RS-1	0,07	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07
RS-2					0,04	0,03
0,283						
1,048					0,05	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08	0,08
1,117	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,579	0,05					
1,922	0,03					
<b>Всего</b>	0,25	0,17	0,17	0,17	0,27	0,26
<b>% влаги</b>					1,7	1,7

Таблица59. Профиль стабильности для белых капсул 5 мг во флаконах; 50°C, 75%

RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	100,4	100,7	102	103,3	101,5	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,07	0,07	0,07	0,08	0,07	0,08
RS-2					0,04	0,03
0,283					0,05	0,05
1,048					0,05	0,04
1,072	0,06	0,06	0,07	0,06	0,08	0,08
1,117	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04
1,579	0,05					
1,922	0,03					
<b>Всего</b>	0,25	0,17	0,19	0,18	0,32	0,32
<b>% влаги</b>					1,7	1,8

Таблица60. Данные в отношении стабильности для капсул COLORISTA® 5 мг во флаконах; 25°C, 60% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	99,6	104,3	102,8	102,9	104,4	0
<b>Название/RR</b>						

<b>T</b>						
RS-1	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07
RS-2					0,03	0,03
0,289						
1,048					0,05	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,08
1,117	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04
1,922	0,03					
<b>Всего</b>	0,20	0,17	0,17	0,17	0,27	0,28
<b>% влаги</b>					1,7	1,7

Таблица 61. Данные в отношении стабильности для капсул COLORISTA® 5 мг во флаконах; 50°C, 75% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	99,6	104,8	103,2	101,4	104	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,08
RS-2					0,04	0,04
0,289				0,04	0,06	0,05
1,048					0,04	0,04
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08	0,08
1,117	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,922	0,03					
<b>Всего</b>	0,20	0,17	0,18	0,21	0,34	0,33
<b>% влаги</b>					1,7	1,8

Таблица 62. Данные в отношении стабильности для белых капсул 50 мг во флаконах; 25°C, 60% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	99,9	103	101,2	100,8	100,6	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,06	0,07	0,06	0,07	0,07	0,06

RS-2					0,03	0,03
1,048					0,06	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08	0,07
1,117	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,927	0,03	0,04	0,03			
<b>Всего</b>	0,20	0,21	0,2	0,17	0,27	0,26
<b>% влаги</b>					2,2	2,1

Таблица 63. Данные в отношении стабильности для белых капсул 50 мг во флаконах; 50°C, 75% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	99,9	103	100,5	100,3	101,4	0
<b>Название/RR T</b>						
RS-1	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
RS-2					0,04	0,03
1,048					0,05	0,04
1,072	0,06	0,06	0,07	0,06	0,07	0,08
1,117	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,927	0,03					
<b>Всего</b>	0,20	0,18	0,18	0,18	0,27	0,26
<b>% влаги</b>					2,4	1,8

Таблица 64. Данные в отношении стабильности для капсул COLORISTA® 50 мг во флаконах; 25°C, 60% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	100,1	101,8	100,7	101,6	102	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,06
RS-2					0,04	0,03
1,048					0,06	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,07	0,08	0,07

1,118	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,923	0,04					
<b>Всего</b>	0,20	0,16	0,17	0,17	0,28	0,25
<b>% влаги</b>					2,3	2,2

Таблица 65. Данные в отношении стабильности для капсул COLORISTA® 50 мг во флаконах; 50°C, 75% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	100,1	101,4	101,9	102,7	100,1	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07
RS-2					0,03	0,03
1,048					0,05	0,04
1,072	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07
1,118	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,923	0,04					
<b>Всего</b>	0,20	0,17	0,17	0,18	0,26	0,25
<b>% влаги</b>					2,3	1,8

Таблица 66. Данные в отношении стабильности для белых капсул 5 мг в блистерных упаковках; 25°C, 60% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	100,4	99,6	100,6	99,8	101,1	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,07	0,07	0,06	0,06	0,07	0,07
RS-2					0,04	0,03
1,048					0,05	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07
1,117	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04
1,579	0,05	0,04	0,04			
1,922	0,03					
<b>Всего</b>	0,25	0,2	0,21	0,17	0,27	0,26

<b>% влаги</b>					1,5	1,5
----------------	--	--	--	--	-----	-----

Таблица67. Данные в отношении стабильности для белых капсул 5 мг в блистерных упаковках; 50°C, 75% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	100,4	103,3	102,4	101,3	103,2	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
RS-2					0,04	0,03
0,283					0,04	0,05
1,048					0,05	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08	0,07
1,117	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,579	0,05					
1,922	0,03					
<b>Всего</b>	0,25	0,17	0,18	0,18	0,32	0,3
<b>% влаги</b>					1,4	1,3

Таблица68. Данные в отношении стабильности для капсул COLORISTA® 5 мг в блистерных упаковках; 25°C, 60% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	99,6	101,4	103,8	103,9	104,1	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
RS-2					0,04	0,03
0,283						
1,048					0,05	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,08
1,117	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04
1,922	0,03	0,03				
<b>Всего</b>	0,20	0,2	0,17	0,18	0,27	0,27
<b>% влаги</b>					1,5	1,5

**Таблица69.** Данные в отношении стабильности для капсул COLORISTA® 5 мг в блистерных упаковках; 50°C, 75% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	99,6	104,1	103,4	104,8	102,7	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,06	0,1	0,07	0,08	0,07	0,07
RS-2					0,04	0,03
0,283					0,05	0,05
1,048					0,05	0,04
1,072	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07
1,117	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04
1,922	0,03					
<b>Всего</b>	0,20	0,21	0,18	0,19	0,32	0,3
<b>% влаги</b>					1,4	1,3

