

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392566 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.18(22) Дата подачи заявки
2022.05.06(51) Int. Cl. A61K 38/12 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ЦИКЛИЧЕСКОЕ ПЕПТИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ, И СПОСОБЫ ЕГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ

(31) 2021-079015

(32) 2021.05.07

(33) JP

(86) PCT/JP2022/019540

(87) WO 2022/234850 2022.11.10

(71) Заявитель:

ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ
КАЙСЯ (JP)

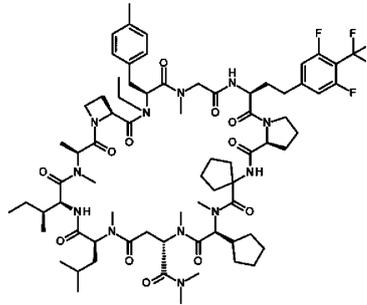
(72) Изобретатель:

Уэто Такамицу, Кубоки Юкари (JP)

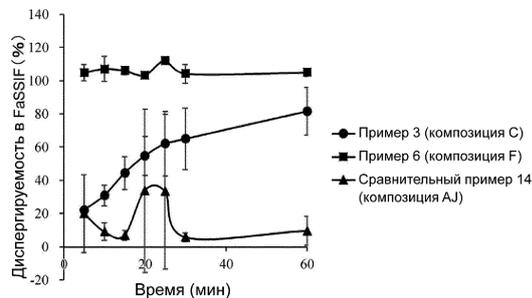
(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В изобретении описана композиция, содержащая соединение, описываемое приведенной ниже формулой (1)



или его соль, или его сольват; жидкую добавку и необязательно маслообразный компонент.



A1

202392566

202392566

A1

ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ЦИКЛИЧЕСКОЕ ПЕПТИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ, И
СПОСОБЫ ЕГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ

5

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к препарату, содержащему циклическое пептидное соединение, обладающее ингибирующей активностью по отношению к KRAS, и к способу его приготовления.

10

Уровень техники

15

Считается, что обычные соединения, используемые в качестве лекарственных средств для перорального введения, предпочтительно должны обладать молекулярной массой, равной 500 г/моль или менее, это правило известно, как правило Липинского (непатентная литература 1). В последние годы стало известно, что соединения, обладающие молекулярной массой, равной более 500 г/моль, могут способствовать ингибированию взаимодействий на поверхности целевого белка, таких как белок-белковое взаимодействие, на которое затруднительно воздействовать с использованием обычных обладающих небольшими молекулами соединений, и которые считаются сложными

20

мишенями. Эти молекулы называются соединениями, обладающими средней молекулярной массой (молекулярной массой, равной от 500 до 2000 г/моль), они не являются ни небольшими молекулами, обладающими молекулярной массой, равной более 500 г/моль или менее, используемыми в качестве лекарственных средств для перорального введения, ни полимерными молекулами,

25

обладающими молекулярной массой, равной более 100000 г/моль, такие как фармацевтические средства на основе антител, и они стали известны, как новые средства, которые могут обеспечить создание лекарственных средств, предназначенных для воздействия на сложные мишени (непатентная литература 2).

30

Пептиды, состоящие из природных аминокислот, такие как инсулин, использующийся для лечения гипергликемии, обладают плохой метаболической стабильностью и их обычно затруднительно приготовить в виде лекарственных средств для перорального введения. Однако установлено, что метаболическая

стабильность и проницаемость мембран пептида улучшаются при циклизации пептида и при включении в пептид не являющуюся природной аминокислоту, такую как N-метиламинокислота (непатентная литература 3 и 4).

5 Обнаружено, что из числа циклических пептидов, содержащих не являющиеся природными аминокислоты, циклические пептиды, в частности, содержащие N-замещенные аминокислоты, могут характеризоваться метаболической стабильностью или проницаемостью мембран, т. е. они могут являться сходными с лекарственными средствами (патентная литература 1).

10 Полагают, что представленные в каталоге соединения, содержащие циклические пептиды, содержащие не являющиеся природными аминокислоты, применимы для получения ингибиторов белок-белковых взаимодействий (непатентная литература 5).

15 Также установлены условия, при которых циклические пептиды, содержащие не являющиеся природными аминокислоты, являются сходными с лекарственными средствами молекулами, характеризующимися высокой проницаемостью мембран и метаболической стабильностью, которые можно использовать в качестве фармацевтических средств, таким образом, усилился интерес к циклическим пептидам, как к фармацевтическим средствам (патентная литература 2 и 3).

20 В патентной литературе 6 раскрыт циклический пептид, обладающий фармацевтическим воздействием. В патентной литературе 6 также раскрыта технология приготовления препарата, содержащего циклоспорин. Также проведены исследования препарата для перорального введения, содержащего соматостатин (непатентная литература 6).

25 Список цитированной литературы

Патентная литература

[Патентная литература 1] Международная публикация №: WO 2013/100132

[Патентная литература 2] Международная публикация №: WO 2018/225864

[Патентная литература 3] Международная публикация №: WO 2020/122182

30 [Патентная литература 4] Международная публикация №: WO 2012/122059

[Патентная литература 5] Международная публикация №: WO 2017/181061

[Патентная литература 6] Международная публикация №: WO 2018/031730

[Патентная литература 7] Международная публикация №: WO 2016/071515

Непатентная литература

[Непатентная литература 1] Adv. Drug Del. Rev. 1997, 23, 3-25.

[Непатентная литература 2] Future Med. Chem., 2009, 1, 1289-1310.

[Непатентная литература 3] Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1331-1342.

5 [Непатентная литература 4] Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 254-269.

[Непатентная литература 5] Chem. Rev., 2019, 119, 10360-10391.

[Непатентная литература 6] Ther. Deliv. (2017) 8(10), 867-878.

Краткое изложение сущности изобретения

Техническая задача

10 Задачей настоящего изобретения является приготовление препарата, содержащего циклическое соединение, включающее не являющуюся природной аминокислоту. Другой задачей настоящего изобретения является разработка способа приготовления препарата, содержащего циклическое соединение, оказывающее достаточное ингибирующее воздействие на RAS.

15 В патентной литературе 4 описано ингибирование связывания RAS с SOS и в патентной литературе 5 описан пептид, конкурирующий с соединениями, которые связывается с RAS. Однако в этих документах не описано фармакологическое воздействие, в особенности, воздействие на опухолевые клетки. Кроме того, в этих документах не описаны сходные с лекарственными
20 средствами пептиды.

В патентной литературе 6 и 7 описан препарат, содержащий циклические пептиды, однако в обоих документах описан препарат, содержащий лишь конкретные соединения.

25 В непатентной литературе 2 описан пептид, который используют в качестве фармацевтического средства, однако не описан сходный с лекарственным средством пептид или пептид, применимый для лечения рака с мутацией RAS.

В непатентной литературе 3 и 4 описано, что пептиды, содержащие N-метиламинокислоты, можно использовать в качестве фармацевтических средств, однако не описан пептид, применимый для лечения рака с мутацией RAS.

30 В непатентной литературе 5 описано, что циклический пептид можно использовать в качестве фармацевтического средства, однако не описан пептид, применимый для лечения рака с мутацией RAS.

В непатентной литературе 6 описан соматостатин и описаны компоненты, необходимые для приготовления препарата для перорального введения, однако описан только соматостатин.

5 Таким образом, необходима разработка превосходных препаратов, представляющих собой фармацевтические средства, содержащие циклические соединения, включающие не являющиеся природными аминокислоты.

Решение задачи

10 Для решения описанных выше задач авторы настоящего изобретения провели тщательное исследование. В результате этого обнаружено, что путем добавления к активному ингредиенту особой добавки можно приготовить препарат, который можно применять в качестве фармацевтического средства. Согласно изобретению также было обнаружено, что поверхностно-активные вещества, предпочтительно комбинация гидрофобных и гидрофильных
15 поверхностно-активных веществ, являются эффективными в качестве особой добавки. Кроме того, согласно изобретению было обнаружено, что добавление маслообразного компонента может обеспечить их более высокую эффективность в препарате. Согласно изобретению было обнаружено, что можно приготовить смесь активного ингредиента и этих добавок и применять ее в препарате, представляющим собой конкретную дозированную форму.

20 Согласно изобретению было обнаружено, что препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, отличается превосходными стабильностью содержащегося в препарате активного ингредиента и его высвобождением из препарата.

мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: эфир пропиленгликоля и жирной кислоты, и эфир сорбитана и жирной кислоты.

5 [7] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [6], где гидрофобное поверхностно-активное вещество включает эфир пропиленгликоля и жирной кислоты.

10 [8] Композиция, соответствующая параграфу [5], где эфир пропиленгликоля и жирной кислоты представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: пропиленгликольмонокапроат, пропиленгликольмонокаприлат, пропиленгликольмонокапринат, пропиленгликольмонолаурат, пропиленгликольмономирилат, пропиленгликольмонопальмитат, пропиленгликольмоностеарат и пропиленгликольмоноолеат.

15 [9] Композиция, соответствующая параграфу [5], где эфир глицерина и жирной кислоты представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: глицерилмонокапроат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонокапринат, глицерилмонолаурат, глицерилмономирилат, глицерилмонопальмитат, глицерилмоностеарат, глицерилмоноолеат и глицерилмонолинолеат.

20 [10] Композиция, соответствующая параграфу [5], где эфиром полиглицерина и жирной кислоты является диглицерилмоноолеат.

25 [11] Композиция, соответствующая параграфу [5], где эфир сорбитана и жирной кислоты представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: сорбитанмонокаприлат, сорбитанмонокапринат, сорбитанмонолаурат, сорбитанмономирилат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитансесквиолеат и сорбитантриолеат.

30 [12] Композиция, соответствующая параграфу [5], где гидрофобная система полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из следующих: полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 5 и полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 10.

[13] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [7], где гидрофобным поверхностно-активным веществом является пропиленгликольмонокаприлат.

5 [14] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [13], где гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: эфир полиэтиленгликоля и жирной кислоты, система полиоксиэтилен-касторовое масло, гидрофильная система полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, D- α -токоферил-
10 полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, каприлокапроилполиоксил-8-глицерид и их комбинация.

[15] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [14], где гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: система
15 полиоксиэтилен-касторовое масло, эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, каприлокапроилполиоксил-8-глицерид и их комбинация.

[16] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [15], где гидрофильное поверхностно-активное вещество включает систему
20 полиоксиэтилен-касторовое масло.

[17] Композиция, соответствующая параграфу [14], где эфир полиэтиленгликоля и жирной кислоты представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:
полиоксиэтиленгидроксистеарат, полиэтиленгликольмонолаурат,
25 полиэтиленгликольмоностеарат и полиоксил-40-стеарат.

[18] Композиция, соответствующая параграфу [14], где система полиоксиэтилен-касторовое масло представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из следующих: полиоксил-30-касторовое масло, полиоксил-35-касторовое масло и полиоксил-40-касторовое масло.

30 [19] Композиция, соответствующая параграфу [14], где системой полиоксиэтилен-касторовое масло является полиоксил-35-касторовое масло.

[20] Композиция, соответствующая параграфу [14], где гидрофильная система полиоксиэтилен-касторовое масло представляет собой по меньшей мере

одну, выбранную из группы, состоящей из следующих: полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 20, полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 40, полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 50 и полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 60.

5 [21] Композиция, соответствующая параграфу [14], где эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 и полисорбат 80.

10 [22] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [15], где гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: полиоксил-35-касторовое масло, D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, каприлокапроилполиоксил-8-глицерид, полисорбат 80 и их комбинация.

15 [23] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [15], где гидрофильное поверхностно-активное вещество включает полиоксил-35-касторовое масло.

