

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391669 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.04(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.12.06

(54) ПЕРОРАЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТЕНАПАНОРА

(31) 63/199,078

(72) Изобретатель:

(32) 2020.12.04

Гуннарссон Сесилия, Свенсон

(33) US

Магнус, Матик Ханна, Саломонссон

(86) PCT/US2021/062069

Джон, Карлссон Ева (SE)

(87) WO 2022/120287 2022.06.09

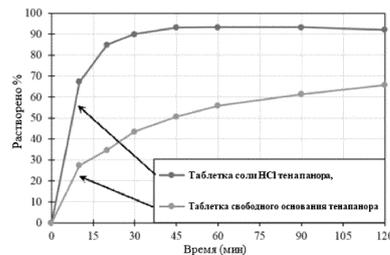
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

АРДЕЛИКС, ИНК. (US);
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(57) В настоящем изобретении предложен фармацевтический таблетированный состав тенапанора, который является химически стабильным и растворимым и содержит более чем около 6% мас./мас. аморфного тенапанора в его бис-НСI форме, подкисляющее вещество, антиоксидант, разрыхлитель, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, наполнитель и покрытие с немедленным высвобождением, причем общее содержание хлорида активного ингредиента составляет более чем 5,82%, а распределение частиц по диаметру D50 составляет от около 18 мкм до около 22 мкм.



A1

202391669

202391669

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578450EA/061

ПЕРОРАЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТЕНАПАНОРА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

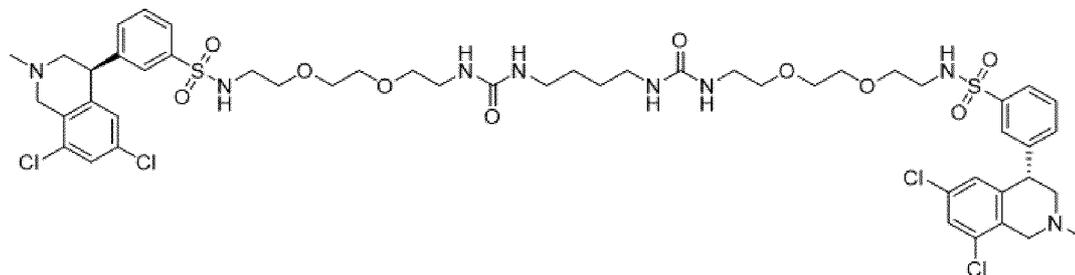
Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США номер 63/199078, поданной 04 декабря 2020 г. Полное содержание упомянутой выше заявки включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических композиций, в частности, к области составов таблеток и более конкретно к области составов таблеток с немедленным высвобождением.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Основной функцией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является поддержание водно-натриевого (Na^+) гомеостаза в кишечнике посредством механизмов секреции и абсорбции. Na^+ /водородный (H^+) антипортер, называемый натрий-водородным обменником 3 (NHE3), играет центральную роль в процессе поглощения натрия. Тенапанор представляет собой ингибитор NHE3, который действует местно в ЖКТ с минимальной системной биодоступностью, чтобы ингибировать абсорбцию натрия из просвета.



Тенапанор

Снижение поглощения натрия увеличивает объем жидкости в ЖКТ, что приводит к более мягкой консистенции стула и усилению транзита по ЖКТ как у животных, так и у людей. Также было клинически показано, что в форме своей бис- HCl соли тенапанор уменьшает боль в животе у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором (Irritable Bowel Syndrome with Constipation - IBS-C). В животной модели IBS-подобной повышенной чувствительности толстой кишки тенапанор снижал висцеральную гипералгезию и нормализовал сенсорную нейронную возбудимость толстой кишки и токи переходного рецепторного потенциала ваниллоида 1 (TRPV1). TRPV1 является хорошо известным болевым рецептором, который отвечает на различные болевые стимулы. Тенапанор ослаблял повышение проницаемости эпителиальных монослоев толстой кишки человека для макромолекул, вызванное цитокинами или фекальными супернатантами человека. Благоприятный эффект тенапанора на боль в животе у пациентов с IBS-C может быть результатом его способности снижать проницаемость толстой кишки для макромолекул просвета, что может снижать чрезмерную возбудимость сенсорных

нейронов.

Также было клинически показано, что тенапанор снижает уровень фосфата в сыворотке у пациентов с гиперфосфатемией. Гиперфосфатемия представляет собой серьезное состояние, приводящее к аномально высокому уровню фосфора в крови (выше чем 5,5 мг/дл), которое часто является сопутствующим заболеванием при болезни почек - органа, отвечающего за выведение фосфора. Ингибирование NHE3 тенапанором приводит к конформационному изменению соединений эпителиальных клеток ЖКТ, что значительно снижает парацеллюлярное поглощение фосфата на основном пути поглощения фосфата. Сообщалось о трех успешных исследованиях фазы 3, демонстрирующих способность тенапанора снижать уровень фосфата в качестве монотерапии и как часть механизма двойного подхода с фосфат-связывающими веществами.

Несмотря на лечение фосфат-связывающими веществами (единственная одобренная терапия гиперфосфатемии), у приблизительно 70% пациентов с ХБП на диализе сохраняются повышенные уровни фосфора в любой момент времени (Spherix Global Insights: RealWorld Dynamix, Dialysis 2018). Было показано, что уровни фосфора выше чем 5,5 мг/дл являются независимым фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов, которым требуется диализ (Block 2004), а международно признанные руководства по лечению рекомендуют снижать повышенные уровни фосфата до нормального диапазона (< 4,6 мг/дл).

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1. Растворение таблеток по 15 мг HCl тенапанора и таблеток свободного основания тенапанора в среде FeSSIF pH 5,0. Метод растворения: USP аппарат II (лопасть), 75 об./мин., 900 мл среды при 37°C

Фиг. 2. Растворение капсулы I, чистый порошок HCl тенапанора в ГПМЦ-капсулах (Vcaps® от Capsugel®) в среде FaSSIF pH 6,5, среде FeSSIF pH 5 и в 0,1N HCl. Метод растворения: USP аппарат II (лопасть), 75 об./мин., 900 мл среды при 37°C

Фиг. 3. Сравнение растворения капсулы I (чистый) и капсулы II (смешанная со вспомогательным веществом HCl тенапанора) в V-капсулах в среде FeSSIF pH 5.

Фиг. 4. Растворение таблеток прототипа II в среде FeSSIF pH 6,5, среде FeSSIF pH 5 и в 0,1N HCl с 14 мг HCl тенапанора (Фиг. 4а); 14 мг свободного основания тенапанора (Фиг. 4б) и 50 мг HCl тенапанора (Фиг. 4с) в 0,1N HCl. Количество HCl тенапанора выражено в эквивалентах основания.

Фиг. 5. Сравнение растворения свободного основания тенапанора и HCl тенапанора в таблетках прототипа II и прототипа III по 15 мг в FeSSIF pH 5,0.

Фиг. 6. Сравнение растворения высокого (60 мг) и низкого (5 мг) содержания свободного основания тенапанора и HCl тенапанора в таблетках прототипа II и прототипа III в среде FeSSGF при pH 5,0.

Фиг. 7. Утрата характеристик растворения в 0,1 N HCl таблетки прототипа Ib в течение 6 месяцев хранения при 25°C/относительной влажности 60% и при

40°C/относительной влажности 75%.

Фиг. 8. Сравнение количества примесей в динамике при 2-8°C, 25°C/относительной влажности 60% и 40°C/относительной влажности 75% для содержания тенапанора 45 мг (Фиг. 8a) и 1 мг (Фиг. 8b) в таблетках прототипа II.

Фиг. 9. Сравнение количества примесей в таблетках прототипа III тенапанора по 5 мг с покрытием и без покрытия, которые хранятся в течение некоторого периода времени при 40°C/относительной влажности 75% с осушителем и с абсорбентом кислорода (PharmaKeep®).

Фиг. 10. Процент изменения общего количества примесей через один месяц открытого хранения при 40°C/относительной влажности 30% по сравнению с содержанием хлорида для таблеток прототипа III с 6%-ным и 10%-ным содержанием HCl тенапанора. Каждая таблетка содержала 1% винной кислоты и 0,02% пропилгаллата.

Фиг. 11. Термогравиметрический анализ высушенной распылением дисперсии HCl тенапанора при t(0) (панель A) и через пять дней при температуре и влажности окружающей среды (панель B). Отсутствие значительных отличий в следах указало, что высушенная распылением дисперсия HCl тенапанора находится в равновесии с водой.

Фиг. 12. Блок-схема этапов образования и таблетирования тенапанора.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения:

«% мас./мас.» означает долю конкретного компонента состава, или если указано, долю компонента лекарственного вещества (АФИ).

Термин «около» в контексте количества конкретного компонента состава означает плюс или минус 5% от значения, к которому он относится. Например, около 1% означает от 0,95% до 1,05%.

CSD означает коллоидный диоксид кремния.

Лекарственное вещество означает активный фармацевтический ингредиент, тенапанор, также называемый АФИ или активным фармацевтическим ингредиентом.

FeSSGF означает среду имитации желудочного сока в сытом состоянии, которая имитирует желудочный сок после приема пищи FDA с высоким содержанием жиров и совместима с устройством USP.

FaSSIF означает среду имитации кишечного сока натошак, которая имитирует кишечный сок в состоянии натошак и совместима с устройством USP.

FeSSIF означает среду имитации кишечного сока в сытом состоянии, которая имитирует кишечный сок после приема пищи и совместима с устройством USP.

FS означает пирогенный диоксид кремния, например, Cab-O-Sil®.

L-HPC означает низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и также называется гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ), которая является разрыхлителем или веществом для улучшения распадаемости, способствующим растворению.

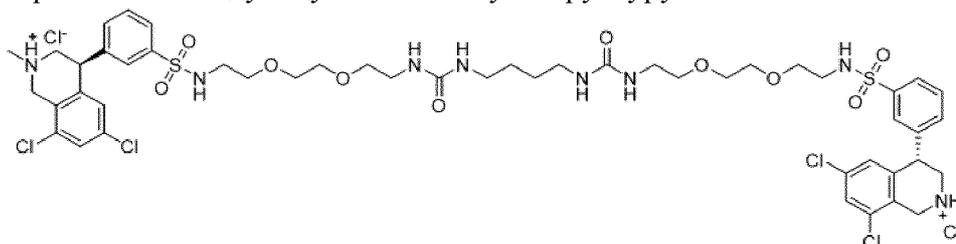
MCC означает микрокристаллическую целлюлозу, например, Avicel®.

PVP означает гомополимер, сшитый с N-винил-2-пирролидоном, например,

Polyplasdone XL[®].

SSF означает стеарилфумарат натрия (например, Pruv[®]).