**Таблица70.** Данные по стабильности для белых капсул 50 мг в контурных ячейковых упаковках; 25°C, 60% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	99,9	101,3	100,7	101,9	102,4	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,06
RS-2					0,04	0,03
1,048					0,05	0,06
0,143						
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08	0,08
1,117	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,927	0,03	0,04	0,03			
<b>Всего</b>	0,20	0,2	0,2	0,17	0,28	0,27
<b>% влаги</b>					2,0	2,0

**Таблица71.** Данные по стабильности для белых капсул 50 мг в контурных ячейковых упаковках; 50°C, 75% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
------------------	---	---	---	---	----	----

<b>% LC</b>	99,9	102,8	100,6	100,7	101,5	0
<b>Название/RR Т</b>						
RS-1	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
RS-2					0,03	0,03
1,048					0,05	0,04
0,143		0,08				
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08
1,117	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,927	0,03					
<b>Всего</b>	0,20	0,25	0,18	0,18	0,26	0,26
<b>% влаги</b>					1,9	1,5

Таблица 72. Данные по стабильности для капсул COLORISTA® 50 мг в контурных  
ячейковых упаковках; 25°C, 60% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	100,1	100,4	101,2	101,9	101,1	0
<b>Название/RRT</b>						
RS-1	0,06	0,07	0,06	0,07	0,07	0,07
RS-2					0,04	0,03
1,049					0,06	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07
1,118	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,549			0,04			
1,923	0,04	0,03				
<b>Всего</b>	0,20	0,2	0,21	0,18	0,28	0,26
<b>% влаги</b>					2,1	2,0

Таблица 73. Данные по стабильности для капсул COLORISTA® 50 мг в контурных  
ячейковых упаковках; 50°C, 75% RH.

<b>t, неделя</b>	0	1	2	4	12	16
<b>% LC</b>	100,1	102	101	101,1	102,4	0

Название/RRT						
RS-1	0,06	0,07	0,07	0,07	0,06	0,06
RS-2						0,03
1,049					0,05	0,05
1,072	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,08
1,118	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
1,549						
1,923	0,04					
<b>Всего</b>	0,20	0,17	0,17	0,18	0,26	0,26
<b>% влаги</b>					1,8	1,5

Пример 9. Композиции без кросповидона

Капсулы соединения В (5 мг) изготавливали из партии размером 300 г без применения кросповидона в составе. Конечную смесь инкапсулировали вручную в капсулы CS Vcaps plus COLORISTA® размера 2, и n=6 капсул оценивали в испытании на растворение. В таблице 74 представлена информация по составу. Капсулы получали с использованием либо белых непрозрачных капсул CAPSUGEL® CS VCaps plus размера 2, либо капсул CAPSUGEL® CS VCaps plus COLORISTA® размера 2. В таблице 75 представлена информация по растворению непрозрачных капсул 5 мг и 5 мг в таблице 76 представлена информация о растворении для непрозрачных капсул COLORISTA® 5 мг с кросповидоном и без него. Дополнительная информация по растворению для белых капсул и капсул COLORISTA® представлена в таблицах 77 и 78 соответственно, и графически на фиг. 5.

Таблица 74. Информация о составе для капсул 5 мг без кросповидона.

Ингредиент	% вес/вес	Дозировка 5 мг мг/единица
Соединение В	5,00 (8,5) <sup>1</sup>	5,00 (8,5) <sup>1</sup>
Фумаровая кислота Emprove® Essential № по кат. 8.17073.1000NF, JPE	5,00	5,00
Безводная лактоза DT NF, Ph. Eur., JP, BP	74,50 (71,00) <sup>1</sup>	74,50 (71,00) <sup>1</sup>
Avicel®DG Сухое гранулирующее вспомогательное	15,00	15,00

вещество Avicel® (двухосновный фосфат кальция USP, Ph. Eur., JP, FCC; микрористаллическая целлюлоза NF, Ph. Eur., JP)		
Стеарат магния, Nuqual®, Vegetable Source, NF- GenAR®, BP, EP, FCC, JP Материал № 2257-06	0,50	0,50
Всего	100,00	100,00

<sup>1</sup>Представляет поправку на активность и содержание соли, применяемую к количествам партии

\*Расчет активности для IMG-7289 API Lot #IMG-7289-0-A-4RP

Активность (%) =  $(100 - KF - S) \times P / 100 \times MW$  отношение свободное основание/бис-соль

KF=содержание воды по Карлу Фишеру=1,82 (ссылка: C3344-67)

S=общее количество остаточных растворителей=0,4090 (получено из CofA для Lot # IMG-7289-0-A-4RP)

P=% чистоты=100,0% (получено из CofA для Lot # IMG-7289-0-A-4RP)

MW=(молекулярная масса свободного основания=519,63)/(молекулярная масса бис-соли=864,02)

Активность (%) =  $(100 - 1,82 - 0,4090) \times 100,0 / 100 \times 519,63 / 864,02 = 58,8004\%$

Расчет поправочного коэффициента

Поправочный коэффициент =  $100 / \text{активность} = 100 / 58,8004 = 1,70$

Таблица 75. Растворение белых непрозрачных капсул 5 мг. I.

Время, мин	15	30	45	60
№				
1	92,45	102,89	103,55	102,99
2	101,95	104,12	102,07	102,67
3	104,70	105,75	104,17	103,16
4	83,39	101,84	101,32	99,24
5	106,08	108,39	106,57	105,13
6	98,83	102,38	100,20	98,68
Среднее значение	97,9	104,23	102,98	101,98
%RSD	8,79	2,37	2,21	2,45

Таблица 76. Растворение капсул COLORISTA® 5 мг. I.