20 [24] Композиция, соответствующая параграфу [3], где гидрофобным поверхностно-активным веществом является эфир пропиленгликоля и жирной кислоты и гидрофильное поверхностно-активное вещество включает систему полиоксиэтилен-касторовое масло.

25 [25] Композиция, соответствующая параграфу [3], где гидрофобным поверхностно-активным веществом является пропиленгликольмонокаприлат и гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: полиоксил-35-касторовое масло, D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, каприлокапроилполиоксил-8-глицерид, полисорбат 80 и их комбинация.

30 [26] Композиция, соответствующая параграфу [3], где гидрофобным поверхностно-активным веществом является пропиленгликольмонокаприлат и гидрофильное поверхностно-активное вещество включает полиоксил-35-касторовое масло.

[27] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [26], где композиция содержит маслообразный компонент.

[28] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [27], где маслообразный компонент представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: жирная кислота, ацилглицерин, растительное масло и их комбинация.

5 [29] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [28], где маслообразный компонент представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: жирная кислота, ацилглицерин и их комбинация.

10 [30] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [29], где маслообразный компонент включает жирную кислоту.

[31] Композиция, соответствующая параграфу [28], где жирная кислота представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из следующих: капроновая кислота, каприловая кислота, каприновая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, миристоленовая кислота, 15 пальмитиновая кислота, пальмитолеиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота и линоленовая кислота.

[32] Композиция, соответствующая параграфу [28], где жирная кислота представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из следующих: олеиновая кислота, линолевая кислота и линоленовая кислота.

20 [33] Композиция, соответствующая параграфу [28], где ацилглицерин представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: триацетин, трибутилин, трикапроин, трикаприлин, трикаприн, трипальмитин, трипальмитолеин, глицерилтристеарат, триолеин, трилинолеин, трилиноленин и триглицерид обладающей средней длиной цепи жирной 25 кислоты.

[34] Композиция, соответствующая параграфу [28], где ацилглицерином является триацетин.

30 [35] Композиция, соответствующая параграфу [28], где растительное масло представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: оливковое масло, миндальное масло, пальмовое масло, масло какао, масло австралийского ореха, масло авокадо, сафлоровое масло, соевое масло, льняное масло, рапсовое масло, касторовое масло, кукурузное масло и пальмовое масло.

[36] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [35], где маслообразным компонентом является олеиновая кислота или триацетин.

[37] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [36], где маслообразным компонентом является олеиновая кислота.

5 [38] Композиция, соответствующая параграфу [3], где композиция содержит эфир пропиленгликоля и жирной кислоты в качестве гидрофобного поверхностно-активного вещества, систему полиоксиэтилен-касторовое масло в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества и жирную кислоту в качестве маслообразного компонента.

10 [39] Композиция, соответствующая параграфу [3], где композиция содержит пропиленгликольмонокаприлат в качестве гидрофобного поверхностно-активного вещества, полиоксил-35-касторовое масло в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества и олеиновую кислоту в качестве маслообразного компонента..

15 [40] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [39], дополнительно содержащая антиоксидант.

[41] Композиция, соответствующая параграфу [40], где антиоксидант представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: dl- α -токоферол, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный
20 гидроксианизол, пропилгаллат, пропиловый эфир галловой кислоты, фармацевтически приемлемый хинон, астаксантин и D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат.

[42] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [41], дополнительно содержащая солюбилизатор.

25 [43] Композиция, соответствующая параграфу [42], где солюбилизатор представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и их комбинация.

[44] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [43], где
30 соединение, описываемое формулой (1), или его соль, или его сольват представляет собой соединение, описываемое формулой (1), или его гидрат.

[45] Композиция, соответствующая параграфу [44], где гидратом является гидрат соединения, описываемого формулой (1).

[46] Композиция, соответствующая параграфу [44], где соединение, описываемое формулой (1), или его соль, или его сольват представляет собой соединение, описываемое формулой (1).

5 [47] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [46], где содержание соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет 10 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

10 [48] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [47], где содержание соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет 8 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

15 [49] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [48], где содержание соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет 7 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

[50] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [49], где содержание жидкой добавки составляет от 50 мас.% или более до 97 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

20 [51] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [50], где содержание жидкой добавки составляет от 55 мас.% или более до 96 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

[52] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [51], где содержание жидкой добавки составляет от 70 мас.% или более до 90 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

25 [53] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [52], где содержание гидрофобного поверхностно-активного вещества составляет от 20 мас.% или более до 70 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

30 [54] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [53], где содержание гидрофобного поверхностно-активного вещества составляет от 25 мас.% или более до 65 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

[55] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [54], где содержание гидрофобного поверхностно-активного вещества составляет от 30 мас.% или более до 55 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

5 [56] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [55], где содержание гидрофильного поверхностно-активного вещества составляет от 20 мас.% или более до 40 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

10 [57] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [56], где содержание гидрофильного поверхностно-активного вещества составляет от 25 мас.% или более до 35 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

15 [58] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [57], где содержание гидрофильного поверхностно-активного вещества составляет от 28 мас.% или более до 33 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

[59] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [58], где содержание маслообразного компонента составляет от 0 мас.% или более до 50 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

20 [60] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [59], где содержание маслообразного компонента составляет от 1 мас.% или более до 40 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

25 [61] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [60], где содержание маслообразного компонента составляет от 10 мас.% или более до 20 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

[62] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [61], где маслообразный компонент включает жирную кислоту.

30 [63] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [62], где отношение массы гидрофобного поверхностно-активного вещества к массе гидрофильного поверхностно-активного вещества составляет от 0,5 до 3,0.

[64] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [63], где отношение массы гидрофобного поверхностно-активного вещества к массе гидрофильного поверхностно-активного вещества составляет от 1,0 до 2,5.

[65] Композиция, соответствующая любому из параграфов [3] - [64], где отношение массы гидрофобного поверхностно-активного вещества к массе гидрофильного поверхностно-активного вещества составляет от 1,5 до 2,0.

5 [66] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [65], где отношение массы жидкой добавки к массе соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет 5 или более.

[67] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [66], где отношение массы жидкой добавки к массе соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет 10 или более.

10 [68] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [66], где отношение массы жидкой добавки к массе соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет от 5 до 2000.

15 [69] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [68], где отношение суммы масс жидкой добавки и маслообразного компонента к массе соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет 10 или более.

20 [70] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [69], где отношение суммы масс жидкой добавки и маслообразного компонента к массе соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет от 10 до 2000.

[71] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [70], где отношение суммы масс жидкой добавки и маслообразного компонента к массе соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет от 10 до 1000.

25 [72] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [71], где композиция представляет собой жидкость.

[73] Композиция, соответствующая любому из параграфов [1] - [72], где средний размер капелек, образующихся при диспергировании композиции в воде, равен менее 200 нм.

30 [74] Композиция, соответствующая параграфу [73], где средний размер капелек равен от 10 нм или более до менее 200 нм.

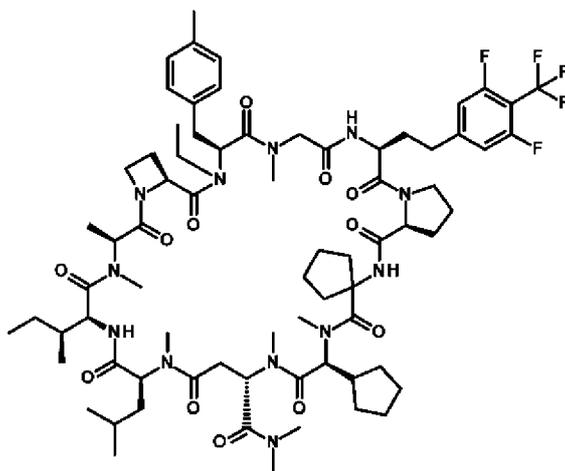
[75] Композиция, соответствующая параграфу [74], где средний размер капелек равен от 50 нм или более до 200 нм или менее.

[76] Фармацевтический препарат, содержащий композицию, соответствующую любому из параграфов [1] - [75].

[77] Фармацевтический препарат, соответствующий параграфу [76], где дозированной формой препарата является препарат в виде капсулы.

5 [78] Способ получения композиции, соответствующей любому из параграфов [1] - [75], включающий стадии:

(1) получения соединения, описывающегося приведенной ниже формулой (1):



(1)

10 или его соли, или его сольвата; жидкой добавки и необязательно маслообразного компонента;

(2) смешивания соединения, описывающегося формулой (1), или его соли, или его сольвата; жидкой добавки и необязательно маслообразного компонента; и

(3) получения композиции, в которой растворено соединение, описывающееся формулой (1), или его соль, или его сольват.

15 [79] Способ, соответствующий параграфу [78], где соединение, описывающееся формулой (1), или его соль, или его сольват, полученный на стадии (1), представляет собой гидрат соединения, описывающегося формулой (1).

20 [80] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[80-1] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере два пика при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[80-2] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере три пика при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[80-3] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере четыре пика при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[80-4] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере пять пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[80-5] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере шесть пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[80-6] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой

рентгенограммой, включающей по меньшей мере семь пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

5 [80-7] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере восемь пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

10 [80-8] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере девять пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

15 [80-9] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере десять пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

20 [80-10] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере 11 пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

25 [80-11] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере 12 пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

30 [80-12] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере 13 пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

[80-12] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей пики при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$,
5 $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[81] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
10 рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[81-1] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
15 рентгенограммой, включающей по меньшей мере два пика при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[81-2] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
20 рентгенограммой, включающей по меньшей мере три пика при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[81-3] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
25 рентгенограммой, включающей по меньшей мере четыре пика при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[81-4] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл
30 обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере пять пиков при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

[81-5] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере шесть пиков при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

[81-6] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей пиков при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

[81-7] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере семь пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $14,752^\circ$, $14,968^\circ$, $15,895^\circ$, $16,190^\circ$, $16,643^\circ$, $17,813^\circ$ и $19,424^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

[81-8] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере десять пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $14,752^\circ$, $14,968^\circ$, $15,895^\circ$, $16,190^\circ$, $16,643^\circ$, $17,813^\circ$ и $19,424^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

[81-9] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описываемого формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере 13 пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $14,752^\circ$, $14,968^\circ$, $15,895^\circ$, $16,190^\circ$, $16,643^\circ$, $17,813^\circ$ и $19,424^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

[81-10] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере 15 пиков при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $14,752^\circ$, $14,968^\circ$, $15,895^\circ$, $16,190^\circ$, $16,643^\circ$, $17,813^\circ$ и $19,424^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

[81-10] Способ, соответствующий параграфу [79], где гидрат соединения, описывающегося формулой (1), представляет собой кристалл и кристалл обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей пики при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $14,752^\circ$, $14,968^\circ$, $15,895^\circ$, $16,190^\circ$, $16,643^\circ$, $17,813^\circ$ и $19,424^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

[82] Способ приготовления фармацевтического препарата, включающий стадию получения композиции, соответствующей любому из параграфов [1] - [75], и стадию включения композиции в препарат с получением фармацевтического препарата.

[83] Способ получения препарата в виде капсулы, включающий стадию получения композиции, соответствующей любому из параграфов [1] - [75], и стадию помещения композиции в капсулу с получением препарата в виде капсулы.

Преимущества настоящего изобретения

Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает различными превосходными характеристиками, необходимыми для ее применения в качестве препарата. Так, например, композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает подходящими характеристиками частиц при эмульгировании жидкой композиции с образованием капелек и она обладает превосходной стабильностью и диспергируемостью, а также превосходным всасыванием в организме.