Тенапанор означает соединение свободного основания 1-[2-[2-[2-[[3-[(4S)-6,8-дихлор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-4-ил]фенил]сульфониламино]этокси]этокси]этил]-3-[4-[2-[2-[2-[[3-[(4S)-6,8-дихлор-2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-4-ил]фенил]сульфониламино]этокси]этокси]этилкарбамоиламино]бутил]мочевину. Форма бис-НСl соли (дисоли НCl) тенапанора также взаимозаменяемо называется гидрохлорид тенапанора или НCl тенапанора и имеет следующую химическую структуру:



НСl тенапанора

Фармакодинамическое (ФД) исследование (одноцентровое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное открытое исследование фазы I), в котором оценивали фармакодинамику различных составов тенапанора у здоровых добровольцев, принимающих омепразол, было проведено с целью сравнения разницы ФД эффекта свободного основания и гидрохлоридной соли тенапанора в эквивалентных таблетках. Поскольку тенапанор является местнодействующим нацеленным на кишечник ингибитором NHE3, ожидалось, что он будет влиять на абсорбцию натрия, что привело к повышению уровней натрия, выводимого через кал, в отличие от мочи. Таблетки аморфной соли (15 мг, эквивалент 14 мг свободного основания) и кристаллическое свободное основание (14 мг) непосредственно сравнивали в ходе разработки состава, используя уровни натрия в кале и моче в качестве ФД маркеров у здоровых добровольцев, которые также принимали омепразол в качестве ингибитора протонного насоса. Эти два состава таблеток продемонстрировали разные профили растворения при pH 5,0 (Фиг. 1). Более высокая растворимость аморфной соли НCl привела к более высокой степени растворения при pH 5,0 по сравнению с кристаллическим свободным основанием. Также было показано, что растворение таблеток свободного основания с более высокой дозировкой (60 мг) зависит от pH среды.

Растворение

Несколько прототипов капсул и таблеток были приготовлены и протестированы в отношении различных свойств, однако они были признаны неудовлетворительными, в частности, растворение и стабильность. Ниже представлены составы некоторых капсул и таблеток, а также максимальное растворение, наблюдаемое в 0,1N HCl, среде pH 5 FeSSIF и среде pH 6 FaSSIF. Таблетки с одним и тем же обозначением прототипа отличались по содержанию тенапанора и форме соли/свободного основания, однако содержали один и

тот же разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество с одинаковым % масс./масс., но отличались по % масс./масс. тенапанора и наполнителя, составляющего остаток таблетки.

Таблицы 1(a)-1(m). Компоненты прототипов капсул и таблеток, а также максимальный наблюдаемый процент растворения в растворе 0,1N HCl, среде pH 5 FeSSIF и среде pH 6,5 FaSSIF.

(a)

КАПСУЛ А I (60 мг)	функция	% масс./ масс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
HCl тенапанора	активное вещество	100	~35	~0	~10
-	разрыхлитель	0			
-	вещество, способствующее скольжению	0			
-	смазывающее вещество	0			
-	наполнитель	0			

(b)

КАПСУЛ А II (5 мг)	функция	% масс./ма сс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
HCl тенапанора	активное вещество	1,5			
-	разрыхлитель	0			
FS	вещество, способствующее скольжению	3,0			
стеаринова я кислота	смазывающее вещество	3,0			
маннит	наполнитель	92,4			

(c)

КАПСУЛ А II (60 мг)	функция	% масс./ма сс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
HCl тенапанора	активное вещество	21,5		~85	
-	разрыхлитель	0			
FS	вещество, способствующее скольжению	3,0			
стеаринова я кислота	смазывающее вещество	3,0			
маннит	наполнитель	72,5			

(d)

ПРОТОТ ИП I (50 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
HCl тенапанора	активное вещество	25,0	~95		
PVP	разрыхлитель	5,0			
FS	вещество, способствующее скольжению	1,0			
SSF	смазывающее вещество	2,0			
MCC/CSD*	наполнитель/вещес тво, способствующее скольжению	67,0			

(e)

ПРОТОТ ИП II-CO (14 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
тенапанор (свободное основание)	активное вещество	5,8	~100	~65	~5
PVP	разрыхлитель	5,0			
пирогенны й диоксид кремния	вещество, способствующее скольжению	1,0			
стеарат магния	смазывающее вещество	2,0			
MCC/CSD*	наполнитель/вещес тво, способствующее скольжению	86,2			

(f)

ПРОТОТ ИП II-HCl (14 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
HCl тенапанора	активное вещество	6,4	~95	~90	~45
PVP	разрыхлитель	5,0			
пирогенны й диоксид кремния	вещество, способствующее скольжению	1,0			
стеарат магния	смазывающее вещество	2,0			
MCC/CSD*	наполнитель/вещес тво,	85,6			

	способствующее скольжению				
--	------------------------------	--	--	--	--

(г)

ПРОТОТ ИП II - HCl (45 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
HCl тенапанора	активное вещество	24,1	~95		
PVP	разрыхлитель	5,0			
пирогенны й диоксид кремния	вещество, способствующее скольжению	1,0			
стеарат магния	смазывающее вещество	2,0			
MCC/CSD*	наполнитель/вещес тво, способствующее скольжению	67,9			

(ч)

ПРОТОТ ИП III CO (5 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
CO тенапанора	активное вещество	5		~50***	
L-HPC	разрыхлитель	15			
FS	вещество, способствующее скольжению	1,0			
стеаринова я кислота	смазывающее вещество	5,0			

МСС/манн ИТ**	наполнитель	74			
------------------	-------------	----	--	--	--

(i)

ПРОТОТ ИП III НСI (5 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворен ия 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворен ия pH 6,5
НСI тенапанора	активное вещество	5		~95***	
L-НРС	разрыхлитель	15			
FS	вещество, способствующее скольжению	1,0			
стеаринова я кислота	смазывающее вещество	5,0			
МСС/манн ИТ**	наполнитель	74			

(j)

ПРОТОТ ИП III НСI (15 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворения 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворения pH 6,5	
НСI тенапанора	активное вещество			~95		
L-НРС	разрыхлитель					15
FS	вещество, способствую щее скольжению					1,0
стеаринова я кислота	смазывающее вещество					5,0
МСС/манн ИТ**	наполнитель					

(k)

ПРОТОТ ИП Ш СО (15 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворения 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворения pH 6,5
НСІ тенапанора	активное вещество				
L-НРС	разрыхлитель	15			
FS	вещество, способствую щее скольжению	1,0		~40	
стеаринова я кислота	смазывающее вещество	5,0			
МСС/манн ит**	наполнитель				

(l)

ПРОТОТ ИП Ш СО (60 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворения 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворения pH 6,5
СО тенапанора	активное вещество	22,2			
L-НРС	разрыхлитель	15			
FS	вещество, способствую щее скольжению	1,0	~95	~70	
стеаринова я кислота	смазывающее вещество	5,0			
МСС/манн ит**	наполнитель	56,8			

(m)

ПРОТОТ ИП III (60 мг) таблетка	функция	% масс./ма сс.	макс % растворения 0,1N HCL	макс % растворен ия pH 5	макс % растворения pH 6,5
CO, HCl тенапанора	активное вещество	22,2		~15***	
L-НРС	разрыхлитель	15			
FS	вещество, способствующее скольжению	1,0			
стеаринова я кислота	смазывающее вещество	5,0			
МСС/манн ит**	наполнитель	56,8			

* совместно обработанные МСС и СSD, например, ProSolv[®] SMCC HP

** например, Pearlitol[®]

*** в FeSSGF (все остальные pH 5 в среде FeSSIF)

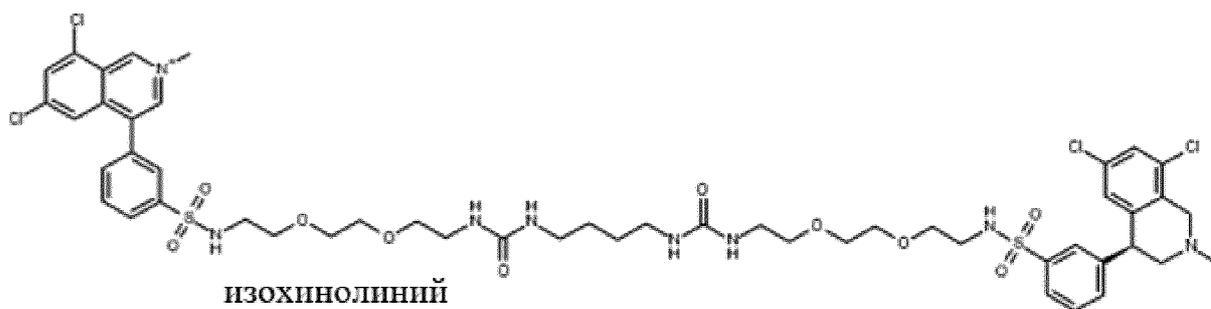
В ходе экспериментов по растворению составов капсул и таблеток из таблиц 1(a)-1(m) наблюдали следующее:

- Тенапанор требовал образования состава для достижения приемлемого растворения, как показано на Фиг. 2, где только около 40% чистого тенапанора растворялось через 120 минут при низком pH. При pH 5,0 капсулы с чистым тенапанором продемонстрировали незначительное растворение, тогда как тенапанор в идентичных капсулах, но в смеси с веществом, способствующим скольжению, смазывающим веществом и наполнителем (капсула II) продемонстрировал растворение около 85%.

- Тенапанор лучше растворялся при низком pH.

- Форма соли HCl тенапанора лучше растворялась при более высоком pH по сравнению со свободным основанием, как показано на Фиг. 1. Это было также продемонстрировано для таблеток прототипа II (Фиг. 4a по сравнению с Фиг. 4b) при высоком pH 5 и 6,5, а также для таблеток прототипа III (Фиг. 5).

- Высокое содержание тенапанора негативно влияло на растворение. Например, таблетки прототипа III по 60 мг с 22,2% масс./масс. продемонстрировали незначительное растворение в среде с pH 5, тогда как таблетки прототипа III по 5 мг с 5% масс./масс. продемонстрировали растворение около 40% для формы свободного основания и около



В ходе проведения данных исследований наблюдалось, что в присутствии емкости с осушителем, которая также содержала абсорбент кислорода, химическая стабильность сохранялась в течение двух месяцев при таких условиях, тогда как эти же таблетки в присутствии емкости с осушителем без абсорбента кислорода имели значительно более высокое содержание примесей продуктов разложения. См. Фиг. 9. Исходя из данных наблюдений, были изготовлены и протестированы таблетки прототипа III, содержащие антиоксидант. Также изучали влияние уровней хлорида на химическую стабильность таблеток тенапанора. В таблицах 2 и 3 показан процент изменения количества органических примесей, обозначенных как тенап-В, тенап-Д, тенап-N-оксид и изохинолиний, через один месяц и 2,5 месяца открытого хранения при повышенной температуре и относительной влажности.