Кросповидон	Y	N
-------------	---	---

?								
Время, мин	15	30	45	60	15	30	45	60
№								
1	1,66	92,56	100,76	101,09	64	91	97	98
2	92,2	100,71	101,75	101,87	92	100	100	100
3	76,6	105,26	107,04	106,72	91	97	97	97
4	92,02	101,21	102,29	102	5	98	106	108
5	56,27	100,98	104,06	103,89	50	102	106	107
6	85,15	97,33	100,35	100,77	98	103	103	103
<b>Среднее значение</b>	67,32	99,68	102,71	102,72	67	98	101	102
<b>%RSD</b>	51,74	4,31	2,42	2,18	53,3	4,3	4,3	4,5

Таблица 77. Растворение белых капсул 5 мг. II.

Кроспovidон ?	Y						N					
	5	10	15	30	45	60	5	10	15	30	45	60
	<b>% высвобождения лекарственного средства</b>											
№												
1	41	98	106	106	107	106	0	24	82	105	104	105
2	0	0	79	100	101	101	0	59	87	99	100	102
3	6	60	101	106	106	106	0	55	97	103	101	101
4	0	47	92	102	105	107	0	82	102	104	104	104
5	0	80	98	106	109	110	0	83	100	104	103	104
6	0	89	100	105	107	108	0	76	93	101	102	103
<b>Среднее значение</b>	8	62	96	104	106	106	0	63	93	103	102	103
<b>Максимум</b>	41	98	106	106	109	110	0	83	102	105	104	105
<b>Минимум</b>	0	0	79	100	101	101	0	24	82	99	100	101
<b>%RSD</b>	208,6	57,4	9,8	2,4	2,4	2,5	0	35,8	8,2	2,2	1,5	1,5

Таблица 78. Растворение капсул COLORISTA® 5 мг. II.

Кроспovidон ?	Y						N					
	5	10	15	30	45	60	5	10	15	30	45	60
	<b>% высвобождения лекарственного средства</b>											
№												
1	0	20	96	105	106	106	0	0	53	99	100	100
2	0	2	84	104	106	106	0	0	1	94	100	100
3	0	0	15	99	107	108	0	60	90	108	108	108
4	0	35	97	106	107	107	0	10	40	101	101	105
5	0	0	1	97	106	106	0	0	56	99	99	105
6	0	0	58	104	107	107	0	10	82	108	108	108
<b>Среднее значение</b>	0	99	58	103	106	107	0	13	54	102	104	104
<b>Максимум</b>	0	35	97	106	107	108	0	60	90	108	108	108
<b>Минимум</b>	0	0	1	97	106	106	0	0	1	94	100	100
<b>%RSD</b>	0	157, 8	71,2	3,4	0,5	0,7	0	174, 9	59,3	5,4	3,5	3,3

Фармацевтические композиции, способы и применения, описанные в данном документе, будут лучше понятны со ссылкой на следующие иллюстративные варианты осуществления и примеры, которые включены в качестве иллюстрации, а не ограничения объема настоящего изобретения.

Известно, что вышеуказанное подробное описание и сопутствующие примеры являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничения объема настоящего изобретения, который определен исключительно прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники. Такие изменения и модификации, включая без ограничения те, которые относятся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезам, составам или способам, или любые комбинации таких изменений и модификаций применения настоящего изобретения могут быть сделаны без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

Все ссылки (патенты и не патенты), приведенные выше, включены посредством ссылки в данную заявку на патент. Обсуждение этих ссылок предназначено лишь для

того, чтобы обобщить утверждения, сделанные их авторами. Не утверждается, что какая-либо ссылка (или часть какой-либо ссылки) является соответствующим уровнем техники (или уровнем техники вообще). Заявитель оставляет за собой право оспаривать правильность и релевантность приведенных ссылок.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:  
N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропиламино)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксопентан-2-ил)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензамид (соединение **A**) или его фармацевтически приемлемую соль и  
по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из лимонной кислоты, фумаровой кислоты и винной кислоты.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль представлены фармацевтически приемлемой солью соединения **A**.
3. Фармацевтическая композиция по п. 2, где соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль представлены тозилатной солью соединения **A**.
4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль представлены дитозилатной солью соединения **A**.
5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль представлены соединением **A**.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 2 до приблизительно 10% вес/вес, измеренном в пересчете на форму свободного основания.
7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5% вес/вес, измеренном в пересчете на форму свободного основания.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 20 до приблизительно 30% вес/вес, измеренном в пересчете на форму свободного основания.
9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25% вес/вес, измеренном в пересчете на форму свободного основания.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где по меньшей мере один стабилизатор представляет собой лимонную кислоту.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где по меньшей мере один стабилизатор представляет собой фумаровую кислоту.
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где по меньшей мере один стабилизатор представляет собой винную кислоту.
13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, где по меньшей мере один стабилизатор присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 2 до приблизительно 10% вес/вес.
14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где по меньшей мере один

стабилизатор присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5% вес/вес.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, 8 или п. 9, где по меньшей мере один стабилизатор присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 20 до приблизительно 30% вес/вес.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, где по меньшей мере один стабилизатор присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25% вес/вес.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, где композиция содержит один или несколько наполнителей.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, где один или несколько наполнителей выбраны из силицифицированной микрокристаллической целлюлозы, (PROSOLV® SMCC HD 90), вспомогательного вещества для сухой грануляции AVICEL® (AVICEL® DG), маннита (PEARLITOL® 200), безводной лактозы и прежелатинизированного крахмала (STARCH®1500).

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, где наполнитель представляет собой безводную лактозу.

20. Фармацевтическая композиция по п. 18, где наполнитель представляет собой AVICEL® DG.

21. Фармацевтическая композиция по п. 18, где наполнитель представляет собой Starch 1500.

22. Фармацевтическая композиция по п. 18, где наполнитель представляет собой смесь безводной лактозы и AVICEL® DG.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 17-22, где наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве, составляющем от приблизительно 75 до приблизительно 90%.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 17-22, где наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве, составляющем от приблизительно 35 до приблизительно 50%.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, где композиция содержит один или несколько разрыхлителей.