30 Краткое описание чертежей

[Фиг. 1] На фиг. 1 представлена зависимость, иллюстрирующая полученные с помощью порошковой рентгенографии результаты для кристалла гидрата соединения 1 (форма С), полученного в примере получения 3. По оси ординат

указана интенсивность дифракции и по оси абсцисс указан угол дифракции 2θ (°).

[Фиг. 2] На фиг. 2 представлены результаты, полученные с помощью термогравиметрического и дифференциального термического анализа кристалла гидрата соединения 1 (форма С). По оси абсцисс указана температура (°С) и продолжительность измерения (мин), и по расположенной справа оси ординат указано изменение массы образца (мг), полученное с помощью термогравиметрического анализа. По расположенной слева оси ординат указан тепловой поток (мВт), наблюдающийся при проведении дифференциального термического анализа.

[Фиг. 3] На фиг. 3 представлена полученная с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов структура кристалла гидрата соединения 1 (форма С).

[Фиг. 4] На фиг. 4 представлены результаты исследования динамической сорбции паров кристалла гидрата соединения 1 (форма С). По оси ординат указано изменение массы (%) и по оси абсцисс указана относительная влажность (%). На фиг. 4 "цикл 1, адсорбция" (черные ромбы) означает адсорбцию при проведении цикла 1, "цикл 1, десорбция" (черные квадраты) означает десорбцию при проведении цикла 1, "цикл 2, адсорбция" (серые треугольники) означает адсорбцию при проведении цикла 2 и "цикл 2, десорбция" (серые квадраты) означает десорбцию при проведении цикла 2.

[Фиг. 5] На фиг. 5 представлена зависимость диспергируемости композиций, предлагаемых в настоящем изобретении (композиция С, композиция F), и композиции сравнительного примера (композиция AJ) в искусственном желудочном соке натошак (FaSSIF) от времени.

от варианта осуществления композиции, композиция может содержать соединение в форме соли или сольвата.

В настоящем изобретении примеры соли соединения 1 включают: гидрохлорид, гидробромид; гидройодид; фосфат; фосфонат; сульфат; сульфонат, такой как метансульфонат и п-толуолсульфонат; карбоксилат, такой как ацетат, цитрат, малат, тартрат, сукцинат и салицилат; соли, образованные с щелочными металлами, такие как натриевая соль и калиевая соль; соли, образованные с щелочноземельными металлами, такие как магниевая соль и кальциевая соль; и соли, образованные с аммонием, такие как аммониевая соль, алкиламмониевая соль, диалкиламмониевая соль, триалкиламмониевая соль и тетраалкиламмониевая соль. Эти соли получают, например, путем введения соединения 1 во взаимодействие с кислотой или с основанием, которые можно использовать для приготовления фармацевтических средств.

В настоящем изобретении сольват означает соединение, в котором молекула соединения и молекулы растворителя вместе образуют одну молекулярную группу и на природу сольвата не налагаются особые ограничения при условии, что сольват образован с растворителем, который является приемлемым для проглатывания при введении фармацевтического средства. Примеры сольвата включают гидраты, сольваты, образованные со спиртом (такие как сольваты с этанолом, сольваты с метанолом, сольваты с 1-пропанолом, сольваты с 2-пропанолом), и не только сольваты, образованные с одним растворителем, таким как диметилсульфоксид, но и сольваты, образованные одной молекулой соединения с несколькими растворителями, или сольваты образованные одной молекулой соединения с растворителями нескольких типов. Если растворителем является вода, то сольваты называются гидратами. Предпочтительно, если сольватом соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, является гидрат. конкретные примеры таких гидратов включают соединения от моно- до декагидратов, предпочтительно от моно- до пентагидратов и более предпочтительно от моно- до тригидратов. Количество молекул воды, содержащихся в гидрате соединения 1, применяющемся в настоящем изобретении, может меняться вследствие десорбции молекулы воды, которая присоединена к соединению 1, и оно зависит условий окружающей среды, таких как температура или влажность.

Соединение 1 или его соль, или его сольват, который можно применять в настоящем изобретении, может находиться в форме кристалла, в аморфной форме или в виде смеси этих форм и предпочтительно, если соединение 1 или его соль или его сольват может находиться в форме кристалла. Кристалл соединения 1 или его соли, или его сольвата, который можно применять в настоящем изобретении, предпочтительно включает кристалл гидрата соединения 1 (также называемый формой С).

Кристаллы соединения 1 или его соли, или его сольвата можно охарактеризовать по методикам, известным в данной области техники, таким как порошковая рентгенография (ПРРГ), определение содержания влаги (например, методика Карла Фишера), сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), твердофазный ЯМР (ядерный магнитный резонанс), или с помощью термических методик, таких как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), или с помощью любой другой стандартной методики количественного анализа.

Предпочтительно, если на порошковой рентгенограмме углом дифракции 2θ является угол дифракции, определенный с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

Так, например, кристалл гидрата соединения 1, который можно использовать в настоящем изобретении, обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один из пиков при следующих углах дифракции 2θ , равных: $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$, $17,813^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

При описании углов дифракции 2θ термин " $(\pm 0,2^\circ)$ ", указанный в конце перечисленных углов дифракции 2θ , означает, что для всех перечисленных углов дифракции 2θ диапазон отклонения, составляющий $\pm 0,2^\circ$, является приемлемым.

Соединение 1, применяющееся в настоящем изобретении, включает все изотопы соединения 1. Изотоп соединения 1 означает соединение, в котором по меньшей мере один атом заменен на атом, обладающий таким же атомным числом (количеством протонов) и другим массовым числом (суммарное количество протонов и нейтронов) при относительном содержании, отличающемся от относительного содержания в природе. Примеры изотопов, содержащихся в соединении 1, включают атом водорода, атом углерода, атом

азота, атом кислорода и атом фтора, и они соответственно включают ^2H , ^3H ; ^{13}C , ^{14}C ; ^{15}N ; ^{17}O , ^{18}O ; ^{18}F ; и т. п. В частности, радиоактивные изотопы, такие как ^3H или ^{14}C , которые при распаде испускают радиоактивное излучение, применимы для исследования распределения фармацевтических средств или соединений в тканях *in vivo*. Стабильный изотоп можно безопасно использовать, поскольку он не подвергается распаду, его содержание с течением времени изменяется незначительно и он не является радиоактивным. Изотопы соединения 1 можно получить по обычным методикам путем замены реагента, используемого для синтеза, на реагент, содержащий соответствующий изотоп. Кислоты или основания, используемые для получения солей соединения 1, и растворители, используемые для получения сольватов соединения 1, также могут включать все изотопы.

Жидкая добавка

"Жидкой добавкой", которую можно использовать в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является фармацевтически приемлемая добавка, которая может растворять соединение, применяющееся в настоящем изобретении. В настоящем изобретении термин "жидкая добавка" означает добавку, которая содержится в композиции в растворенном состоянии. Жидкую добавку, которая в виде исходного вещества, предоставленного для получения композиции, не является растворенной, можно растворить путем смешивания с другими ингредиентами, нагревания и т. п. при проведении способа получения и использовать в качестве ингредиента композиции, предлагаемой в настоящем изобретении. Предпочтительно, если в качестве жидкой добавки можно использовать добавку, которая является жидкой при комнатной температуре.

При использовании в настоящем изобретении термин "комнатная температура" используют в его обычном для данной области техники смысле, и на него не налагаются особые ограничения, однако, если не указано иное, то комнатная температура, например, предпочтительно равна примерно от 1 до 30°C, более предпочтительно примерно от 15 до 28°C.

Примеры жидкой добавки, которую можно использовать в настоящем изобретении, предпочтительно включают поверхностно-активные вещества и примеры поверхностно-активных веществ предпочтительно включают гидрофобные поверхностно-активные вещества и гидрофильные поверхностно-

активные вещества. В настоящем изобретении предпочтительно использовать комбинацию гидрофобного поверхностно-активного вещества и гидрофильного поверхностно-активного вещества.

В отношении гидрофобного поверхностно-активного вещества и гидрофильного поверхностно-активного вещества, используемых в настоящем изобретении, значение показателя гидрофильно-липофильного баланса (значение показателя ГЛБ) гидрофобного поверхностно-активного вещества предпочтительно равно менее 10, более предпочтительно от 0 или более до менее 10, и значение показателя ГЛБ гидрофильного поверхностно-активного вещества предпочтительно равно 10 или более, более предпочтительно от 10 или более до 30 или менее, еще более предпочтительно от 10 или более до 20 или менее. Значение показателя ГЛБ представляет собой значение, указывающее на степень сродства поверхностно-активного вещества к воде и маслу (органическому соединению, которое нерастворимо в воде), и оно известно специалистам в данной области техники. Так, например, в качестве значения показателя ГЛБ можно использовать значение, полученное по известным методикам, таким как методика Гриффина, методика Атласа, методика Дэвиса и т. п.

Примеры гидрофобного поверхностно-активного вещества предпочтительно включают эфир пропиленгликоля и жирной кислоты, эфир глицерина и жирной кислоты, эфир полиглицерина и жирной кислоты, эфир сорбитана и жирной кислоты и гидрофобную систему полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, и также можно использовать их комбинацию. Более предпочтительно, если в качестве гидрофобного поверхностно-активного вещества можно использовать эфир пропиленгликоля и жирной кислоты или эфир сорбитана и жирной кислоты, и еще более предпочтительно, если можно использовать эфир пропиленгликоля и жирной кислоты.

Примеры эфира пропиленгликоля и жирной кислоты предпочтительно включают пропиленгликольмонокапроат, пропиленгликольмонокаприлат, пропиленгликольмонокапринат, пропиленгликольмонолаурат, пропиленгликольмономирилат, пропиленгликольмонопальмитат, пропиленгликольмоностеарат и пропиленгликольмоноолеат. Из их числа более предпочтительно, если можно использовать пропиленгликольмонокаприлат.

Примеры эфира пропиленгликоля и жирной кислоты предпочтительно включают глицерилмонокапроат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонокапринат, глицерилмонолаурат, глицерилмономирилат, глицерилмонопальмитат, глицерилмоностеарат, глицерилмоноолеат и глицерилмоноинолеат.

5

Примеры эфира полиглицерина и жирной кислоты предпочтительно включают диглицерилмоноолеат.

Примеры эфира сорбитана и жирной кислоты предпочтительно включают сорбитанмонокаприлат, сорбитанмонокапринат, сорбитанмонолаурат, сорбитанмономирилат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитансесквиолеат и сорбитантриолеат.

10

При использовании в настоящем изобретении гидрофобная система полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло представляет собой систему полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, обладающую

15

гидрофобностью, и ее примеры включают систему полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, обладающую значением показателя ГЛБ, предпочтительно равным менее 10, более предпочтительно от 0 или более до менее 10. Примеры гидрофобной системы полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло предпочтительно включают полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 5 и полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 10.

20

Примеры гидрофильного поверхностно-активного вещества предпочтительно включают эфир полиэтиленгликоля и жирной кислоты, систему полиоксиэтилен-касторовое масло, гидрофильную систему полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат и каприлокапроилполиоксил-8-глицерид, и также можно использовать их комбинацию. Более предпочтительно, если в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества можно использовать систему полиоксиэтилен-касторовое масло, эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, каприлокапроилполиоксил-8-глицерид и их комбинацию, и еще более предпочтительно, если можно использовать систему полиоксиэтилен-касторовое масло.

25

30

Примеры эфира полиэтиленгликоля и жирной кислоты предпочтительно включают полиоксиэтиленгидроксистеарат, полиэтиленгликольмонолаурат, полиэтиленгликольмоностеарат и полиоксил-40-стеарат.