Таблица 2. Процент изменения количества примесей через 1 месяц открытого хранения при 40°C/относительной влажности 30% составов прототипа III

таблетка ID	% масс./масс.				Всего примесей	тенап- В	тенап- Д	изохин	тенап- N- оксид
	Cl	PG	TA	DL					
N1	5,6	0	0	6	1,59	0,08	0,04	0,43	0,41
N2	6,4	0	0	10	-0,02	0,00	0,00	0,01	0,00
N3	5,6	0,2	0	10	0,35	0,00	0,09	0,18	0,25
N4	6,4	0,2	0	6	-0,05	0,00	0,03	0,03	0,00
N5	5,6	0	1	10	0,51	0,00	0,03	0,11	0,17
N6	6,4	0	1	6	0,03	0,00	0,00	0,03	0,00
N7	5,6	0,2	1	6	0,54	0,00	0,13	0,22	0,25
N8	6,4	0,2	1	10	-0,10	0,00	-0,02	0,00	0,00
N9	6,2	0,2	1	6	0,10	0,00	0,08	0,05	0,07
N10	6,2	0,2	1	6	-0,04	0,00	0,06	0,05	0,01
N12	6,2	0,2	1	6	-0,03	0,00	0,04	0,02	0,02
N13	5,6	0,05	1	6	0,50	0,00	0,07	0,20	0,23
N14	5,6	0,4	1	6	0,55	0,00	0,19	0,19	0,32
N15	5,6	0,05	0	10	0,71	0,00	0,06	0,18	0,24

N16	5,6	0,4	0	10	0,44	0,00	0,14	0,15	0,31
N17	5,6	0,05	1	10	0,22	0,00	0,04	0,11	0,16
N18	5,6	0,4	1	10	0,34	0,00	0,12	0,11	0,20
N20	5,6	0	1	6	2,20	0,13	0,12	0,38	0,27
N21	6,4	0,2	1	6	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00
N22	5,6	0,2	1	10	0,59	0,06	0,15	0,14	0,13
N23	6,2	0,2	1	10	-0,06	0,06	0,02	0,02	-0,06
N24	5,6	0	0	10	2,17	0,11	0,08	0,34	0,35
N25	6,4	0,4	0	6	0,24	0,04	0,12	0,05	0,00
N26	6,4	0,05	0	10	-0,08	0,02	-0,02	0,02	0,00
N27	6,4	0,4	0	10	0,05	0,08	-0,02	0,01	0,05
N28	5,6	0	0	10	2,23	0,15	0,08	0,36	0,38

Таблица 3: Процент изменения количества примесей через 2,5 месяца открытого хранения при 40°C/относительной влажности 30% составов прототипа III

таблетка ID	% масс./масс.				Всего примесей	тенап- В	тенап- D	изохин	тенап- N- оксид
	CI	PG	TA	DL					
N1	5,6	0	0	6	3,91	0,20	0,07	0,85	0,94
N2	6,4	0	0	10	0,07	0,00	0,00	0,01	0,06
N3	5,6	0,2	0	10	1,80	0,06	0,14	0,54	0,72
N4	6,4	0,2	0	6	0,25	0,00	0,06	0,07	0,07
N5	5,6	0	1	10	1,82	0,11	0,04	0,26	0,40
N6	6,4	0	1	6	0,17	0,05	0,00	0,04	0,06
N7	5,6	0,2	1	6	1,90	0,00	0,21	0,55	0,68
N8	6,4	0,2	1	10	0,06	0,05	-0,02	0,01	0,08
N9	6,2	0,2	1	6	0,68	0,00	0,15	0,14	0,14
N10	6,2	0,2	1	6	0,62	0,00	0,14	0,14	0,08
N12	6,2	0,2	1	6	0,56	0,00	0,12	0,12	0,07
N20	5,6	0	1	6	3,65	0,23	0,18	0,60	0,51
N21	6,4	0,2	1	6	0,25	0,03	0,12	0,03	0,06
N22	5,6	0,2	1	10	1,66	0,06	0,34	0,37	0,41
N24	5,6	0	0	10	3,47	0,20	0,13	0,55	0,67
N25	6,4	0,4	0	6	1,14	0,06	0,31	0,12	0,08
N26	6,4	0,05	0	10	-0,02	0,02	-0,02	0,01	0,06

N27	6,4	0,4	0	10	0,17	0,07	0,04	0,00	0,05
N28	5,6	0	0	10	3,68	0,20	0,13	0,54	0,68

Cl - содержание хлорида в аморфном твердом лекарственном веществе тенапанора после сушки распылением.

PG и TA - содержание пропилгаллата и винной кислоты во всем составе
 содержание лекарственного вещества (drug loading - DL) - содержание HCl тенапанора (эквивалент свободного основания) во всем составе
 тенап-В - продукт разложения тенап-Д - продукт разложения
 изохинолиний - продукт разложения изохинолиний тенап-N-оксид - продукт разложения

Эффект антиоксиданта

При более низком содержании лекарственного вещества (6% масс./масс.) и более низком содержании хлорида лекарственного вещества (5,6% масс./масс.) присутствие антиоксиданта улучшало стабильность, однако не оказывало дополнительного стабилизирующего эффекта при более высоком содержании лекарственного вещества (10% масс./масс.). Например, таблетки N3 с 0,2% пропилгаллата и низким содержанием лекарственного вещества продемонстрировали увеличение количества примесей на 0,35% через 1 месяц по сравнению с увеличением количества на 2,23% в таблетках N28, не содержащих антиоксидант, но в остальном аналогичных. Однако при содержании лекарственного вещества 10% масс./масс. таблетки N26 и N27, содержащие 0,05% и 0,4% пропилгаллата, не были лучше, чем таблетки N2 без пропилгаллата.

Эффект дополнительного подкисляющего вещества

Было обнаружено, что добавление подкисляющего вещества улучшает химическую стабильность, когда содержание хлорида лекарственного вещества было стехиометрическим. Например, таблетки N5 с 1% винной кислоты продемонстрировали увеличение количества на 0,51% и 2,23% через один и 2,5 месяца, соответственно, тогда как таблетки N28 без винной кислоты продемонстрировали более сильное увеличение количества примесей на 2,23% и 3,68%. Однако для таблеток на основе лекарственного вещества, имеющего сверхстехиометрическое содержание хлорида, добавление подкисляющего вещества не имело никакого эффекта на химическую стабильность. Например, таблетки N21 на основе лекарственного вещества, имеющего 6,5% масс./масс. содержание хлорида и 1% винной кислоты, имели такое же увеличение количества примесей через один месяц и 2,5 месяца, что и аналогичный таблетированный состав без винной кислоты.

Эффект содержания хлорида

Стехиометрическое содержание хлорида в лекарственном веществе тенапанора, т. е. соотношение 2:1 к тенапанору, составляет 5,82% масс./масс. Наблюдали, что содержание хлорида лекарственного вещества выше стехиометрического соотношения сокращало появление органических примесей с течением времени. В частности, содержание хлорида лекарственного вещества 6,4% продемонстрировало значительную

стабильность независимо от содержания лекарственного вещества, присутствия антиоксиданта или дополнительного подкисляющего вещества. Например, таблетки N2, имеющие такое же содержание лекарственного вещества (и не содержащие антиоксидант или дополнительное подкисляющее вещество), что и таблетки N28, но более высокое содержание хлорида лекарственного вещества, продемонстрировали отсутствие увеличения общего количества примесей через один месяц и увеличение всего на 0,07% через 2,5 месяца. С другой стороны, таблетки N28 с низким содержанием хлорида лекарственного вещества продемонстрировали увеличение количества на 2,23% и 3,68% через один и 2,5 месяца, соответственно. Аналогичный эффект наблюдали в присутствии антиоксиданта (таблетки N7 по сравнению с таблетками N21) или добавленного подкисляющего вещества (таблетки N6 по сравнению с таблетками N20).

Результаты, приведенные в таблицах 1-3, показывают, что оптимальный баланс свойств растворения и стабильности достигался для таблетированного состава, содержащего более чем около 6% масс./масс. HCl тенапанора с содержанием хлорида, превышающем стехиометрию 2:1. Стехиометрия 2:1 соответствует содержанию хлорида лекарственного вещества 5,82%. Соответственно, одним аспектом представления является фармацевтическая композиция, содержащая более чем около 6% масс./масс. бис-HCl тенапанора в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причем общее содержание хлорида указанного активного ингредиента составляет более чем 5,82%. В одном варианте осуществления содержание хлорида указанного лекарственного вещества составляет от около 6,0% до около 6,8% масс./масс. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,1%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,2%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,3%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,4%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,5%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,6%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,7%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,8%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет около 6,9%. В одном варианте осуществления содержание хлорида составляет 6,4%.

В другом аспекте изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий более чем около 6% масс./масс. бис-HCl соли тенапанора, причем общее количество HCl в составе в два раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,1-3 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,1 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,2 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,3 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте

осуществления общее количество HCl в составе в 2,4 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,5 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,6 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,7 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,8 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 2,9 раза превышает молярное соотношение к тенапанору. В одном варианте осуществления общее количество HCl в составе в 3 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.

В одном варианте осуществления фармацевтических составов по изобретению тенапанор находится в аморфной твердой форме. В другом варианте осуществления тенапанор представляет собой высушенную распылением дисперсию. тенапанор находится в твердой форме свободного основания. В другом варианте осуществления тенапанор находится в форме бисгидрохлоридной соли. В другом варианте осуществления тенапанор представляет собой аморфное твердое вещество в форме бисгидрохлоридной соли.

В другом варианте осуществления фармацевтических составов по изобретению тенапанор присутствует в количестве от около 6% до 10% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 6% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 7% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 8% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 9% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 10% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 11% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 12% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 13% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 14% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 15% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 20% масс./масс. В другом варианте осуществления тенапанор присутствует в количестве около 25% масс./масс.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы по изобретению дополнительно содержат подкисляющее вещество. В одном варианте осуществления подкисляющее вещество присутствует в количестве от около 0,5% масс./масс. до около 3% масс./масс. В одном варианте осуществления подкисляющее вещество представляет собой лимонную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, аскорбиновую кислоту, адипиновую кислоту, сорбиновую кислоту, глутаровую кислоту и

яблочную кислоту.

В одном варианте осуществления подкисляющее вещество представляет собой винную кислоту. В одном варианте осуществления винная кислота присутствует в количестве от около 0,5% масс./масс. до около 3% масс./масс. В одном варианте осуществления винная кислота присутствует в количестве около 1% масс./масс. В одном варианте осуществления винная кислота присутствует в количестве 1% масс./масс.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы по изобретению дополнительно содержат антиоксидант. В одном варианте осуществления антиоксидант выбран из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, стеарата кальция, безводной лимонной кислоты, моногидрата лимонной кислоты, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, метабисульфита натрия, пентагидрата тиосульфата натрия, витамина Е и 3,4-дигидроксibenзойной кислоты. В одном варианте осуществления антиоксидант представляет собой пропилгаллат. В одном варианте осуществления антиоксидант присутствует в количестве от около 0,01 до около 1,0% масс./масс. В одном варианте осуществления антиоксидант представляет собой пропилгаллат. В одном варианте осуществления пропилгаллат присутствует в количестве от около 0,1 до 0,5% масс./масс. В одном варианте осуществления пропилгаллат присутствует в количестве около 0,05% масс./масс. В одном варианте осуществления пропилгаллат присутствует в количестве около 0,2% масс./масс. В одном варианте осуществления пропилгаллат присутствует в количестве около 0,4% масс./масс. В одном варианте осуществления пропилгаллат присутствует в количестве 0,2% масс./масс.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы по изобретению дополнительно содержат разрыхлитель. В одном варианте осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из кросповидона, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, желатина, целлюлозы, производного целлюлозы и сахарозы. В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой производное целлюлозы. В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-НРС), альтернативно называемую гидроксипропилметилцеллюлозой. В одном варианте осуществления разрыхлитель присутствует в количестве от около 1% масс./масс. до около 20% масс./масс. В одном варианте осуществления разрыхлитель присутствует в количестве от около 5% масс./масс. до около 15% масс./масс. В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, присутствующую в количестве около 5% масс./масс. В одном варианте осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза присутствует в количестве около 5% масс./масс.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы по изобретению дополнительно содержат вещество, способствующее скольжению. В одном варианте осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой пирогенный диоксид кремния, альтернативно называемый коллоидным диоксидом кремния. В одном

варианте осуществления коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве от около 0,1% масс./масс. до около 0,5% масс./масс. В одном варианте осуществления коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве около 0,25% масс./масс. В одном варианте осуществления коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве около 0,26% масс./масс. В одном варианте осуществления коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве 0,25% масс./масс. В одном варианте осуществления коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве 0,26% масс./масс.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы по изобретению дополнительно содержат смазывающее вещество. В одном варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту. В одном варианте осуществления стеариновая кислота присутствует в количестве от около 1% масс./масс. до около 3% масс./масс. В одном варианте осуществления стеариновая кислота присутствует в количестве около 2% масс./масс.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы по изобретению дополнительно содержат наполнитель. В одном варианте осуществления наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В одном варианте осуществления микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве, которое составляет оставшуюся долю таблетки по отношению к остальным компонентам, включая тенапанор.