26. Фармацевтическая композиция по п. 25, где один или несколько разрыхлителей выбраны из кроскармеллозы натрия (AC-DI-SOL®), кросповидона XL (Polyplasdone™ XL) и натрия крахмала гликолята (EXPLOTAB®).

27. Фармацевтическая композиция по п. 26, где один или несколько разрыхлителей представляют собой POLYPLASDONE™ XL (кросповидон).

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 25-27, где один или несколько разрыхлителей присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, составляющем от приблизительно 2 до приблизительно 10%.

29. Фармацевтическая композиция по п. 28, где один или несколько разрыхлителей присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, составляющем приблизительно 5%.

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, где композиция содержит одно или несколько смазывающих веществ.

31. Фармацевтическая композиция по п. 30, где одно или несколько смазывающих веществ выбраны из стеарата магния (HYQUAL®), натрия стеарила фумарата (PRUV®) и стеариновой кислоты (GENAR® квалификации «растительного происхождения», 50).

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, где одно или несколько смазывающих веществ представляют собой стеарат магния.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 30-32, где одно или несколько смазывающих веществ присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, составляющем от приблизительно 0,1 до приблизительно 1%.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, где одно или несколько смазывающих веществ присутствуют в фармацевтической композиции в количестве, составляющем приблизительно 0,5%.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-34, где композиция составлена с помощью прямого смешивания.

36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-34, где композиция составлена с помощью смешивания с влажной грануляцией.

37. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит:

Ингредиент	Дозировка 5 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	5,00
Фумаровая кислота	5,00
Безводная лактоза	69,50
Avicel DG	15,00
Кросповидон	5,00
Стеарат магния	0,50
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

38. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит:

Ингредиент	Дозировка 50 мг
	% вес/вес
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	25,00
Фумаровая кислота	25,00
Безводная лактоза	29,50

Avicel DG	15,00
Кросповидон	5,00
Стеарат магния	0,50
Всего	100,00

при этом для соединения А измерение выполнено в пересчете на форму свободного основания.

39. Фармацевтический препарат, содержащий состав по любому из пп. 1-38.

40. Фармацевтический препарат по п. 39, где фармацевтический препарат представляет собой таблетку.

41. Фармацевтический препарат по п. 39, где фармацевтический препарат представляет собой капсулу.

42. Фармацевтический препарат по п. 41, где капсула представляет собой капсулу COLORISTA®.

43. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью KDM1A, у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-38 или фармацевтического препарата по любому из пп. 39-42.

44. Способ по п. 43, где заболевание или нарушение, ассоциированное с активностью KDM1A, представляет собой рак.

45. Способ по п. 44, где рак выбран из саркомы Юинга, множественной миеломы, Т-клеточного лейкоза, опухоли Вильма, мелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака груди, рака головы/шеи, рака толстой кишки и рака яичника.

46. Способ по п. 43, где заболевание или нарушение, ассоциированное с активностью KDM1A, представляет собой миелопролиферативное новообразование.

47. Способ по п. 45, где миелопролиферативное новообразование выбрано из миелофиброза, истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, миелодиспластического синдрома (MDS), острого миелоцитарного лейкоза (AML) и хронического миелоцитарного лейкоза (CML).

48. Способ по п. 47, где миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз.

49. Способ по п. 48, где миелофиброз выбран из первичного миелофиброза (PMF) и миелофиброза после PV/ET (MF).

50. Способ по п. 49, где миелофиброз представляет собой миелофиброз после PV/ET (MF).

51. Способ по п. 43, где заболевание или нарушение, ассоциированное с активностью KDM1A, представляет собой воспалительное заболевание.