5 Примеры системы полиоксиэтилен-касторовое масло предпочтительно включают полиоксил-30-касторовое масло, полиоксил-35-касторовое масло и полиоксил-40-касторовое масло, и более предпочтительной является система полиоксил-35-касторовое масло.

10 При использовании в настоящем изобретении гидрофильная система полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло представляет собой систему полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, обладающую гидрофильностью, и ее примеры включают систему полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, обладающую значением показателя ГЛБ, предпочтительно равным 10 или более, более предпочтительно от 10 или более до 30 или менее, и еще более предпочтительно от 10 или более до 20 или менее.

15 Примеры гидрофильной системы полиоксиэтилен-касторовое масло предпочтительно включают полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 20, полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 40, полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 50 и полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло 60.

20 Примеры эфира полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты предпочтительно включают полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 и полисорбат 80.

25 Еще более предпочтительно, если в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества можно использовать полиоксил-35-касторовое масло, D- α -токоферил полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, каприлокапроилполиоксил-8-глицерид, полисорбат 80 или их комбинацию.

30 В отношении поверхностно активных веществ предпочтительно, если в качестве гидрофобного поверхностно-активного вещества можно использовать пропиленгликольмонокаприлат, и предпочтительно, если в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества можно использовать полиоксил-35-касторовое масло, D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, каприлокапроилполиоксил-8-глицерид, полисорбат 80 или их комбинацию.

В отношении поверхностно активных веществ предпочтительно, если в качестве гидрофобного поверхностно-активного вещества используют эфир пропиленгликоля и жирной кислоты, и предпочтительно, если в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества содержится по меньшей мере система полиоксиэтилен-касторовое масло, и особенно предпочтительно, если в качестве гидрофобного поверхностно-активного вещества используют пропиленгликольмонокаприлат и в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества содержится по меньшей мере полиоксил-35-касторовое масло.

10 Маслообразный компонент

В композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, может содержаться маслообразный компонент. Примеры маслообразного компонента предпочтительно включают жирную кислоту, ацилглицерин, растительное масло и их комбинацию. Кроме того, предпочтительно, если в качестве маслообразного компонента можно использовать жирную кислоту или ацилглицерин, и более предпочтительно, если можно использовать жирную кислоту.

15 Примеры жирной кислоты предпочтительно включают капроновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, миристоленовую кислоту, пальмитиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту и линоленовую кислоту. Из их числа более предпочтительные примеры включают олеиновую кислоту, линолевую кислоту и линоленовую кислоту, и еще более предпочтительные примеры включают олеиновую кислоту.

25 Примеры ацилглицерина предпочтительно включают триацетин, трибутилин, трикапроин, трикаприлин, трикаприн, трипальмитин, трипальмитолеин, глицерилтристеарат, триолеин, трилинолеин, трилиноленин и триглицерид обладающей средней длиной цепи жирной кислоты. Из их числа более предпочтительные примеры включают триацетин.

30 Примеры растительного масла включают оливковое масло, миндальное масло, пальмовое масло, масло какао, масло австралийского ореха, масло авокадо, сафлоровое масло, соевое масло, льняное масло, рапсовое масло, касторовое масло, кукурузное масло и пальмовое масло.

Предпочтительно, если в качестве маслообразного компонента можно использовать олеиновую кислоту, триацетин или их комбинацию, и более предпочтительно, если можно использовать олеиновую кислоту.

5 В отношении поверхностно-активного вещества в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, предпочтительно, если в качестве гидрофобного поверхностно-активного вещества используют эфир пропиленгликоля и жирной кислоты, в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества содержится по меньшей мере система полиоксиэтилен-касторовое масло и в качестве маслообразного компонента используют жирную 10 кислоту, и более предпочтительно, если в качестве гидрофобного поверхностно-активного вещества используют пропиленгликольмонокаприлат, в качестве гидрофильного поверхностно-активного вещества содержится по меньшей мере полиоксил-35-касторовое масло и в качестве маслообразного компонента используют олеиновую кислоту.

15 Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может дополнительно содержать антиоксидант. Примеры антиоксиданта предпочтительно включают dl- α -токоферол, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксанизол, пропилгаллат, пропиловый эфир галловой кислоты, фармацевтически приемлемый хинон, астаксантин и D- α -токоферил- 20 полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, и их комбинацию. Более предпочтительный пример антиоксиданта включает dl- α -токоферол.

Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может дополнительно содержать солюбилизатор. Примеры солюбилизатора предпочтительно 25 включают этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и их комбинацию. Кроме того, предпочтительно, если в качестве солюбилизатора можно использовать этанол или пропиленгликоль, и более предпочтительно, если можно использовать пропиленгликоль.

30 На содержание соединения 1 или его соли, или его сольвата в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения при условии, что концентрация является такой, что соединение 1 или его сольват может быть растворен в жидкой добавке и в необязательно используемомся маслообразном компоненте, и обеспечена определенная

эффективность. Однако верхнее предельное значение содержания соединения 1 или его соли, или его сольвата предпочтительно может составлять 10 мас.% или менее, 9 мас.% или менее, 8 мас.% или менее, 7 мас.% или менее, 6 мас.% или менее, 5 мас.% или менее, 4 мас.% или менее, 3 мас.% или менее, или 2 мас.% или менее, более предпочтительно 10 мас.% или менее, 8 мас.% или менее, или 7 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции. На нижнее предельное значение содержания не налагаются особые ограничения, однако предпочтительно, если оно может составлять более 0%, 0,1 мас.% или более, 0,2 мас.% или более, 0,3 мас.% или более, 0,4 мас.% или более, 0,5 мас.% или более, 0,6 мас.% или более, 0,7 мас.% или более, 0,8 мас.% или более, 0,9 мас.% или более, или 1 мас.% или более, и более предпочтительно 0,1 мас.% или более, 0,2 мас.% или более, 0,3 мас.% или более, 0,4 мас.% или более, или 0,5 мас.% или более. Кроме того, содержание может находиться в диапазоне значений, представляющих собой любую комбинацию нижних предельных значений и верхних предельных значений, описанных выше. Так, например, диапазон содержания предпочтительно может составлять от 0,1 мас.% или более до 10 мас.% или менее, от 0,2 мас.% или более до 10 мас.% или менее, от 0,3 мас.% или более до 10 мас.% или менее, от 0,4 мас.% или более до 10 мас.% или менее, или от 0,5 мас.% или более до 10 мас.% или менее.

В композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, на содержание жидкой добавки, предпочтительно поверхностно-активного вещества, не налагаются особые ограничения при условии, что жидкая добавка содержится в таком количестве, что соединение 1 или его соль, или его сольват может быть растворен в жидкой добавке. Однако содержание жидкой добавки предпочтительно составляет от 50 мас.% или более до 97 мас.% или менее, более предпочтительно от 55 мас.% или более до 96 мас.% или менее, еще более предпочтительно от 70 мас.% или более до 90 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

В композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, содержание гидрофобного поверхностно-активного вещества предпочтительно составляет от 20 мас.% или более до 70 мас.% или менее, более предпочтительно от 25 мас.% или более до 65 мас.% или менее, еще более предпочтительно от 30 мас.% или более до 55 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

В композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, содержание гидрофильного поверхностно-активного вещества предпочтительно составляет от 20 мас.% или более до 40 мас.% или менее, более предпочтительно от 25 мас.% или более до 35 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции, еще более предпочтительно от 28 мас.% или более до 33 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

В композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, отношение массы гидрофобного поверхностно-активного вещества к массе гидрофильного поверхностно-активного вещества (массовое отношение гидрофобное поверхностно-активное вещество/гидрофильное поверхностно-активное вещество) предпочтительно составляет от 0,5 до 3,0, более предпочтительно от 1,0 до 2,5, еще более предпочтительно от 1,5 до 2,0.

В композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, содержание маслообразного компонента предпочтительно составляет от 0 мас.% или более до 50 мас.% или менее, более предпочтительно от 1 мас.% или более до 40 мас.% или менее, еще более предпочтительно от 10 мас.% или более до 20 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

Если композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит антиоксидант, то на содержание антиоксиданта, указанное в пересчете на полную массу композиции, не налагаются особые ограничения при условии что он не оказывает неблагоприятное воздействие на фармацевтические характеристики препарата, однако содержание предпочтительно составляет примерно 0,01 мас.% или более, более предпочтительно примерно от 0,01 мас.% или более до 5 мас.% или менее, еще более предпочтительно примерно от 0,1 мас.% или более до 5 мас.% или менее, еще более предпочтительно примерно от 0,1 мас.% или более до 2 мас.% или менее.

Если композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит солюбилизатор, то на содержание солюбилизатора, указанное в пересчете на полную массу композиции, не налагаются особые ограничения при условии что он не оказывает неблагоприятное воздействие на фармацевтические характеристики препарата, однако содержание предпочтительно составляет примерно от 1 мас.% или более до 20 мас.% или менее, более предпочтительно примерно от 2 мас.% или более до 15 мас.% или менее.

В композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, на значение отношения массы жидкой добавки к массе соединения, описывающегося формулой (1), или его соли, или его сольвата (массовое отношение жидкая добавка/соединение 1 или его соль, или его сольват) не налагаются особые
5 ограничения при условии, что соединение 1 или его соль, или его сольват растворен в жидкой добавке, однако предпочтительно, если оно составляет 5 или более, более предпочтительно 10 или более. На верхнее предельное значение массового отношения не налагаются особые ограничения, однако
10 предпочтительно, если оно может составлять, например, 2000 или менее, более предпочтительно 1000 или менее. Массовое отношение может находиться в диапазоне значений, представляющих собой любую комбинацию нижних предельных значений и верхних предельных значений, и, например,
15 предпочтительно может составлять от 5 до 2000, более предпочтительно от 10 до 2000, еще более предпочтительно от 10 до 1000. Предпочтительно, если жидкой добавкой является поверхностно-активное вещество.

В композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, на значение отношения суммы масс жидкой добавки и маслообразного компонента к массе соединения, описывающегося формулой (1), или его соли, или его сольвата (массовое отношение жидкая добавка и маслообразный компонент/соединение 1
20 или его соль, или его сольват) не налагаются особые ограничения при условии, что соединение 1 или его соль, или его сольват может быть растворен в жидкой добавке, однако предпочтительно, если оно составляет 10 или более. На верхнее предельное значение массового отношения не налагаются особые ограничения, однако предпочтительно, если оно может составлять, например, 2000 или менее,
25 более предпочтительно 1000 или менее. Массовое отношение может находиться в диапазоне значений, представляющих собой любую комбинацию нижних предельных значений и верхних предельных значений, например, массовое отношение предпочтительно может составлять от 10 до 2000, более
30 предпочтительно от 10 до 1000. Предпочтительно, если жидкой добавкой является поверхностно-активное вещество.

Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может находиться в жидкой, гелеобразной или полужидкой форме и предпочтительно в жидкой форме.

Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, характеризуется тем, что средний размер капелек, образующихся при диспергировании композиции в жидкости, такой как вода, является небольшим и распределение капелек по размерам является узким.

5 Так, например, в случае смешанного раствора, в котором композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, смешана с водой, средний размер капелек, образующихся при перемешивании смешанного раствора, обладающего определенной степенью разбавления (например, от 0,01 до 1 об.% композиции в пересчете на полный объем смешанного раствора), при температуре, 10 подходящей для перемешивания или смешивания композиции, и/или при температуре, которая не оказывает воздействие на стабильность вещества, содержащегося в композиции, например, при температуре, близкой к комнатной температуре (примерно 25°C), для диспергирования композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в растворе, предпочтительно равен менее 200 нм, более 15 предпочтительно от 10 нм или более до менее 200 нм, еще более предпочтительно от 50 нм или более до менее 200 нм. Кроме того, композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает индексом полидисперсности (ИПД), который описывает распределение частиц по размерам, предпочтительно равным менее 0,5, более предпочтительно 0,4 или менее, более предпочтительно 20 0,3 или менее. Средний размер частиц и индекс полидисперсности соединения, содержащегося в композиции, можно определить по обычным методикам, таким как динамическое светорассеяние (ДСР).