В другом варианте осуществления фармацевтических составов по изобретению лекарственное вещество тенапанор (АФИ или активный фармацевтический ингредиент) имеет распределение частиц по диаметру D50 от около 18 мкм до около 22 мкм. В одном варианте осуществления распределение частиц по диаметру D50 составляет от около 19 мкм до около 21 мкм. В одном варианте осуществления распределение частиц по диаметру D50 составляет около 19 мкм. В одном варианте осуществления распределение частиц по диаметру D50 составляет около 20 мкм. В одном варианте осуществления распределение частиц по диаметру D50 составляет около 21 мкм.

В другом варианте осуществления фармацевтический состав по изобретению находится в форме таблеток. В одном варианте осуществления таблетка содержит пленочное покрытие с немедленным высвобождением. В одном варианте осуществления пленочное покрытие с немедленным высвобождением содержит поливинилацетат.

В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 10 мг. В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 20 мг. В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 30 мг. В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 40 мг. В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 50 мг. В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 60 мг. В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 70 мг. В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 80 мг. В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 90 мг.

В одном варианте осуществления количество тенапанора в таблетке составляет около 100 мг.

В конкретном варианте осуществления фармацевтический состав по изобретению содержит 10% масс./масс. бис-НС1 аморфного тенапанора, 1,0% масс./масс. винной кислоты и 0,2% масс./масс. пропилгаллата. В другом варианте осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит 5,0% масс./масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы. В другом варианте осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит 0,26% масс./масс. коллоидного диоксида кремния. В другом варианте осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит 2,0% масс./масс. стеариновой кислоты. В другом варианте осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит 80,5% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтический состав содержит около 10 мг гидрохлорида тенапанора, около 0,2 мг пропилгаллата, около 1,0 мг винной кислоты, около 1,2 мг стеариновой кислоты, около 3,0 мг низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, около 0,26 мг коллоидного диоксида кремния и около 81 мг микрокристаллической целлюлозы.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтический состав содержит 10,64 мг гидрохлорида тенапанора, 0,20 мг пропилгаллата, 1,00 мг винной кислоты, 1,20 мг стеариновой кислоты, 3,00 мг низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, 0,26 мг коллоидного диоксида кремния и 80,96 мг микрокристаллической целлюлозы.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтический состав содержит около 20 мг гидрохлорида тенапанора, около 0,4 мг пропилгаллата, около 2,0 мг винной кислоты, около 2,4 мг стеариновой кислоты, около 6,0 мг низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, около 0,52 мг коллоидного диоксида кремния и около 162 мг микрокристаллической целлюлозы.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтический состав содержит 21,28 мг гидрохлорида тенапанора, 0,40 мг пропилгаллата, 2,00 мг винной кислоты, 2,40 мг стеариновой кислоты, 6,00 мг низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, 0,52 мг коллоидного диоксида кремния и 161,92 мг микрокристаллической целлюлозы.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтический состав содержит около 30 мг гидрохлорида тенапанора, около 0,6 мг пропилгаллата, около 3,0 мг винной кислоты, около 3,6 мг стеариновой кислоты, около 9,0 мг низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, около 0,78 мг коллоидного диоксида кремния и около 243 мг микрокристаллической целлюлозы.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтический состав содержит 31,92 мг гидрохлорида тенапанора, 0,60 мг пропилгаллата, 3,00 мг винной кислоты, 3,60 мг стеариновой кислоты, 9,00 мг низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, 0,78 мг коллоидного диоксида кремния и 242,88 мг микрокристаллической целлюлозы.

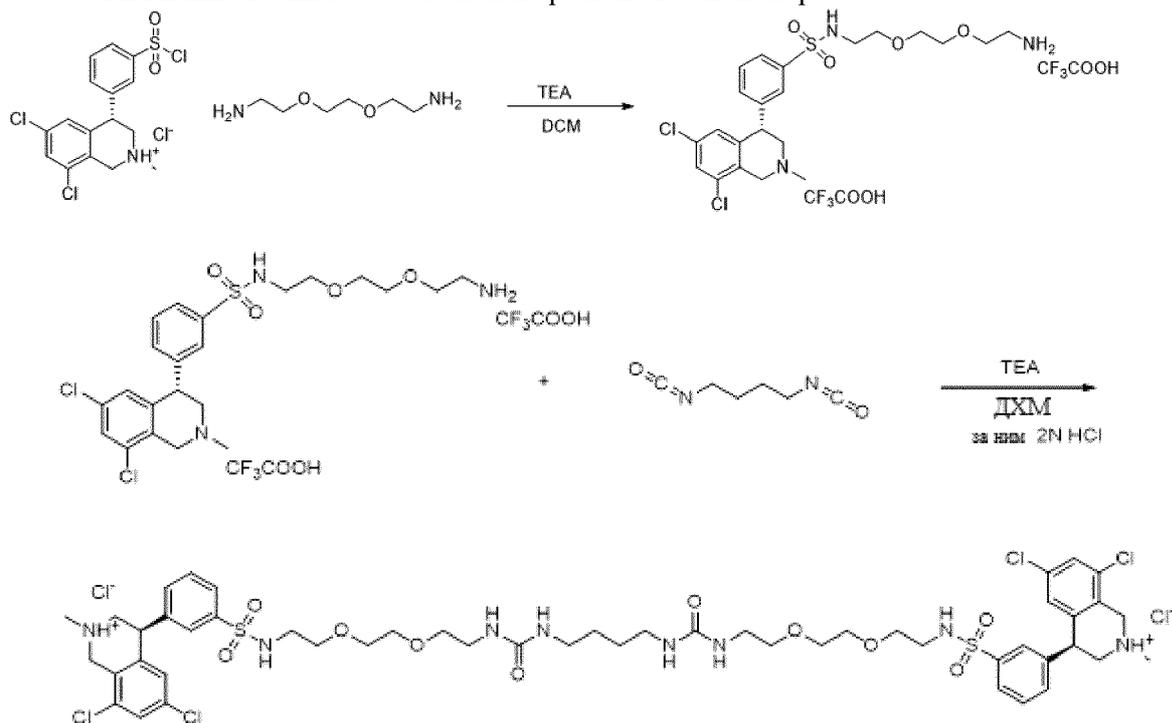
В другом конкретном варианте осуществления фармацевтический состав содержит около 50 мг гидрохлорида тенапанора, около 1,0 мг пропилгаллата, около 5,0 мг винной

кислоты, около 10,0 мг стеариновой кислоты, около 25 мг низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, около 1,3 мг коллоидного диоксида кремния и около 405 мг микрокристаллической целлюлозы.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтический состав содержит 53,2 мг гидрохлорида тенапанора, 1,0 мг пропилгаллата, 5,0 мг винной кислоты, 10,0 мг стеариновой кислоты, 25,0 мг низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, 1,3 мг коллоидного диоксида кремния и 404,8 мг микрокристаллической целлюлозы.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1 Синтез СО тенапанора и HCl тенапанора



К 2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этанамину (30,4 г, 205,41 ммоль, 8,01 экв.) в дихлорметане (1000 мл) добавляли триэтиламин (5,2 г, 51,49 ммоль, 2,01 экв.). После этого порциями добавляли (S)-3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензол-1-сульфонилхлорид гидрохлорид (10 г, 23,42 ммоль, 1,00 экв.; полученный из промежуточного соединения 244.1 и с помощью процедур, описанных в примере 1) при 10°C в течение 1 ч. Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Полученную смесь промывали 3×500 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, метанол/вода/ТФУ (4/100/0,0005) с повышением до 8/10/0,0005 за 30 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате получали 7,2 г (42%) промежуточного соединения (S или R)-N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-3-(6,8-дихлор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид бис(2,2,2-трифторацетат) в виде твердого вещества белого цвета.

К вышеупомянутому промежуточному соединению (500 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.) в

ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (138 мг, 1,37 ммоль, 1,99 экв.) с последующим добавлением 1,4-диизоцианатобутана (48 мг, 0,34 ммоль, 0,50 экв.) порциями. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем неочищенный продукт свободного основания тенапанора (500 мг) очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, метанол/вода=0,05/100 с повышением до 90/100 за 30 мин; детектор, УФ 254 нм.

К продукту свободного основания тенапанора добавляли 0,2 мл хлористоводородной кислоты (2 N) и раствор лиофилизировали с получением 246,7 мг (59%) аморфной бис-НСI тенапанора в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, ч./млн.): 7,92 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,83 (с, 2H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,60-7,55 (м, 4H), 6,81 (с, 2H), 4,87-4,83 (м, 4H), 4,54-4,50 (м, 2H), 3,94-3,91 (м, 2H), 3,69-3,49 (м, 18H), 3,39-3,32 (м, 4H), 3,21-3,15 (м, 10H), 3,08-3,05 (м, 4H), 1,57 (с, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 1145 (M-2НСI+1)+.

ПРИМЕР 2 Получение аморфной бис-НСI тенапанора путем сушки распылением свободного основания тенапанора

Неочищенное свободное основание тенапанора растворяют в растворе метанол/вода, затем добавляют затравочные кристаллы свободного основания тенапанора для индуцирования кристаллизации. Полученную суспензию охлаждают, а продукт собирают фильтрацией, промывают метанолом/водой, а затем сушат с получением свободного основания тенапанора в чистом виде. К перемешиваемой смеси кристаллического свободного основания тенапанора в чистом виде в метаноле добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту, пока рН не будет $\leq 0,6$. Раствор сушат распылением, оценивая размер частиц с помощью лазерной дифракции и корректируя параметры сушки распылением по необходимости, чтобы обеспечить распределение частиц по размеру $d(v,50) \leq 20$ мкм и $d(v,90)$: 20-40 мкм. Полученные порошки вторично сушат для достижения содержания метанола ≤ 3000 ч./млн. с получением гидрохлорида тенапанора.