52. Способ по п. 51, где воспалительное заболевание выбрано из воспалительного

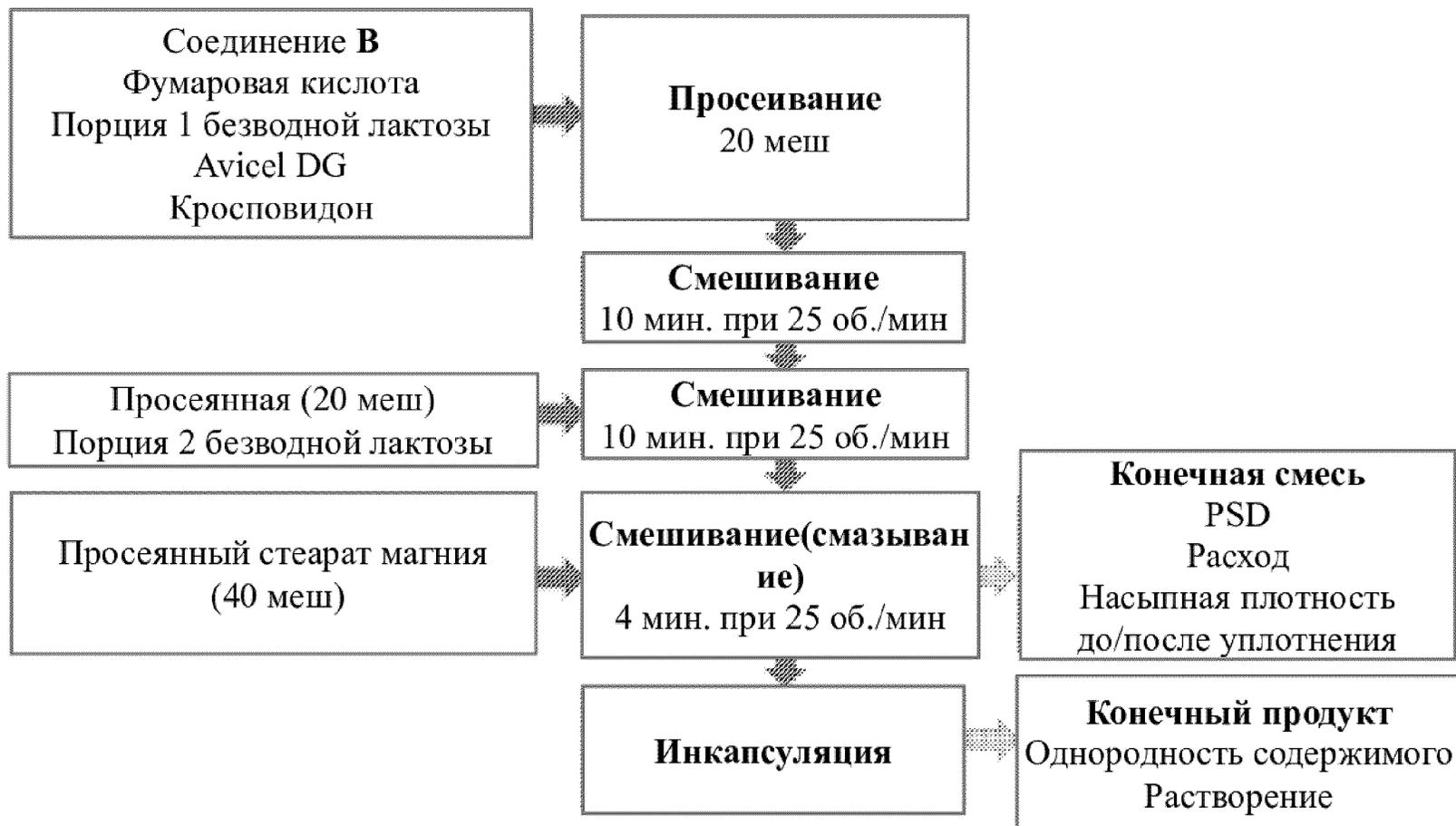
заболевания кишечника, ревматоидного артрита или системной красной волчанки.

53. Способ ингибирования KDM1A, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-38 или фармацевтического препарата по любому из пп. 39-42.

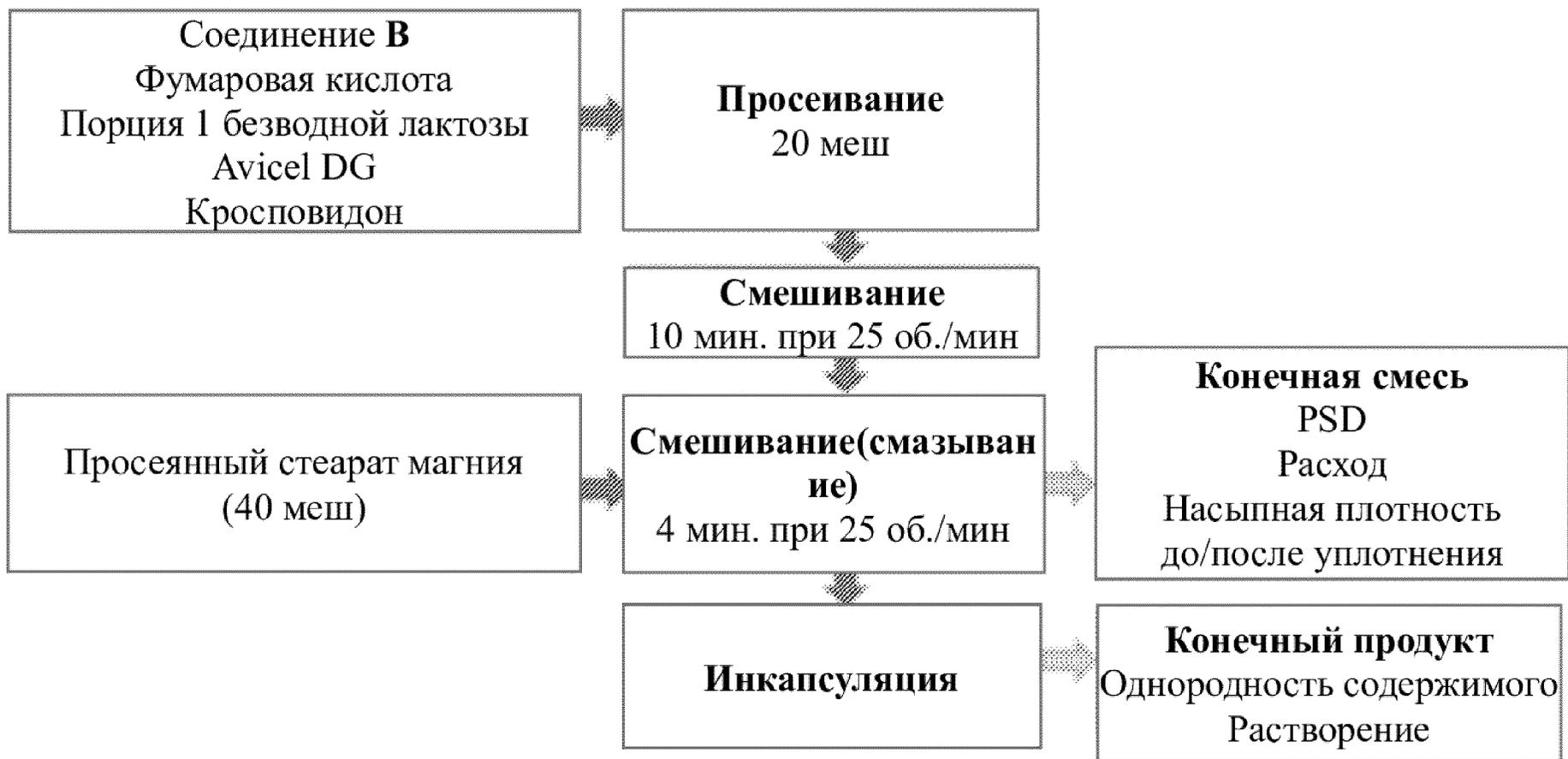
54. Способ подавления пролиферации злокачественных миелоидных клеток у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-38 или фармацевтического препарата по любому из пп. 39-42.