Кроме того, например, если для получения смешанного раствора используют раствор искусственной среды (например, первую среду для 25 исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии, pH = 1,2, обладающую температурой, соответствующей температуре *in vivo* (например, от 36 до 37°C), которую используют для исследования распада энтеросолюбильного препарата), то капельки, образующиеся при перемешивании композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, 30 обладающей определенной степенью разбавления (например, от 0,01 до 1 об.% композиции в пересчете на полный объем смешанного раствора), для диспергирования композиции в растворе, также могут характеризоваться небольшим средним размером и узким распределением по размерам. Это

означает, что в желудочно-кишечном тракте могут образоваться капельки, обладающие небольшим средним размером и узким распределением по размерам.

5 Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать превосходной диспергируемостью в жидкости, а также превосходным всасыванием в организме.

Фармацевтический препарат

10 Фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой фармацевтический препарат, включающий композицию, содержащую: соединение 1 или его соль, или его сольват, предлагаемый в настоящем изобретении; жидкую добавку и необязательно маслообразный компонент.

15 Фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, можно приготовить путем включения в дополнение к соединению 1 или его соли, или его сольвату, предлагаемому в настоящем изобретении; жидкой добавке и необязательно маслообразному компоненту фармацевтически приемлемого носителя и необязательно антиоксиданта, солюбилизатора и т. п. Фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, можно
20 приготовить с использованием обычных инертных наполнителей, связующих, смазывающих веществ, красителей или модификаторов вкуса и при необходимости стабилизаторов, эмульгаторов, усилителей всасывания, регуляторов рН, консервантов и т. п., и их можно приготовить по обычным методикам путем смешивания ингредиентов, обычно используемых в качестве
25 исходных веществ для приготовления фармацевтических препаратов.

25 Препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально или парентерально. Предпочтительно, если их вводят перорально, однако путь введения не ограничивается пероральным введением.

30 При получении препарата для перорального введения, например, соединение 1 или его соль или его сольват, предлагаемый в настоящем изобретении, жидкую добавку, необязательный маслообразный компонент и т. п., и при необходимости дополнительно связующее, разрыхлитель, смазывающее вещество, краситель, модификатор вкуса и т. п. смешивают и затем включают в препарат по обычной методике и получают жидкий препарат, препарат в виде

капсулы и т. п. Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, предпочтительно является жидкостью, поэтому ее можно включить в жидкий препарат, такой как препарат для инъекции или препарат в виде капсулы.

5 Если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, включают в препарат в виде капсулы, то капсула может являться капсулой, которую обычно используют для приготовления препаратов в виде капсул.

10 На тип капсулы не налагаются особые ограничения и можно использовать капсулы, обычно используемые в данной области техники. Примеры капсулы включают капсулу с твердой оболочкой и капсулу с мягкой оболочкой. Капсула с твердой оболочкой обычно состоит из крышки и корпуса и ее можно
изготовить путем помещения композиции в корпус и закрывания корпуса
крышкой. Примеры исходного материала для получения капсулы с твердой
оболочкой включают желатин, гидроксипропилметилцеллюлозу, пуллулан или
их смесь. Размер капсулы может соответствовать стандартам, таким как № 9, №
15 5, № 4, № 3, № 2, № 1, № 0, № 00 и № 000. Капсулу с мягкой оболочкой можно
получить, например, путем обертывания композиции материалом основы, таким
как желатин. Примеры исходного материала для получения капсулы с мягкой
оболочкой включают желатин, крахмал, каррагенан, агар, глицерин, сорбит или
их смесь.

20 Примеры инертного наполнителя включают лактозу, кукурузный крахмал, белый сахар, глюкозу, маннит, сорбит, кристаллическую целлюлозу и диоксид кремния.

25 Примеры связующего включают поливиниловый спирт, простой поливиниловый эфир, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гуммиарабик, трагакантовую камедь, желатин, шеллак, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, блок-полимер полипропиленгликоль-полиоксиэтилен и меглумин и меглумин.

30 Примеры разрыхлителя включают крахмал, агар, порошкообразный желатин, кристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, цитрат кальция, декстрин, пектин и кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы.

Примеры смазывающего вещества включают стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, диоксид кремния и гидрированное растительное масло.

Примеры красителей включают такие, которые разрешены для добавления в фармацевтические средства. Примеры модификаторов вкуса включают порошок какао, ментол, ароматический порошок, мятное масло, борнеол и порошкообразную кору коричневого дерева.

5 Жидкие препараты, такие как сиропы и препараты для инъекций, можно приготовить путем добавления к соединению 1 или его соли, или его сольвату, применяющемуся в настоящем изобретении, агента, регулирующего pH, солюбилизатора, изотонического агента и т. п., и дополнительно при необходимости агента, способствующего растворению, стабилизатора и т. п., и
10 приготовления из смеси препарата по обычной методике.

Конкретные примеры парентерального введения включают введение дозированной формы для инъекции, дозированной формы для назального введения, дозированной формы для введения в легкие и дозированной формы для чрескожного введения. Дозированную форму для инъекции можно вводить
15 системно или местно, например, путем внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции, подкожной инъекции и т. п. Дозированную форму для назального введения можно вводить системно или местно, например, путем обеспечения абсорбции содержащегося в препарате активного ингредиента через слизистую оболочку носа или введения препарата
20 через полость носа. Дозированную форму для введения в легкие можно вводить системно или местно, например, путем введения препарата через трахею в легкие. Дозированную форму для чрескожного введения можно вводить системно или местно, например, путем нанесения препарата на кожу.

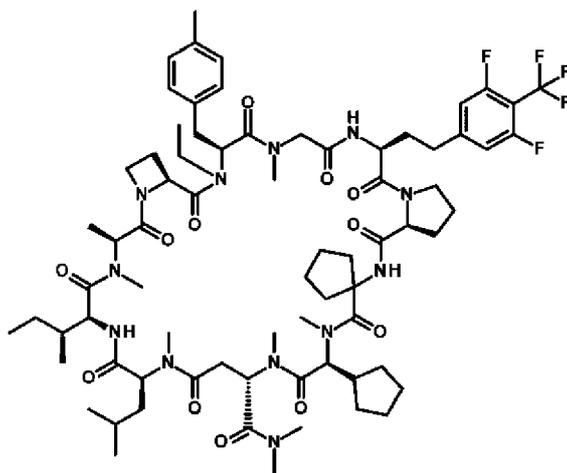
Путь введения можно подходящим образом выбирать в соответствии с
25 возрастом пациента и наблюдающимся у него симптомом. Дозу фармацевтического препарата, содержащего соединение 1 или его соль, или его сольват, применяющийся в настоящем изобретении, можно выбрать, например, в диапазоне, составляющем от 0,001 до 100 мг/кг массы тела/доза. Альтернативно, можно выбрать дозу, находящуюся, например, в диапазоне, составляющем от 0,1
30 до 1000 мг/кг массы тела пациента. Однако доза не обязательно ограничивается этими численными значениями. Доза и путь введения меняются в зависимости от массы тела, возраста пациента, симптомов и т. п., однако их

соответствующим образом могут выбрать специалисты в данной области техники.

Способ получения композиции и приготовления фармацевтического препарата

5 Способ получения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включает:

(1) получение соединения, описывающегося приведенной ниже формулой (1):



(1)

10 или его соли, или его сольвата; жидкой добавки и необязательно маслообразного компонента (стадия 1);

(2) смешивание соединения, описывающегося формулой (1), или его соли, или его сольвата; жидкой добавки и необязательно маслообразного компонента (стадия 2); и

15 (3) получение композиции, в которой растворено соединение, описывающееся формулой (1), или его соль, или его сольват (стадия 3).

В способе получения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, соединение 1 или его соль или его сольват, полученный на стадии (1), предпочтительно представляет собой гидрат соединения, описывающегося формулой (1). Более предпочтительно, если гидрат содержит одну или большее количество молекул воды в пересчете на молекулу соединения, описывающегося формулой (1). Количество молекул воды, содержащихся в гидрате соединения, описывающегося формулой (1), может меняться вследствие десорбции и оно зависит условий окружающей среды, таких как температура и влажность.

25 Кроме того, в способе получения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, соединение 1 или его соль или его сольват, полученный на стадии

(1), предпочтительно представляет собой кристалл соединения 1 или его соли, или его сольвата, более предпочтительно кристалл гидрата соединения, описываемого формулой (1). Предпочтительно, если кристалл гидрата соединения, описываемого формулой (1), содержит одну или большее количество молекул воды, однако количество молекул воды меняется вследствие десорбции и оно зависит условий окружающей среды, таких как температура и влажность, как это описано выше.

Кристалл гидрата соединения, описываемого формулой (1), может обладать полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $14,752^\circ$, $14,968^\circ$, $15,895^\circ$, $16,190^\circ$, $16,643^\circ$, $17,813^\circ$ и $19,424^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Кристалл гидрата соединения, описываемого формулой (1), может обладать полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Кристалл гидрата соединения, описываемого формулой (1), может обладать полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере один пик при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Кристалл гидрата соединения, описываемого формулой (1), может обладать полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере два пика при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Кристалл гидрата соединения, описываемого формулой (1), может обладать полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере три пика при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Кристалл гидрата соединения, описываемого формулой (1), может обладать полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой рентгенограммой, включающей по меньшей мере четыре пика при углах

дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Кристалл гидрата соединения, описывающегося формулой (1), может обладать полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
5 рентгенограммой, включающей по меньшей мере пять пиков при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Кристалл гидрата соединения, описывающегося формулой (1), может обладать полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
10 рентгенограммой, включающей по меньшей мере шесть пиков при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Предпочтительно, если кристалл гидрата соединения, описывающегося формулой (1), обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
15 рентгенограммой, включающей пики при углах дифракции 2θ , равных $7,921^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $15,895^\circ$ и $16,643^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Более предпочтительно, если кристалл гидрата соединения, описывающегося формулой (1), обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
20 рентгенограммой, включающей пики при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $15,895^\circ$, $16,643^\circ$ и $17,813^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

Более предпочтительно, если кристалл гидрата соединения, описывающегося формулой (1), обладает полученной с помощью порошковой рентгенографии порошковой
25 рентгенограммой, включающей пики при углах дифракции 2θ , равных $4,964^\circ$, $7,921^\circ$, $8,296^\circ$, $8,855^\circ$, $9,956^\circ$, $10,435^\circ$, $11,729^\circ$, $12,704^\circ$, $13,552^\circ$, $13,901^\circ$, $14,752^\circ$, $14,968^\circ$, $15,895^\circ$, $16,190^\circ$, $16,643^\circ$, $17,813^\circ$ и $19,424^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$).

В контексте настоящего изобретения анализ с помощью порошковой рентгенографии можно провести, например, в соответствии с обычной
30 методикой, такой как "Powder X-ray Diffraction", описанная в Фармакопее Японии (the 15th edition). Кроме того, в соответствии с Фармакопеей Японии, угол дифракции 2θ , полученный для одной и той же кристаллической формы, обычно совпадает при отклонении, составляющем $\pm 0,2^\circ$. Таким образом, в

объем настоящего изобретения входят не только кристаллы, обладающие пиками на порошковой рентгенограмме при точно совпадающих углах дифракции, но и кристаллы, обладающие пиками на порошковой рентгенограмме при углах, совпадающих при отклонении, составляющем примерно $\pm 0,2^\circ$.