ПРИМЕР 3 Эксперименты по растворению таблеток N1-N28

Растворение выполняли с помощью устройства для растворения USP 2 (лопасть) со скоростью 75 об./мин при 37°C. Используемая среда растворения (500 мл) представляла собой цитратный буфер рН4, ионная сила 0,1M. Образцы собирали в соответствующие моменты времени, а затем растворенное количество анализировали на системе градиентов обращенно-фазовой жидкостной хроматографии и количественно определяли по его УФ отклику при 210 нм относительно полностью охарактеризованного эталонного стандарта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая более чем около 6% масс./масс. бис-НСI тенапанора в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причем общее содержание хлорида указанного активного ингредиента составляет более чем 5,82%.
2. Фармацевтический состав по п. 1, в котором содержание хлорида составляет от около 6,0% до около 6,8% масс./масс.
3. Фармацевтический состав по п. 1, в котором содержание хлорида составляет около 6,2%.
4. Фармацевтический состав по п. 1, в котором содержание хлорида составляет около 6,4%.
5. Фармацевтический состав по п. 1, в котором содержание хлорида составляет 6,4%.
6. Фармацевтический состав, содержащий около 6% масс./масс. или более бис-НСI соли тенапанора, причем общее количество НСI в составе в два раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
7. Фармацевтический состав по п. 6, в котором общее количество НСI в составе в 2,1-3 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
8. Фармацевтический состав по п. 6, в котором общее количество НСI в составе в 2,3 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
9. Фармацевтический состав по п. 6, в котором общее количество НСI в составе в 2,4 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
10. Фармацевтический состав по п. 6, в котором общее количество НСI в составе в 2,5 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
11. Фармацевтический состав по п. 6, в котором общее количество НСI в составе в 2,6 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
12. Фармацевтический состав по п. 6, в котором общее количество НСI в составе в 2,7 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
13. Фармацевтический состав по п. 6, в котором общее количество НСI в составе в 2,8 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
14. Фармацевтический состав по п. 6, в котором общее количество НСI в составе в 2,9 раза превышает молярное соотношение к тенапанору.
15. Фармацевтический состав по п. 1 или 6, в котором тенапанор находится в аморфной форме.
16. Фармацевтический состав по п. 1 или 6, в котором тенапанор представляет собой высушенную распылением дисперсию.
17. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6 и 16, в котором тенапанор присутствует в количестве от около 6% до 10% масс./масс.
18. Фармацевтический состав по п. 17, в котором тенапанор находится по существу в форме свободного основания.
19. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6 и 16, в котором тенапанор

находится в форме бис-НСI.

20. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6 и 16, в котором тенапанор присутствует в количестве около 10% масс./масс.

21. Фармацевтический состав по п. 20, в котором тенапанор находится в форме бисгидрохлоридной соли.

22. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6, 16 и 20, дополнительно содержащий подкисляющее вещество.

23. Фармацевтический состав по п. 22, в котором подкисляющее вещество представляет собой лимонную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, аскорбиновую кислоту, адипиновую кислоту, сорбиновую кислоту, глутаровую кислоту или яблочную кислоту.

24. Фармацевтический состав по п. 22, в котором указанное подкисляющее вещество представляет собой винную кислоту.

25. Фармацевтический состав по п. 24, в котором винная кислота присутствует в количестве от около 0,5% масс./масс. до около 3% масс./масс.

26. Фармацевтический состав по п. 24, в котором винная кислота присутствует в количестве около 1% масс./масс.

27. Фармацевтический состав по п. 24, в котором винная кислота присутствует в количестве 1% масс./масс.

28. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6, 16, 21 и 26, дополнительно содержащий антиоксидант.

29. Фармацевтический состав по п. 28, в котором антиоксидант выбран из группы, состоящей из аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, стеарата кальция, безводной лимонной кислоты, моногидрата лимонной кислоты, цистеина, метабисульфита калия, пропилгаллата, метабисульфита натрия, пентагидрата тиосульфата натрия, витамина Е и 3,4-дигидроксибензойной кислоты.

30. Фармацевтический состав по п. 28, в котором антиоксидант представляет собой пропилгаллат.

31. Фармацевтический состав по п. 30, в котором пропилгаллат присутствует в количестве от около 0,1 до 0,2% масс./масс.

32. Фармацевтический состав по п. 30, в котором пропилгаллат присутствует в количестве около 0,2% масс./масс.

33. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6, 16, 21, 26 и 32, дополнительно содержащий разрыхлитель.

34. Фармацевтический состав по п. 33, в котором разрыхлитель представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

35. Фармацевтический состав по п. 34, в котором гидроксипропилметилцеллюлоза присутствует в количестве от около 5% масс./масс. до около 15% масс./масс.

36. Фармацевтический состав по п. 34, в котором гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве около 5% масс./масс.

37. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6, 16, 21, 26, 32 и 36, дополнительно содержащий смазывающее вещество.

38. Фармацевтический состав по п. 37, в котором указанное смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту.

39. Фармацевтический состав по п. 38, в котором стеариновая кислота присутствует в количестве от около 1% масс./масс. до около 3% масс./масс.

40. Фармацевтический состав по п. 38, в котором стеариновая кислота присутствует в количестве около 2% масс./масс.

41. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6, 16, 21, 26, 32, 36 и 40, дополнительно содержащий вещество, способствующее скольжению.

42. Фармацевтический состав по п. 41, в котором указанное вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

43. Фармацевтический состав по п. 42, в котором указанное вещество, способствующее скольжению, присутствует в количестве от около 0,1% масс./масс. до около 0,5% масс./масс.

44. Фармацевтический состав по п. 42, в котором указанное вещество, способствующее скольжению, присутствует в количестве около 0,25% масс./масс.

45. Фармацевтический состав по любому из пп. 1, 6, 16, 21, 26, 32, 36, 40 и 44, дополнительно содержащий наполнитель.

46. Фармацевтический состав по п. 45, в котором наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

47. Фармацевтический состав по п. 1, в котором тенапанор имеет распределение частиц по диаметру D50 от около 18 мкм до около 22 мкм.

48. Фармацевтический состав по п. 47, в котором распределение частиц по диаметру составляет от около 19 мкм до около 21 мкм.

49. Фармацевтический состав по п. 47, в котором распределение частиц по диаметру составляет около 19 мкм.

50. Фармацевтический состав по п. 47, в котором распределение частиц по диаметру составляет около 20 мкм.

51. Фармацевтический состав по п. 47, в котором распределение частиц по диаметру составляет около 21 мкм.

52. Фармацевтический состав по п. 1, который находится в форме таблетки.

53. Фармацевтический состав по п. 52, в котором таблетка имеет пленочное покрытие с немедленным высвобождением.

54. Фармацевтический состав по п. 53, в котором пленочное покрытие с немедленным высвобождением содержит поливинилацетат.

55. Фармацевтический состав по п. 1, в котором количество тенапанора составляет около 10 мг.

56. Фармацевтический состав по п. 1, в котором количество тенапанора составляет около 20 мг.

57. Фармацевтический состав по п. 1, в котором количество тенапанора составляет около 30 мг.

58. Фармацевтический состав по п. 1, в котором количество тенапанора составляет около 50 мг.

59. Фармацевтический состав по п. 1, содержащий около 6-10% масс./масс. аморфного тенапанора, около 1% масс./масс. винной кислоты и около 0,2% масс./масс. пропилгаллата.

60. Способ получения фармацевтического состава по п. 1, включающий:

- получение первой смеси путем смешивания тенапанора, пропилгаллата и винной кислоты с гидроксипропилцеллюлозой;

- размол указанной первой смеси для удаления комков; и

- получение второй смеси путем добавления стеариновой кислоты к указанной первой смеси во время или после стадии размола и необязательно перемешивание указанной второй смеси.

61. Способ по п. 60, дополнительно включающий прессование второй смеси в таблетки.

62. Способ по п. 61, в котором указанные таблетки содержат около 30 мг тенапанора.

63. Способ по п. 61, в котором указанные таблетки содержат около 50 мг тенапанора.

64. Способ по п. 60, дополнительно включающий уплотнение указанной второй смеси.

65. Способ по п. 64, в котором вторую смесь уплотняют вальцеванием.

66. Способ по п. 65, в котором уплотненную вторую смесь размалывают.

67. Способ по п. 66, в котором дополнительную стеариновую кислоту добавляют к перемолотой второй смеси с получением третьей смеси.

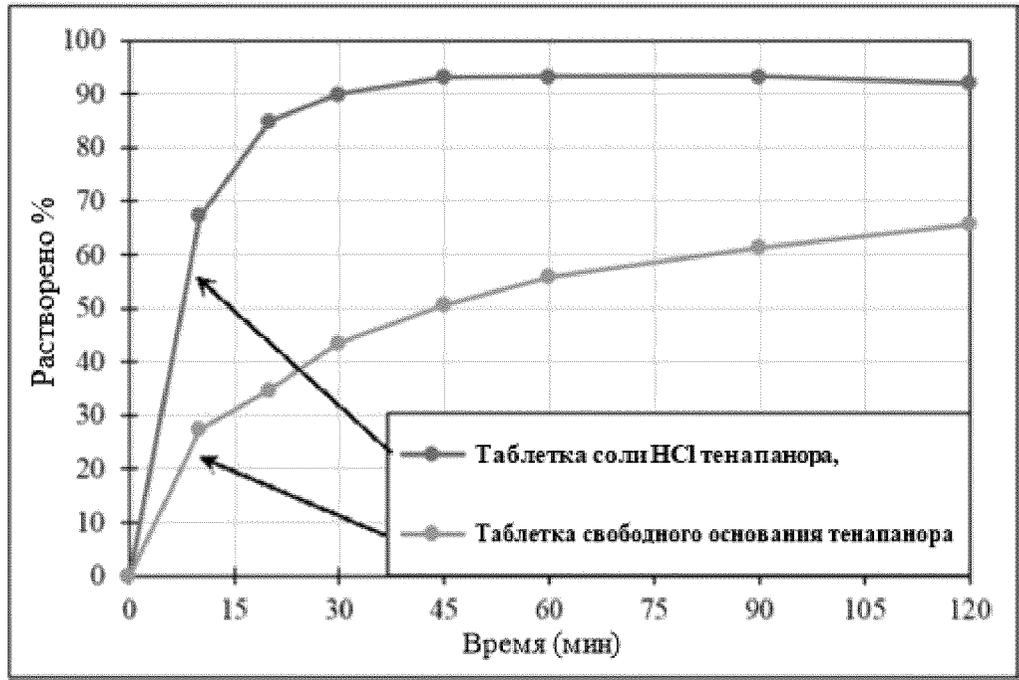
68. Способ по п. 67, дополнительно включающий прессование указанной третьей смеси в таблетки.

69. Способ по п. 60, в котором тенапанор сушат распылением.

70. Способ по п. 69, в котором тенапанор сушат распылением с использованием смеси растворителей воды и метанола.