55. Способ по п. 54, где злокачественные миелоидные клетки имеют мутации в еще одном гене, выбранном из группы, состоящей из Янус-киназы 2 (JAK2), онкогена вируса миелопролиферативного лейкоза (MPL) и кальретикулина (CALR).

По доверенности

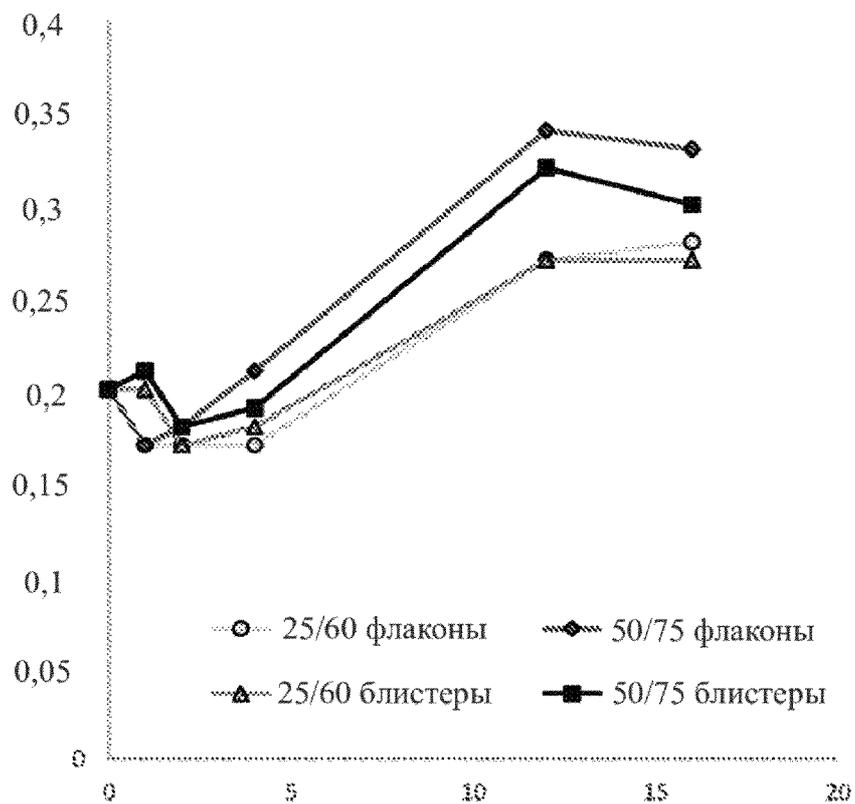
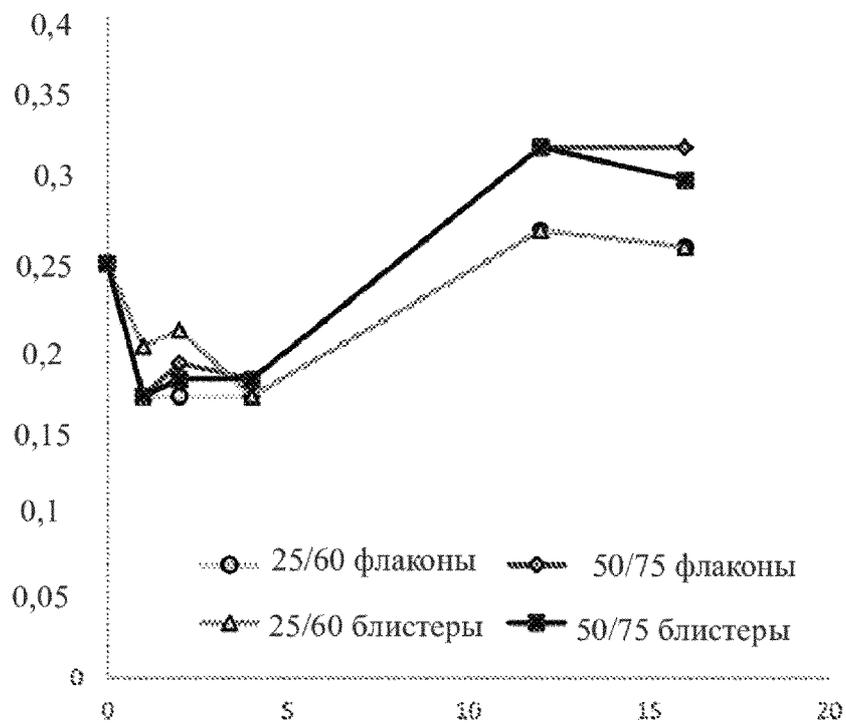