5 Выраженное в процентах количество каждого используемого ингредиента, такого как соединение 1 или его соль, или его сольват, жидкая добавка и маслообразный компонент, является таким, как описано выше.

10 На стадии смешивания всех ингредиентов, соединение, описываемое формулой (1), или его соль, или его сольват, жидкую добавку и необязательно маслообразный компонент, и при необходимости ингредиенты, обычно используемые в фармацевтических средствах в качестве инертных наполнителей и т. п., помещают в известное устройство для смешивания и перемешивания и т. п., и смешивают.

15 На температуру смешивания и продолжительность смешивания всех ингредиентов не налагаются особые ограничения при условии, что они не оказывают воздействие на ингредиенты. Так, например, температура смешивания предпочтительно равна от 0 до 50°C , более предпочтительно от 10 до 30°C , и продолжительность смешивания предпочтительно равна примерно от 5 до 60 мин.

20 Способ приготовления фармацевтического препарата, предлагаемый в настоящем изобретении, может включать стадию получения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, и стадию включения композиции в препарат с получением фармацевтического препарата.

25 Способ приготовления фармацевтического препарата, предлагаемый в настоящем изобретении, может включать стадию получения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, и стадию помещения композиции в капсулу с получением препарата в виде капсулы.

30 Способ приготовления фармацевтического препарата, предлагаемый в настоящем изобретении, может включать стадию помещения композиции, полученной способом получения композиции, в капсулу с получением препарата в виде капсулы. Это означает, что композицию, полученную путем проведения стадий (1) - (3) способа получения композиции, можно поместить в капсулу и получить препарат в виде капсулы.

В настоящем изобретении значение термина "и/или" включает любую комбинацию терминов "и" и "или", которая является подходящей. Точнее, например, "А, В и/или С" включает следующие семь возможностей: (i) А, (ii) В, (iii) С, (iv) А и В, (v) А и С, (vi) В и С, и (vii) А, В и С.

5 При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" при использовании в комбинации с численным значением означает значение, соответствующее численному значению +10% и -10%.

10 При использовании в настоящем изобретении термин "от ... до", указывающий на диапазон значений, включает начальное и конечное значения диапазона. Так, например, "от А до В" означает диапазон значений от больших или равных А до меньших или равных В.

В настоящем изобретения единицами измерения молекулярной массы являются "г/моль". В настоящем изобретении иногда не указаны единицы измерения молекулярной массы.

15 В настоящем описании и формуле изобретения термины, используемые в единственном числе и во множественном числе, включают единственное и множественное число, если специально не указано иное или если это явно не противоречит контексту.

20 Все документы предшествующего уровня техники, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[Примеры]

25 Содержание настоящего изобретения дополнительно описано со ссылкой на приведенные ниже примеры и сравнительные примеры, однако настоящее изобретение не ограничивается ими. Все исходные вещества и реагенты приобретали у фирм-производителей или синтезировали по известным методикам. Условия проведения анализа с помощью ЖХ/МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) описаны в таблице 1.

[Таблица 1]

Условия проведения анализа	Прибор	Колонка (внутренний диаметр×длина) (мм)	Подвижная фаза	Градиентный режим (А/В)	Скорость потока (мл/мин)	Температура колонки (°С)	Длина волны	Примечания
SMDAM05	Nexera/2020	Ascentis Express RP-amide (2,1×50)	А) 0,1% МК, вода В) 0,1% МК, ацетонитрил	95/5 (начальный) => 0/100 (1,5 мин) => 0/100 (0,5 мин)	1,0	35	210-400 нм, ДФМ*, полное сканирование	
SMDFA05	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2,1×50)	А) 0,1% МК, вода В) 0,1% МК, ацетонитрил	95/5 (начальный) => 0/100 (1,5 мин) => 0/100 (0,5 мин)	1,0	35	210-400 нм, ДФМ, полное сканирование	
SQDAA50	Acquity UPLC/SQD или Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1×50)	А) 10 мМ AcONH ₄ , вода В) метанол	50/50 (начальный) => 0/100 (0,7 мин) => 0/100 (0,7 мин)	1,0	35	210-400 нм, ДФМ, полное сканирование	
SSC-A-AF-01	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2,1×50)	А) 10 мМ NH ₄ HCО ₂ , вода В) метанол	70/30 (начальный) => 0/100 (8,75 мин) => 0/100 (1,25 мин)	0,5	50	210-400 нм, ДФМ, полное сканирование	петлевое инжектирование
SQDFA05	Acquity UPLC/SQD или Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2,1×50)	А) 0,1% МК, вода В) 0,1% МК, ацетонитрил	95/5 (начальный) => 0/100 (1,0 мин) => 0/100 (0,4 мин)	1,0	35	210-400 нм, ДФМ, полное сканирование	
SMDmethod_05	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Пак XR-ODS (3,0×50)	А) 0,05% ТФК, вода В) 0,05% ТФК, ацетонитрил	95/5 (начальный) => 5/95 (2,0 мин) => 5/95 (0,7 мин)	1,2	40	190-400 нм, ДФМ, полное сканирование	
SMDmethod_14	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Пак XR-ODS (3,0×50)	А) 0,05% ТФК, вода В) 0,05% ТФК, ацетонитрил	70/30 (начальный) => 20/80 (3,8 мин) => 0/100(0,3 мин) => 0/100 (0,5 мин)	1,2	40	190-400 нм, ДФМ, полное сканирование	

Условия проведения анализа	Прибор	Колонка (внутренний диаметр×длина) (мм)	Подвижная фаза	Градиентный режим (А/В)	Скорость потока (мл/мин)	Температура колонки (°С)	Длина волны	Примечания
SMDmethod_15	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Пак XR-ODS (3,0×50)	А) 0,05% ТФК, вода В) 0,05% ТФК, ацетонитрил	95/5 (начальный) => 0/100 (1,1 мин) => 0/100 (0,6 мин)	1,2	40	190-400 нм, ДФМ, полное сканирование	
SMDmethod_16	Shimadzu LCMS 2020	Accucore C18 (2,1×50)	А) 0,1% МК, вода В) 0,1% МК, ацетонитрил	90/10 (начальный) => 0/100 (1,1 мин) => 0/100 (0,5 мин)	1,0	40	190-400 нм, ДФМ, полное сканирование	
SMDmethod_20	Shimadzu LCMS-2020	Ascentis Express C18 (3,0×50)	А) 0,05% ТФК, вода В) 0,05% ТФК, ацетонитрил	95/5 (начальный) => 5/95 (1,1 мин) => 5/95 (0,5 мин)	1,0	40	190-400 нм, ДФМ, полное сканирование	

*ДФМ – детектор с фотодиодной матрицей

Если в настоящем изобретении не указано иное, то значения используемых в настоящем изобретении обозначений на английском языке и аббревиатуры являются следующими:

Полиоксиэтилен-(15)-гидроксистеарат:	полиоксиэтиленгидроксистеарат
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприновой кислот:	каприлокапроилполиоксил-8 глицериды
ПГ:	пропиленгликоль
EtOH:	этанол
ПЭГ-400:	полиэтиленгликоль 400
Вос:	трет-бутоксикарбонил
t-Bu:	трет-бутил
КСК:	(+)-10-камфорсульфоновая кислота
ДБУ:	1,8-диазабцикло[5.4.0]-7-ундецен
ДХМ:	дихлорметан
ДХЭ:	1,2-дихлорэтан
ДМА:	N,N-диметилацетамид
ДМФ:	N,N-диметилформамид
ДИК:	N,N'-диизопропилкарбодиимид
ДИПЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
ДМАП:	N,N-диметил-4-аминопиридин
ДМСО:	диметилсульфоксид
ЭДТК:	этилендиаминтетрауксусная кислота
Fmoc:	9-флуоренилметилоксикарбонил
Fmoc-OSu:	N-сукцинимидил 9-флуоренилметилкарбонат
НОАт:	1-гидрокси-7-азабензотриазол
НОВт:	1-гидроксибензотриазол
НООВт:	3,4-дигидро-3-гидрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазин
МТБЭ:	метил-трет-бутиловый эфир
NMP:	N-метил-2-пирролидон
охума:	этилциано(гидроксимино)ацетат
ТЭС:	триэтилсилан

ТФК:	трифторуксусная кислота
ТФЭ:	2,2,2-трифторэтанол
ТГФ	тетрагидрофуран
TfOH:	трифторметансульфоновая кислота
TsOH:	п-толуолсульфоновая кислота
WSCl·HCl:	1-этил-3-(3- диметиламинопропил)карбодиимидгидрохлорид

Реагенты, такие как жидкая добавка, поверхностно-активное вещество, маслообразный компонент, солюбилизатор, антиоксидант или растворитель, использующиеся для осуществления настоящего изобретения, использовали в том виде, в котором их приобретали у промышленных поставщиков, без проведения очистки кроме специально описанной.

Смешивание добавок и смешивание соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата с добавками или с композициями добавок проводили по методикам, хорошо известным специалистам данной области техники, таким как встряхивание или перемешивание с получением однородной смеси, с использованием обычного лабораторного оборудования.

Исследование растворимости соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата проводили путем добавления добавки или композиции добавок к соединению, проведения последующей обработки смеси, такой как встряхивание или перемешивание, и подтверждения растворения путем визуального наблюдения, и расчета растворимости на основании количества добавленной жидкости. Растворимость также можно определить с помощью таких приборов, как высокоэффективный жидкостный хроматограф.

Методика исследования 1: Исследование распределения частиц по размерам с помощью динамического светорассеяния (ДСР)

Исследование распределения частиц по размерам с помощью динамического светорассеяния (ДСР) проводили с использованием устройства ZETASIZER Nano-ZS (Malvern Panalytical Ltd.). Образцы помещали в одноразовые кюветы (кюветы для небольших количеств) и кюветы помещали в устройство ZETASIZER Nano-ZS (Malvern Panalytical Ltd.) для исследования распределения частиц по размерам с помощью динамического светорассеяния

(ДСР). В качестве параметров распределения частиц по размерам использовали средний размер частиц (Z-средний размер) и индекс полидисперсности (ИПД). Z-средний размер означает средний размер частиц, полученный на основании интенсивности рассеяния по кумулянтным методикам. Значение ИПД указывает на ширину распределения частиц по размерам и оно находится в диапазоне от 0 до 1. ИПД = 0 означает, что в суспензии отсутствует распределение частиц по размерам. Дисперсия, обладающая значением ИПД, равным 0,1 или менее, считается моодисперсной и дисперсия, обладающая значением ИПД, равным от 0,1 до 0,5, считается обладающей узким распределением частиц по размерам. В то же время дисперсия, обладающая значением ИПД, равным более 0,5, считается полидисперсной.

Методика исследования 2: Исследование диспергируемости

Для исследования диспергируемости композиций в искусственном желудочном соке натошак (FaSSIF) анализировали профили диспергирования с использованием устройства μ DISS Profiler (Pion Inc.). По 100 мкл каждой из композиций помещали на поверхность 10 мл FaSSIF, нагретого до 37°C, и перемешивали при скорости, равной 200 об/мин. В моменты времени, равные 5, 10, 15, 20, 25, 30 и 60 мин, из центра сосуда с помощью пластмассовой трубки отбирали аликвоты раствора объемом 50 мкл и определяли концентрацию исследуемого соединения с помощью СЭЖХ (сверхэффективная жидкостная хроматография). Диспергируемость (%) определяли с помощью приведенного ниже уравнения.