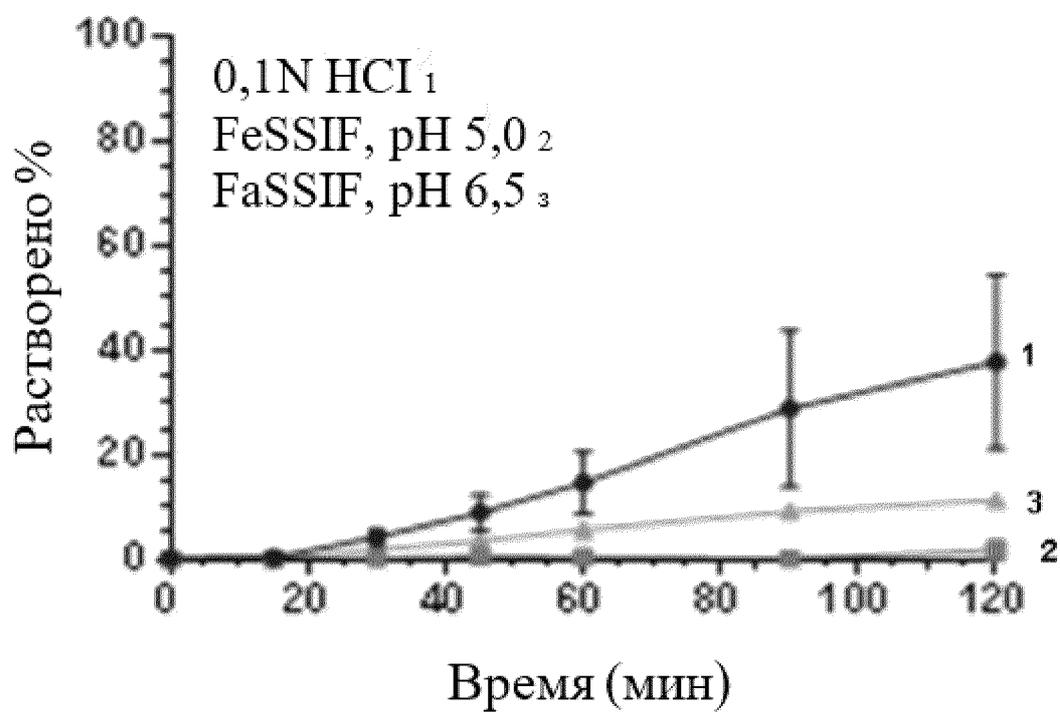
71. Способ по п. 60, в котором тенапанор представляет собой бис-НСI соль в аморфной форме.

По доверенности



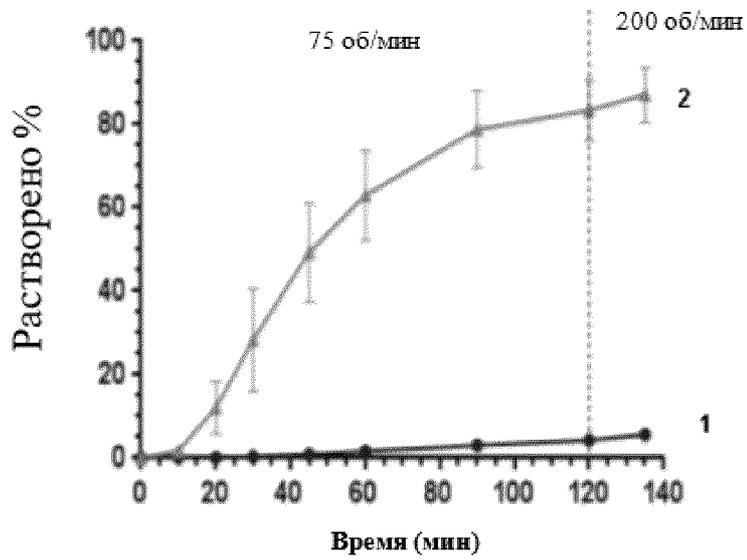
ФИГ. 1

Порошок в капсуле



ФИГ. 2

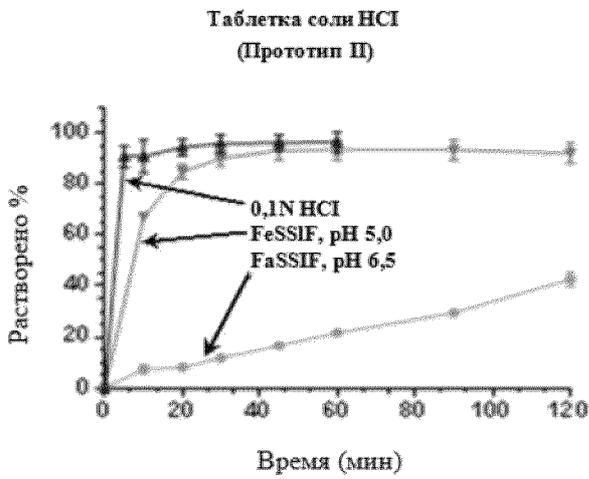
Сравнение растворения чистого лекарственного средства против лекарственного средства, смешанного со вспомогательным веществом в капсулах V сар в 900 мл FeSSIF, PH 5,0 (USP II) N=3



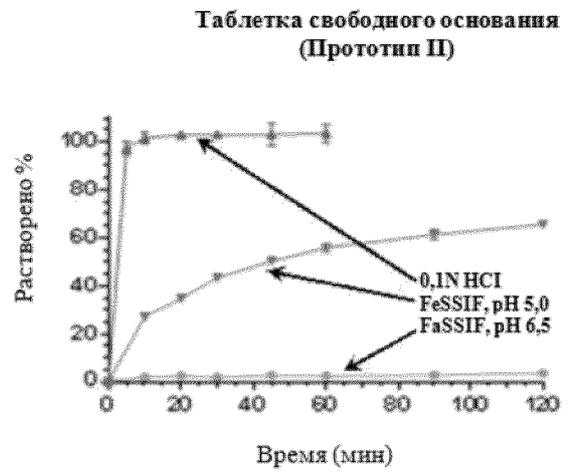
◆ 60 мг чистого тенапанора в капсулах V 1

◆ 60 мг тенапанора, смешанного со вспомогательным веществом, в капсулах V 2

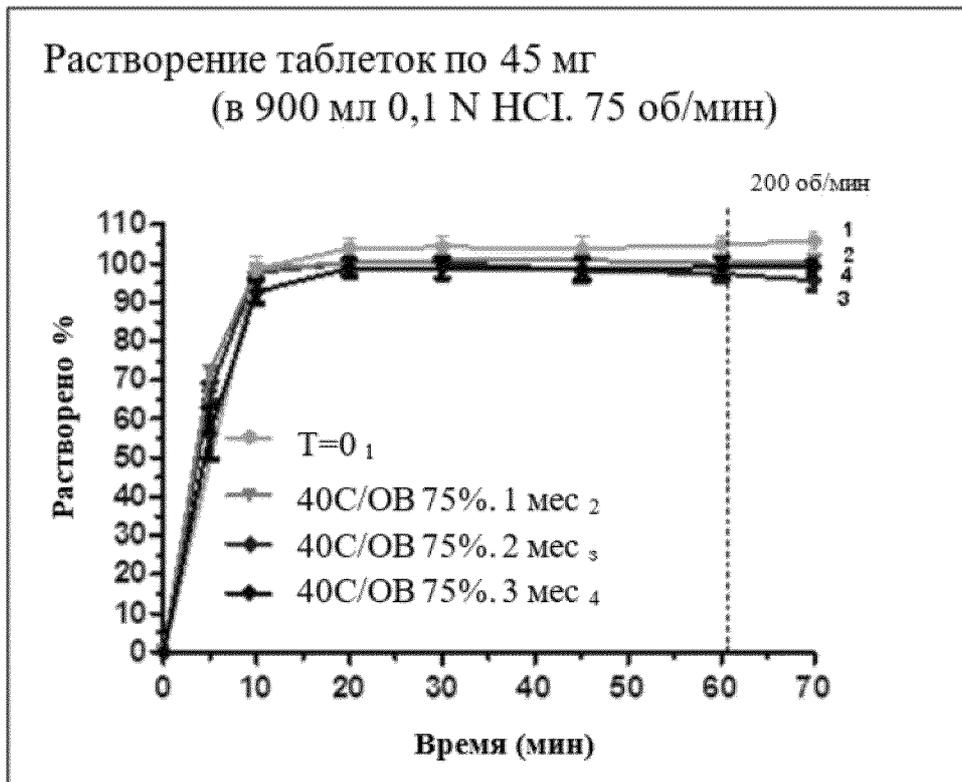
ФИГ. 3



Фиг. 4а

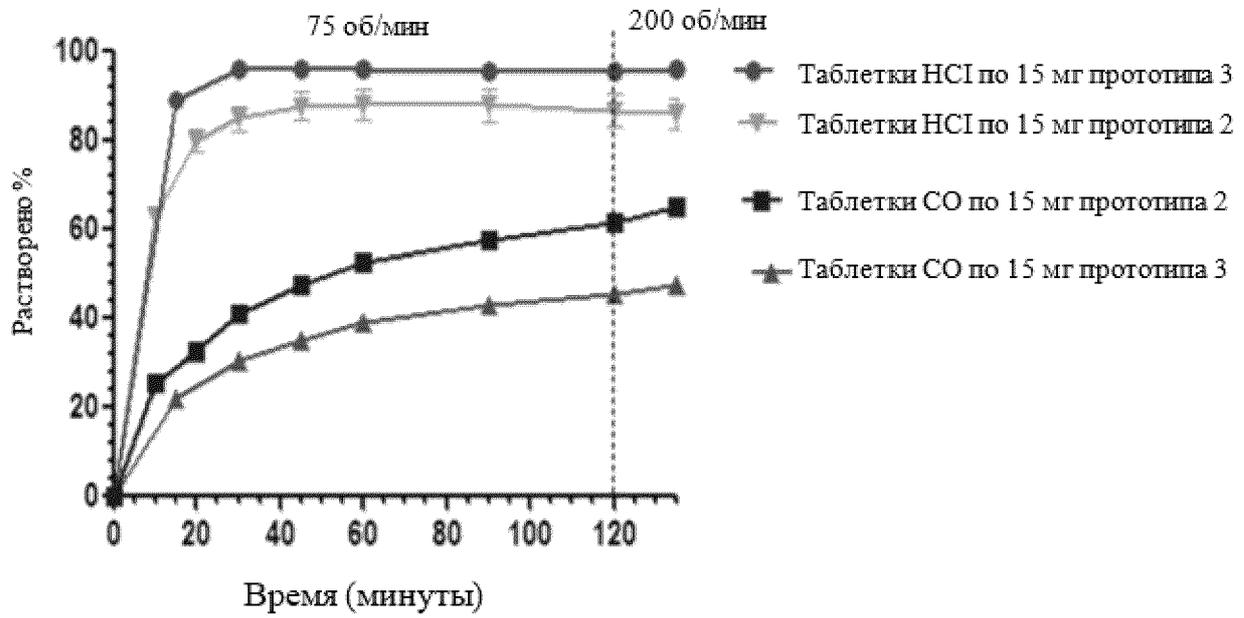


ФИГ. 4b



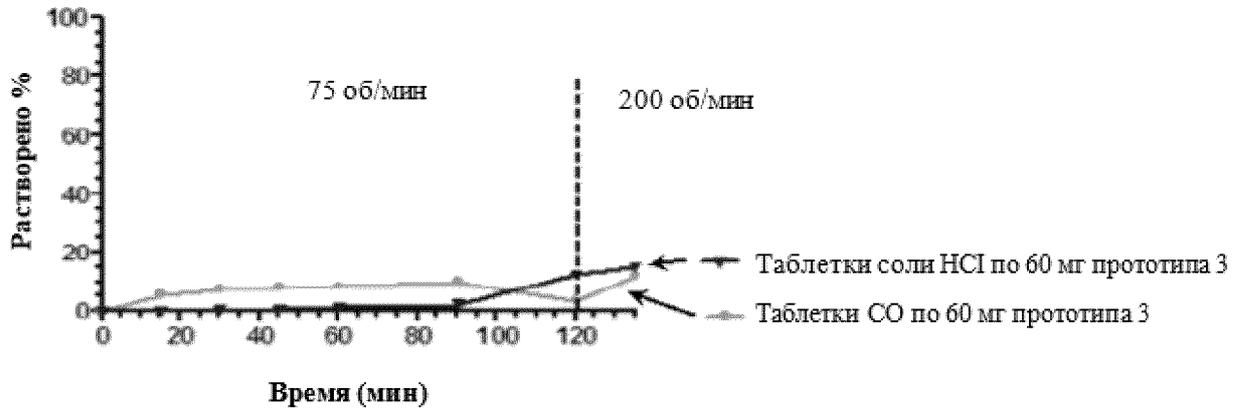
ФИГ. 4с

Сравнение растворения таблеток тенапанора по 15 мг
в 900 мл FeSSIF, pH 5,0 при 75 об/мин