Фиг.1

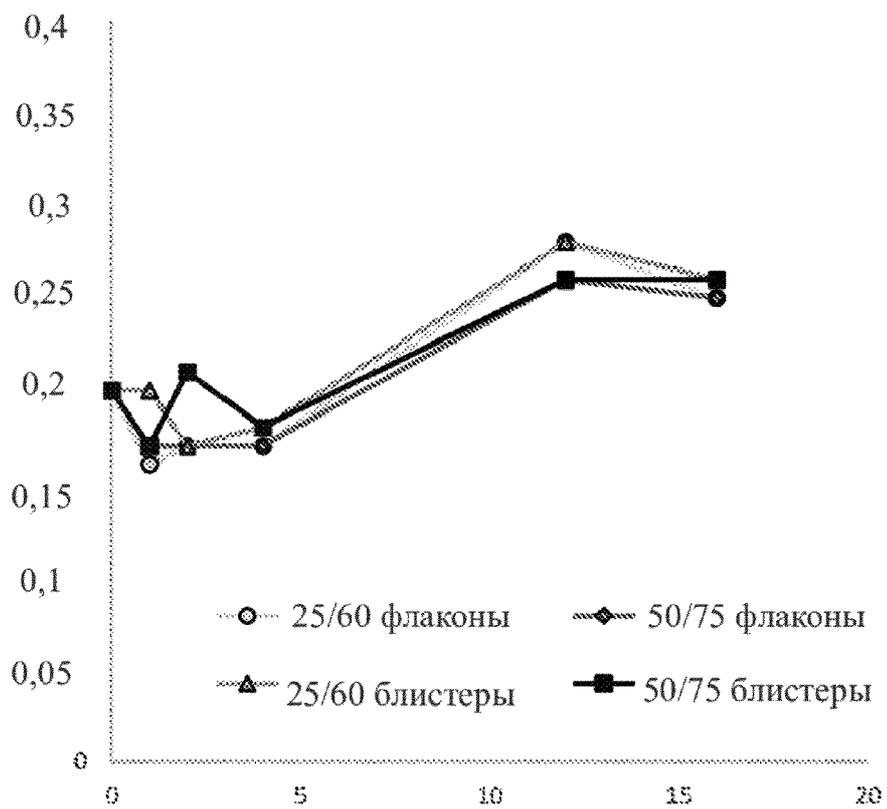
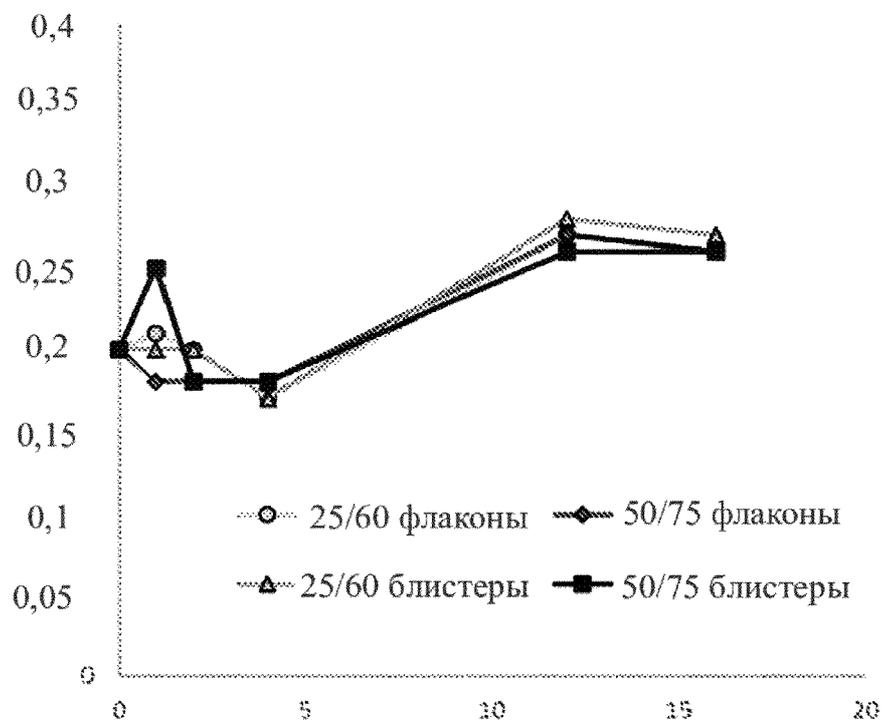