Диспергируемость (%) = (концентрация соединения в отобранной аликвоте раствора/концентрация соединения I при однородном диспергировании полного количества композиции) \times 100

Методика исследования 3: Расчет фармакокинетических параметров

Из отобранных образцов крови центрифугированием отделяли плазму и после депротеинизации ацетонитрилом с помощью прибора для ЖХ-МС/МС определяли концентрацию соединения в плазме. На основании изменений концентрации в плазме получали зависимость концентрации лекарственного средства в плазме от времени и с помощью неблочного анализа и с использованием предназначенного для анализа фармакокинетических параметров программного обеспечения Phoenix WinNonlin 8.2 (Certara, L. P.)

рассчитывали площадь под кривой (ППК) и максимальную концентрацию в плазме ($C_{\text{макс}}$).

Пример получения 1:

Получение соединения 1

- 5 Соединение 1 ("(5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-втор-бутил)-18-циклопентил-29-(3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенетил)-36-этил-11-изобутил-N,N,5,6,12,16,19,33-октаметил-35-(4-метилбензил)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-ундекаоксотетра триаконтагидро-2H,4H-спиро[азето[2,1-u]пирроло[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]ундекааза циклотетра триаконтин-21,1'-циклопентан]-15-карбоксамид"), обладающее приведенной ниже структурой, синтезировали в соответствии с приведенной ниже схемой 1:
- 10

Соединение 1

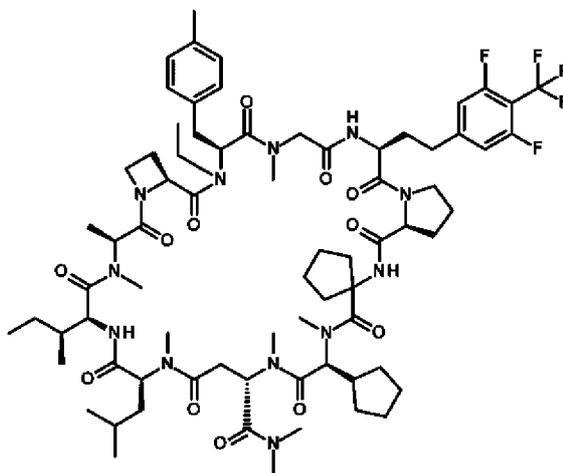
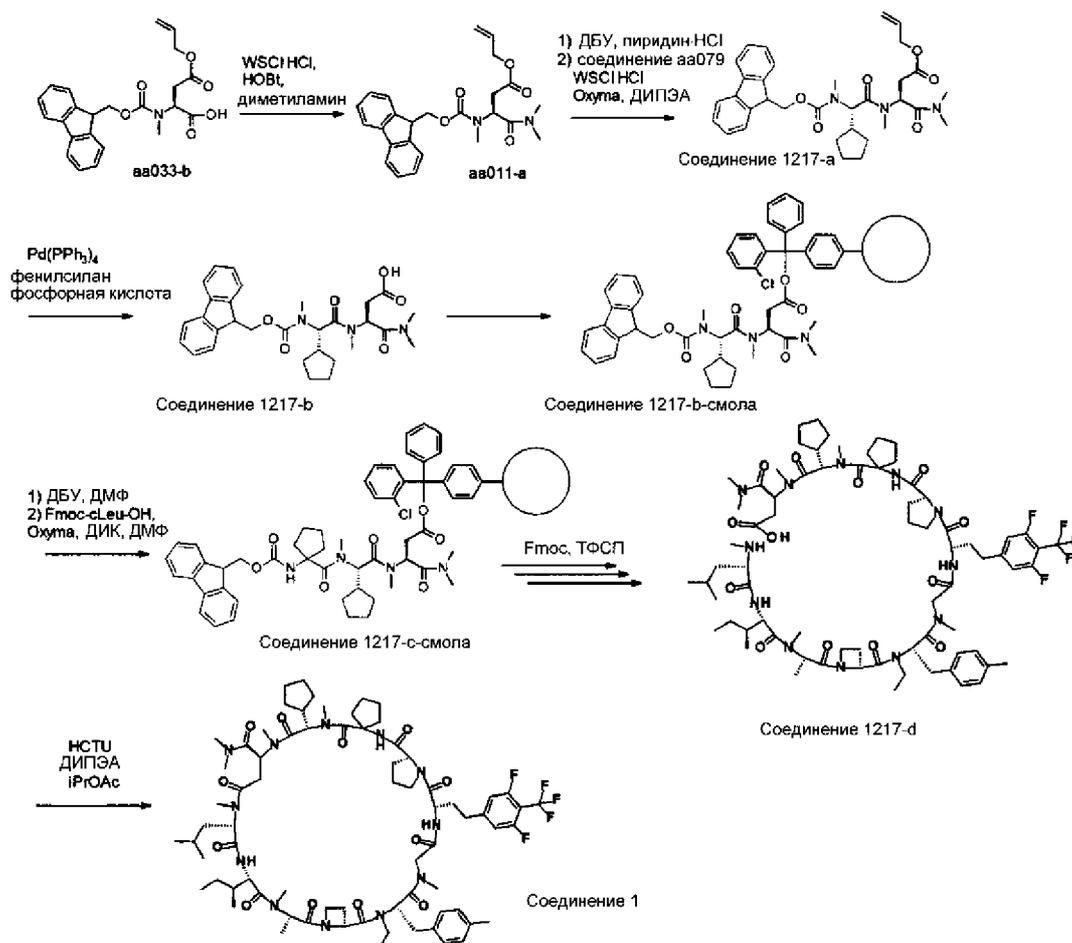
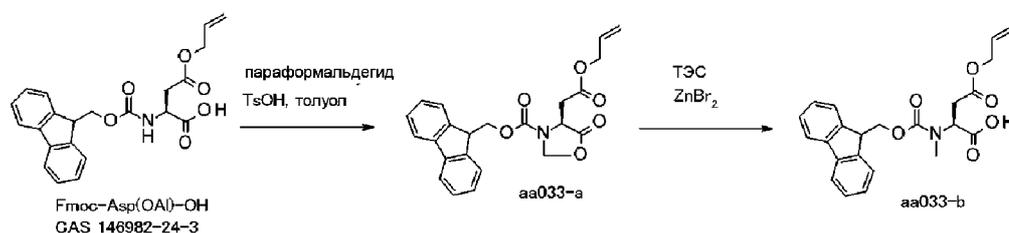


Схема 1



ТФСП = твердофазный синтез пептидов

- 5 Синтез соединения aa033-b ((2S)-2-[9H-флуорен-9-илметоксикарбонил (метил)амино]-4-оксо-4-проп-2-еноксибутановая кислота)



- 10 Fmoc-Asp(OAl)-OH ((2S)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-оксо-4-проп-2-еноксибутановая кислота, регистрационный № CAS: 146982-24-3) (200 г, 506 ммоль), п-толуолсульфоновую кислоту (ПТСК, 5,7 г, 0,05 экв.) и параформальдегид (45,6 г, 3 экв.) смешивали с толуолом и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали из раствора реакционной смеси при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и дважды

промывали водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, от 0/100 до 30/70) и получали
5 соединение aa033-а (9Н-флуорен-9-илметил (4S)-5-оксо-4-(2-оксо-2-проп-2-еноксиэтил)-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат) (175 г, 85%). Его смешивали с другой порцией, синтезированной таким же образом, и использовали в следующей реакции.

ЖХМС (ИЭР (ионизация электрораспылением)): $m/z = 408 (M+H)^+$.

10 Время удерживания: 1,407 мин (условия проведения анализа: SMDmethod_20).

Смешанный раствор соединения aa033-а (100 г, 245 ммоль), бромид цинка ($ZnBr_2$) (110 г, 496 ммоль) и триэтилсилана (ТЭС) (56 г, 481,6 ммоль) в дихлорметане (ДХМ) (1 л) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 48 ч. Четыре порции раствора реакционной смеси,

15 содержащей такие же количества, смешивали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в МТБЭ и 10 раз экстрагировали с помощью 0,5 М фосфатного буфера (рН = примерно 7,5). Водные слои объединяли, значение рН устанавливали равным 2 с помощью 5 М водного раствора хлористоводородной кислоты и дважды экстрагировали

20 изопропилацетатом (ИПАЦ). Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Для удаления ИПАЦ к полученному остатку добавляли МТБЭ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Эту процедуру повторяли 6 раз и получали соединение aa033-b ((2S)-2-[9Н-флуорен-9-

25 илметоксикарбонил(метил)амино]-4-оксо-4-проп-2-еноксибутановая кислота) (270 г, 54%).

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 410 (M+H)^+$.

Время удерживания: 1,956 мин (условия проведения анализа: SMDmethod_05).

Синтез соединения aa011-а

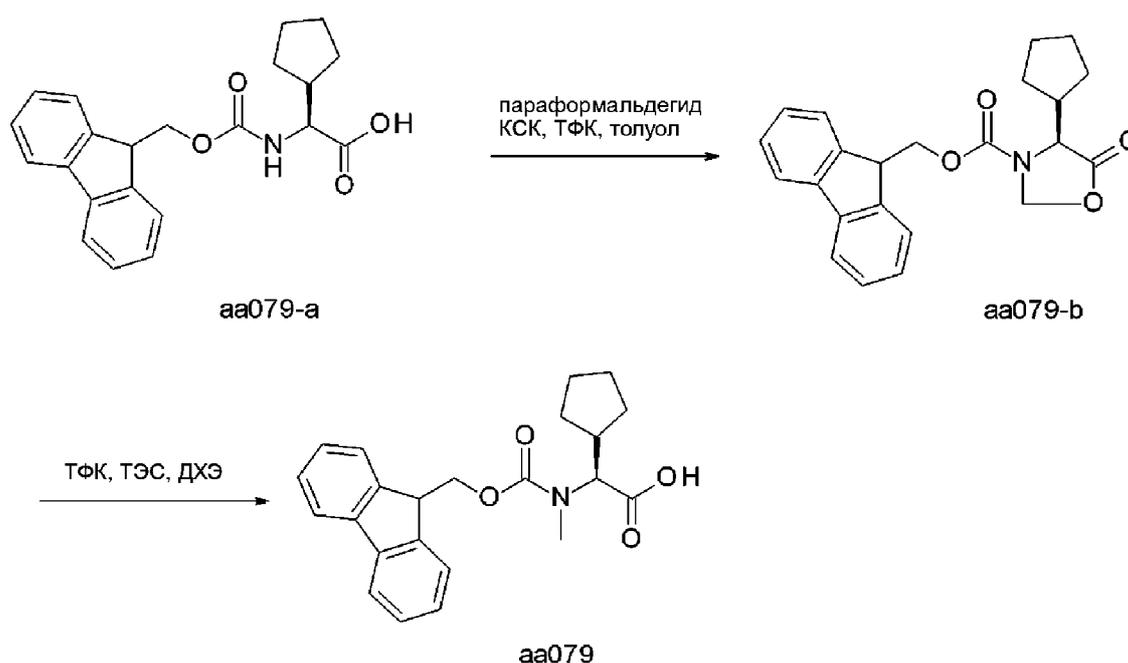
30 В атмосфере азота при охлаждении льдом к раствору $WSCI \cdot HCl$ (27,4 г, 143 ммоль) в ДМФ (217 мл) добавляли $NOBt$ (17,72 г, 131 ммоль), Затем добавляли соединение aa033b (48,8 г, 119 ммоль) в виде смешанного раствора в ДХМ (90 мл) и ДМФ (90 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К

смеси по каплям добавляли раствор диметиламина в ТГФ (2 моль/л, 65,6 мл, 131 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом (488 мл) и органическую фазу дважды промывали хлористоводородной кислотой (1 моль/л, 390 мл), затем промывали водой, дважды промывали смешанным раствором, содержащим водный раствор гидрокарбоната натрия и воду (1:1, 488 мл), и один раз промывали смешанным раствором, содержащим рассол и воду (1:1, 488 мл). Затем полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали соединение aa011-a (51,16 г, выход: 98%).