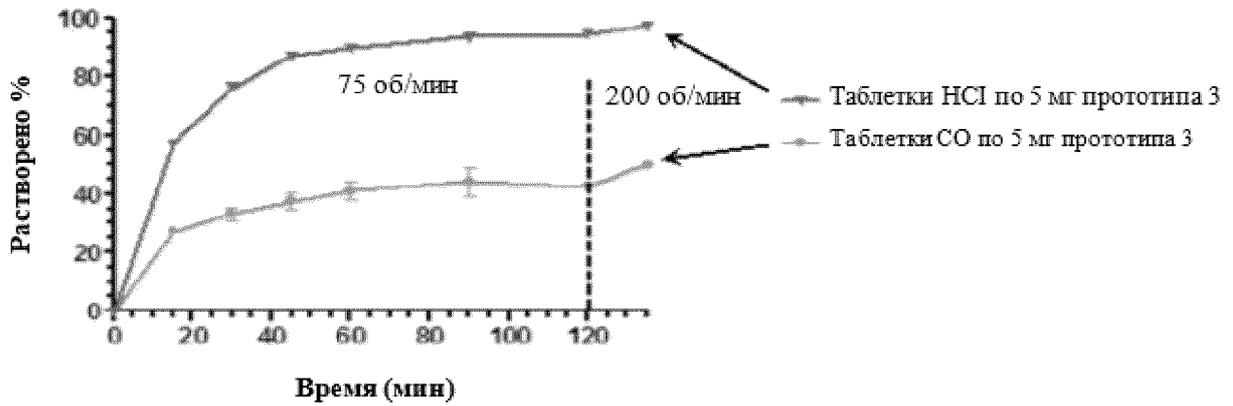


ФИГ. 5

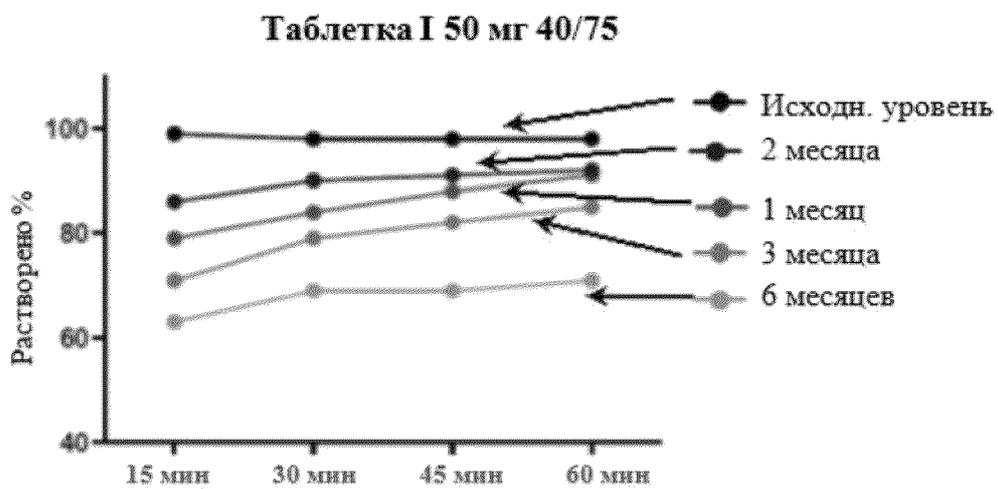
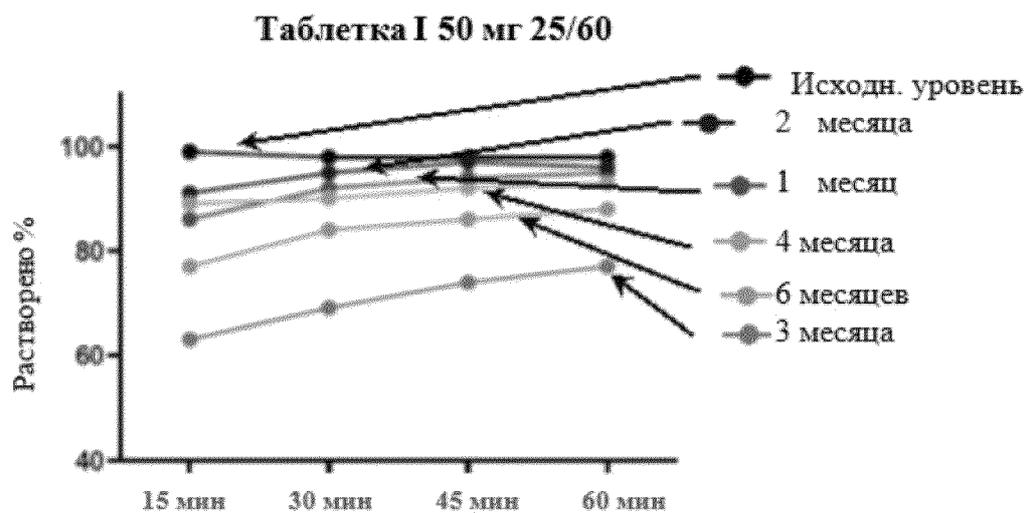
Данные растворения таблеток тенапанора по 60 мг прототипа 3
в 900 мл FeSSGF, pH 5,0 при 75 об/мин (на основе молока)



Данные растворения таблеток тенапанора по 5 мг прототипа 3
в 900 мл FeSSGF, pH 5,0 при 75 об/мин (на основе молока)