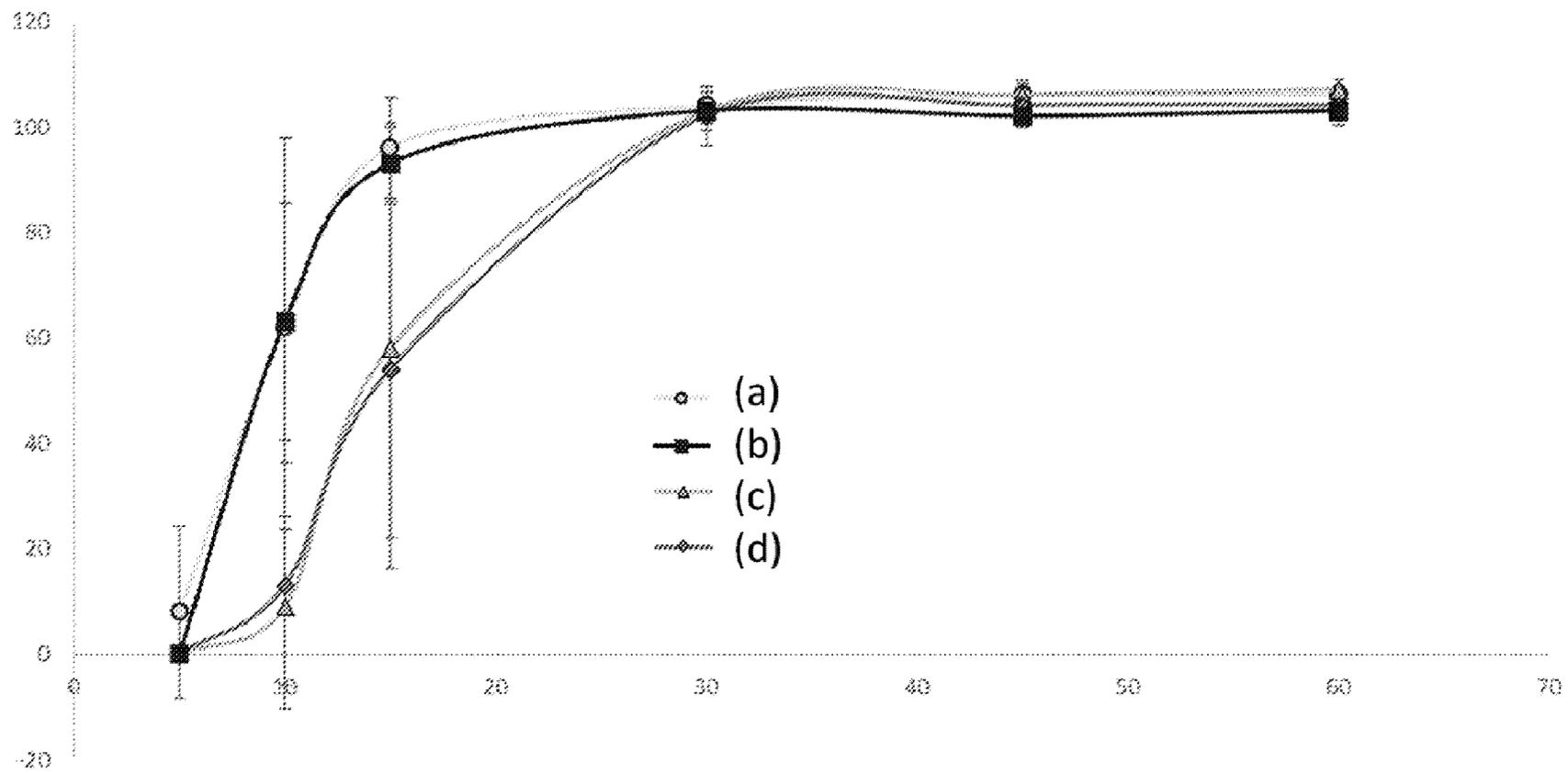
Фиг.2

Фиг.3

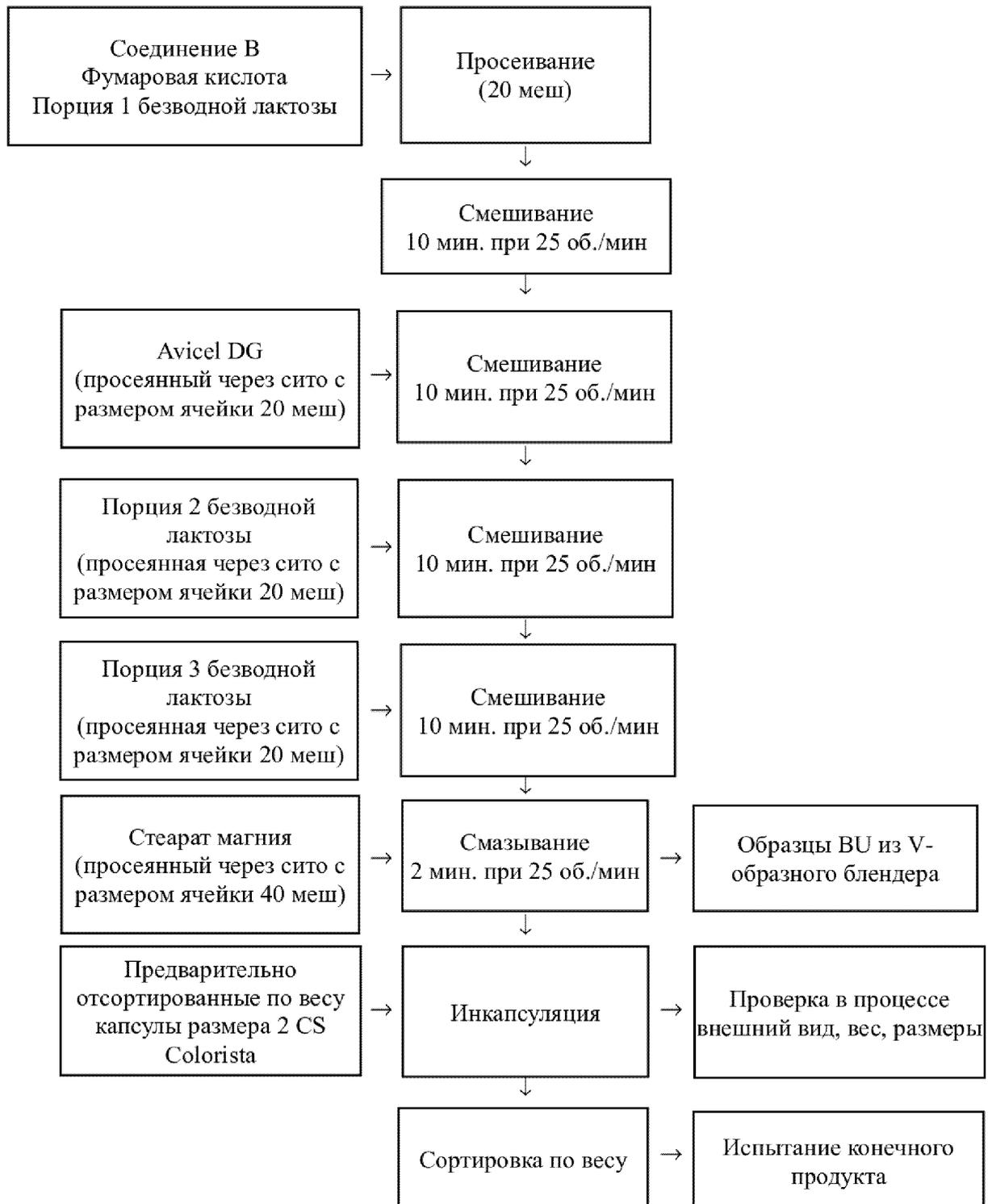


Фиг.4





Фиг.5



Фиг. 6