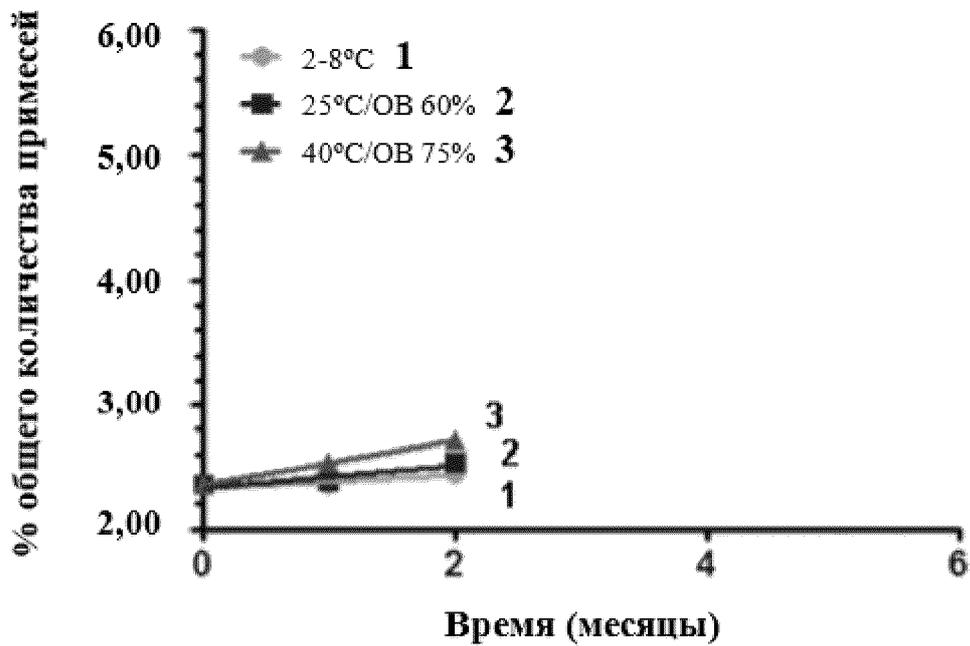


ФИГ. 6



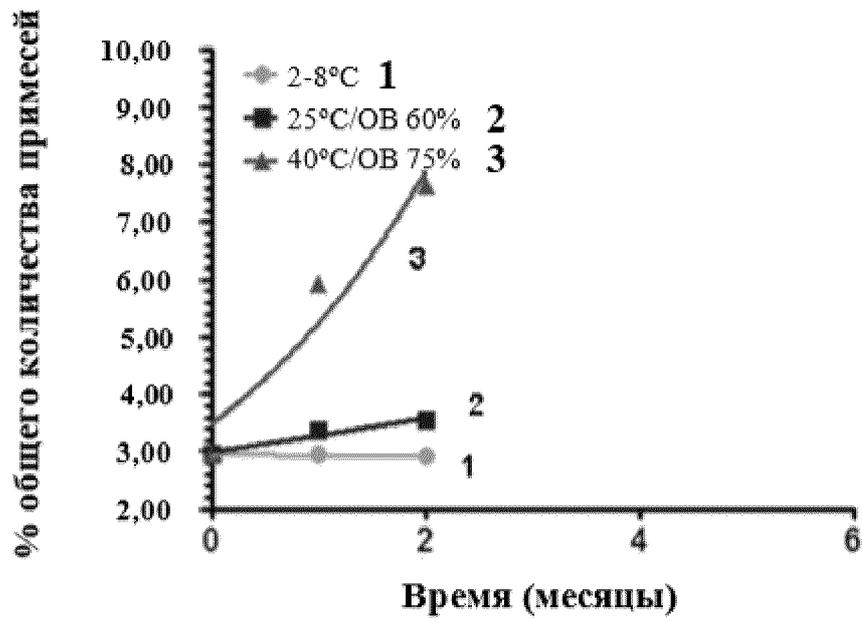
ФИГ. 7

Стабильность таблетки тенапанора по 45 мг прототипа II



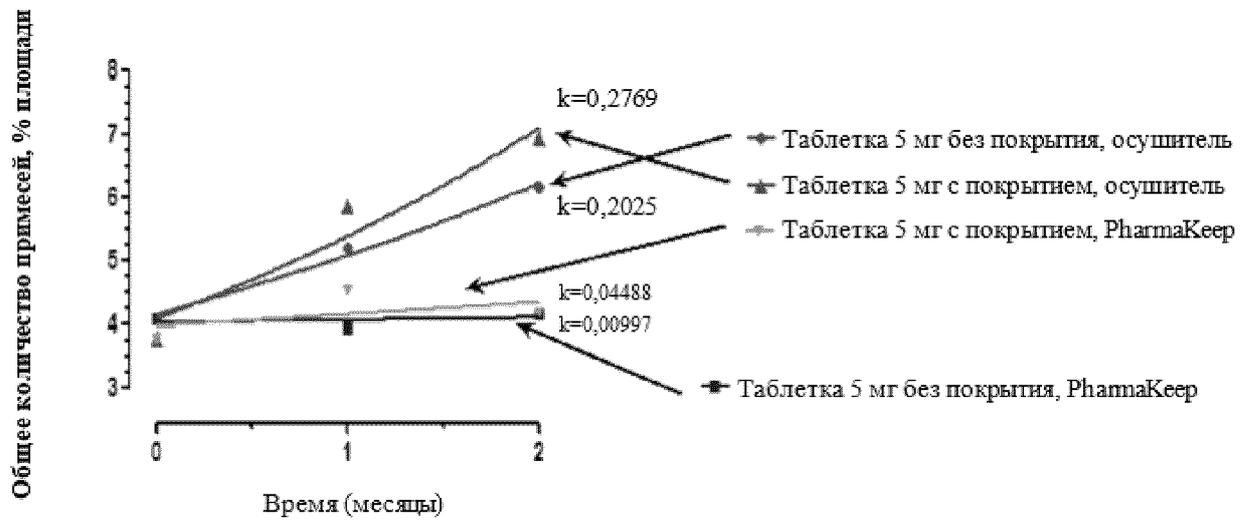
ФИГ. 8a

Стабильность таблетки тенапанора по 1 мг прототипа II



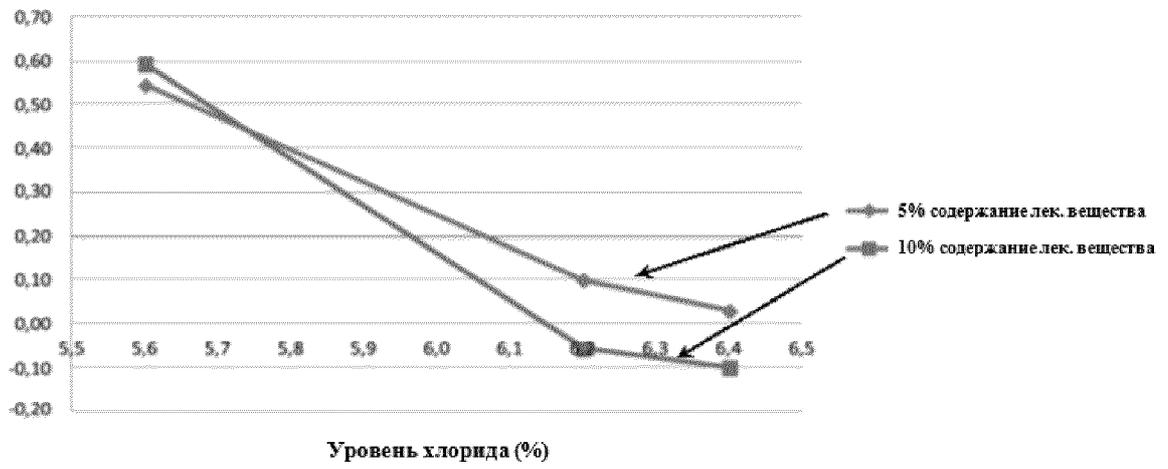
ФИГ. 8b

Стабильность таблетки по 5 мг прототипа III при 40°C / ОВ 75%
PharmaKeep® против осушителя

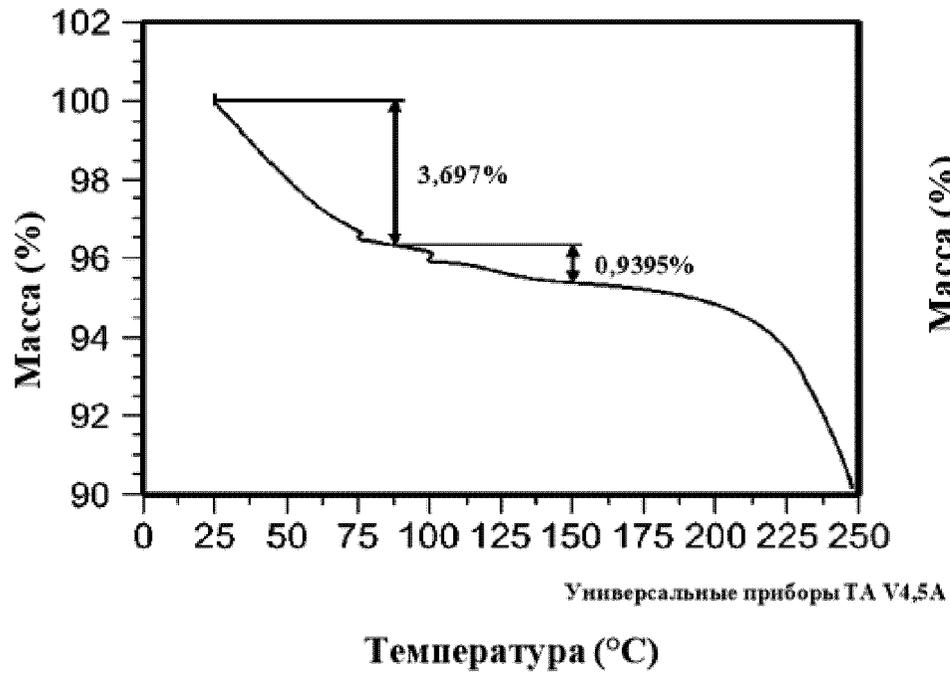


ФИГ. 9

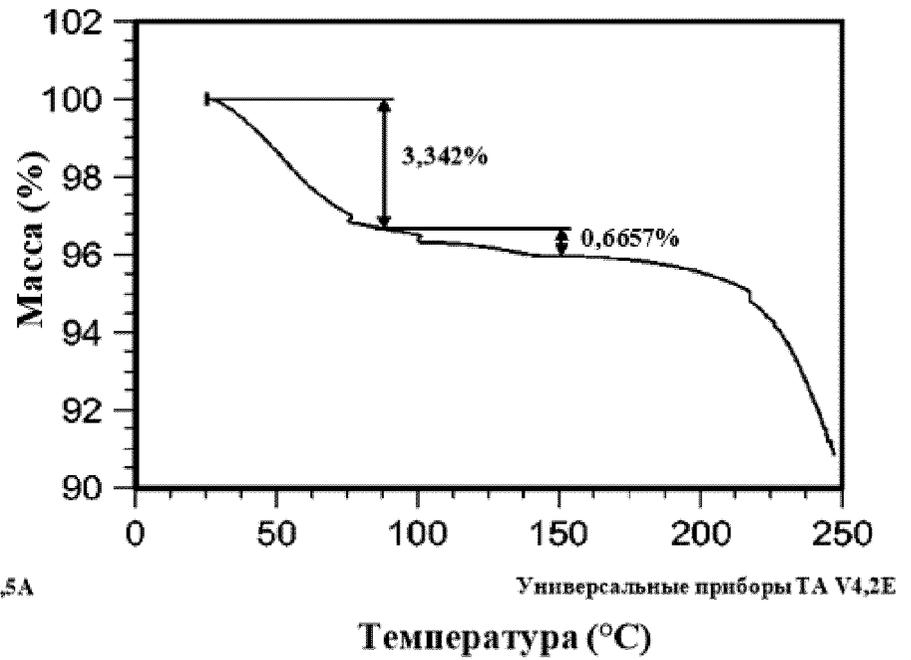
Увеличение общего количества органических примесей (%)

**Эффект содержания хлорида на стабильность тенапанора
(общее количество органических примесей)**

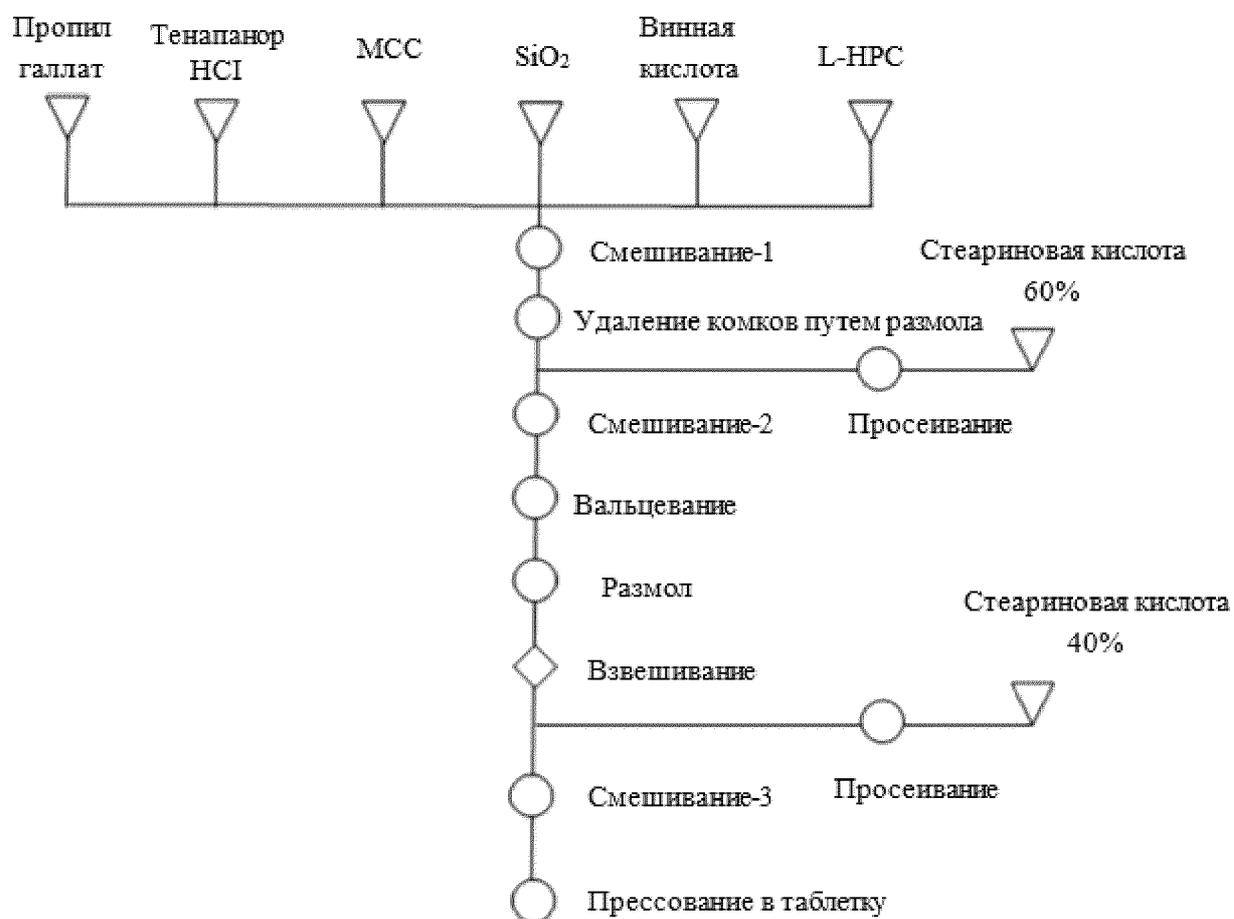
ФИГ. 10



Фиг. 11А



ФИГ. 11В



ФИГ. 12