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 437,0 (M+N)^+$

Время удерживания: 1,262 мин (условия проведения анализа: SMDFA05)

Синтез соединения aa079, (2S)-2-циклопентил-2-[9H-флуорен-9-илметоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты (Fmoc-MeGly(cPent)-OH)



К смешанному раствору соединения aa079-a ((2S)-2-циклопентил-2-[9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино]уксусная кислота, Fmoc-Gly(cPent)-OH) (30,0 г, 82 ммоль), параформальдегида (7,39 г, 246 ммоль) и КСК (0,954 г, 4,10 ммоль) в толуоле (160 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (ТФК) (9,0 мл) и затем смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Раствор реакционной смеси охлаждали до комнатной температуры и затем твердое вещество удаляли

фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (220 мл) и затем последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении и получали соединение aa079-b в виде неочищенного продукта. Следующую реакцию

5 проводили без проведения дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 378 (M+H)^+$.

Время удерживания: 1,01 мин (условия проведения анализа: SQDFA05).

10 К смешанному раствору триэтилсилана (ТЭС) (65,5 мл, 410 ммоль) и соединения aa079-b при использовании полного количества соединения aa079-b, полученного выше, в дихлорэтано (ДХЭ) (90 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (ТФК) (76 мл, 984 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Раствор реакционной смеси охлаждали до комнатной температуры и затем

15 концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали смесью н-гексан/этилацетат (95/5) и сушили при пониженном давлении и получали соединение aa079 ((2S)-2-циклопентил-2-[9H-флуорен-9-илметоксикарбонил(метил)амино]уксусная кислота, Fmoc-MeGly(cPent)-OH) (29,1 г, 93% за две стадии).

20 ЖХМС (ИЭР): $m/z = 380 (M+H)^+$.

Время удерживания: 0,92 мин (условия проведения анализа: SQDFA05).

Синтез соединения 1217-a

К раствору соединения aa079 (42,2 г, 111 ммоль) и охута (19,99 г, 141 ммоль) в ДМФ (391 мл) при комнатной температуре добавляли WSCI-HCl (31,5 г, 164 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин и получали раствор А.

25

К раствору соединения aa011-a (51,16 г, 117 ммоль) в ДМФ (391 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре по каплям добавляли ДБУ (17,49 мл, 117 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. К смеси добавляли пиридингидрохлорид (14,9 г, 129 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. К полученному реакционному раствору добавляли раствор А и ДИПЭА (22,46 мл, 129 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 7 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли этилацетатом (422 мл), дважды промывали хлористоводородной кислотой (1 моль/л, 422 мл) и

30

полученную водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (422 мл). Все органические фазы объединяли и последовательно промывали водой (422 мл), смешанным раствором, содержащим водный раствор гидрокарбоната натрия и воду (1:1, 422 мл), и смешанным раствором, содержащим насыщенный рассол и воду (1:1, 422 мл). Затем полученную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДХМ (512 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. К смеси добавляли сульфат магния (30 г), смесь перемешивали в течение 30 мин и затем твердое вещество удаляли фильтрованием. Полученный раствор очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали соединение 1217-а (55,55 г, выход: 87%).

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 598,2 (M+Na)^+$

Время удерживания: 1,320 мин (условия проведения анализа: SMDAM05)

Синтез соединения 1217-b

В атмосфере азота при комнатной температуре к раствору соединения 1217-а (55,55 г, 96 ммоль) в ДХМ (193 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,115 г, 0,965 ммоль) и затем по каплям добавляли фенилсилан (8,31 мл, 67,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор реакционной смеси разбавляли с помощью МТБЭ (556 мл) и экстрагировали смешанным раствором, содержащим насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и воду (1:1, 556 мл). Полученную органическую фазу экстрагировали водой (278 мл). Водные фазы объединяли и добавляли ДХМ (556 мл). К смеси по каплям добавляли фосфорную кислоту (56,7 г, 579 ммоль) и значение pH смеси устанавливали равным от 2 до 3. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (556 мл). Полученные органические фазы объединяли, промывали с смешанным раствором, содержащим насыщенный рассол и воду (1:1, 556 мл), и затем сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали соединение 1217-b (48,87 г, выход: 95%).

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 536 (M+H)^+$

Время удерживания: 1,138 мин (условия проведения анализа: SMDAM05)

[1208]

Синтез соединения 1217-b-смола

В сосуд для проведения реакции, снабженный фильтром, помещали 2-хлортритилхлоридную смолу (приобретали у фирмы Sunresin New Materials Co., Ltd., 1,36 ммоль/г, 114 г, 155 ммоль), добавляли ДХМ (1140 мл), смесь
5 перемешивали при 25°C в течение 45 мин и затем растворитель удаляли путем пропускания через фильтр. В сосуд для проведения реакции добавляли раствор соединения 1217-b (48,87 г, 91 ммоль), метанола (29,6 мл, 730 ммоль) и ДИПЭА (76 мл, 438 ммоль) в ДХМ (798 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 60 мин и раствор удаляли путем пропускания через фильтр. Затем в сосуд для
10 проведения реакции добавляли раствор метанола (111 мл, 2737 ммоль) и ДИПЭА (76 мл, 438 ммоль) в ДХМ (684 мл), смесь перемешивали при 25°C в течение 90 мин и раствор удаляли путем пропускания через фильтр. В сосуд для проведения реакции добавляли ДХМ (570 мл), смесь перемешивали в течение 5 мин и раствор удаляли путем пропускания через фильтр. Эту процедуру
15 промывки смолы повторяли еще 4 раза и полученную смолу сушили при пониженном давлении и получали соединение 1217-b-смола (140,5 г). Загруженное количество, определенное по методике количественного определения содержания смолы, описанной в этом примере, составляло 0,482 ммоль/г.

20 Синтез соединения 1217-c-смола

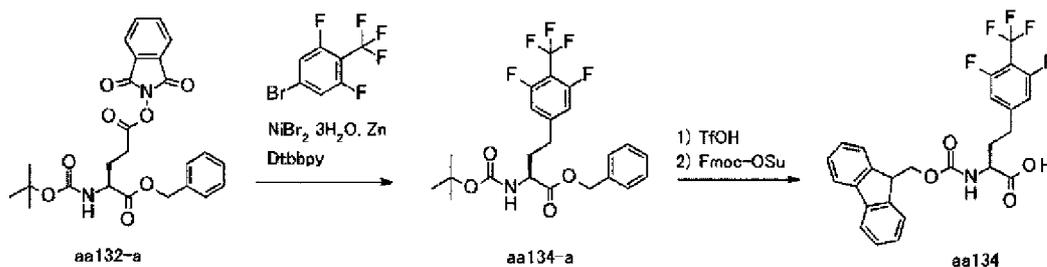
Полученную выше смолу (0,482 ммоль/г, 60 г, 28,92 ммоль) помещали в пластмассовый сосуд для проведения твердофазной реакции. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции при комнатной температуре добавляли ДХМ (600 мл) и после встряхивания в течение 5 мин растворитель удаляли путем
25 пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (420 мл) и после встряхивания в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще один раз. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли раствор диазибициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, 420 мл) и
30 проводили удаление защитной группы Fmoc. После встряхивания в течение 10 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (420 мл) и после встряхивания в течение 5 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту.

В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли раствор триэтиламингидрохлорида (7,96 г, 57,8 ммоль) в ДХМ (420 мл) и после встряхивания в течение 5 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДХМ (420 мл) и после встряхивания в течение 5 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (420 мл) и после встряхивания в течение 5 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще один раз.

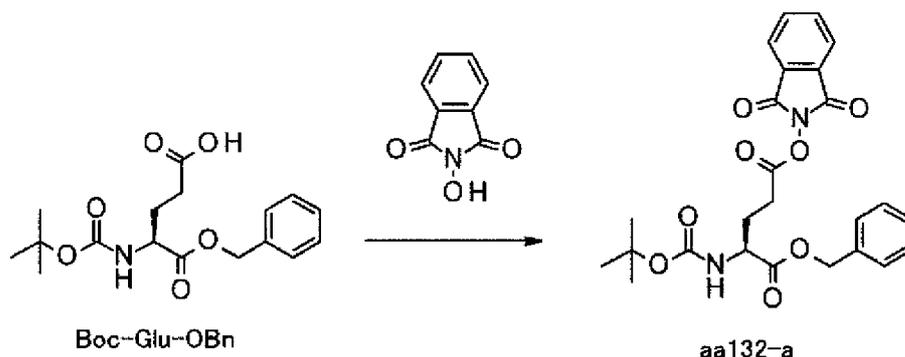
10 Смешивали раствор Fmoc-cLeu-OH (40,7 г, 116 ммоль, регистрационный № CAS: 117322-30-2) и охута (10,3 г, 72,3 ммоль) в ДМФ (180 мл) и раствор N,N'-диизопропилкарбодиимида (ДИК) в ДМФ (10%, 216 мл) и через 2 мин смесь добавляли в сосуд для проведения твердофазной реакции, описанный выше. Этот сосуд для проведения твердофазной реакции встряхивали при 50°C в
15 течение 24 ч и затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (420 мл) и после встряхивания при комнатной температуре в течение 5 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 4 раза. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции
20 добавляли ДХМ (420 мл) и после встряхивания при комнатной температуре в течение 5 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДХМ повторяли еще 5 раз. Полученную смолу сушили при пониженном давлении и получали соединение 1217-с-смола (62,5 г).

Синтез соединения aa134

25 Синтез соединения aa134, (2S)-4-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)бутановой кислоты (Fmoc-Nph(4-CF3-35-F2)-OH)



Синтез соединения aa132-а, (1-О-бензил-5-О-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил)(2S)-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]пентандиоата



К раствору (4S)-4-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]-5-оксо-5-фенилметоксипентановой кислоты (Boc-Glu-OBn, регистрационный № CAS: 30924-93-7) (200 г, 592,82 ммоль), N-гидроксифталимида (106 г, 649,78 ммоль, 1,10 экв.) и ДМАП (3,6 г, 29,47 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (2 л) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ДИК (138 мл, 1,54 экв.). Раствор реакционной смеси перемешивали при 25°С в течение 16 ч, твердое вещество удаляли фильтрованием и растворитель выпаривали из фильтрата при пониженном давлении. Остаток разбавляли толуолом, полученное твердое вещество удаляли фильтрованием и растворитель выпаривали из фильтрата при пониженном давлении. Остаток очищали путем перекристаллизации (ацетон/гептан) и получали соединение aa132-а (1-О-бензил-5-О-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил) (2S)-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]пентандиоат) (230 г, 80%). ЖХМС (ИЭР): m/z = 505,2 (M+Na)⁺.

Время удерживания: 0,992 мин (условия проведения анализа: SMDmethod_16).

Для получения содержащего Ni раствора тригидрат бромида никеля (NiBr₂·3H₂O) (13,5 г, 49,7 ммоль, 0,3 экв.) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридил (dtbbpy, регистрационный № CAS: 72914-19-3) (13,3 г, 49,7 ммоль, 0,3 экв.) добавляли к ДМА (400 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 50°С в течение 3 ч.

Смешанный раствор соединения aa132-а (1-О-бензил-5-О-(1,3-диоксоизоиндоил-2-ил) (2S)-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]пентандиоат) (80 г, 166 ммоль), порошкообразного цинка (54,2 г, 829 ммоль, 5 экв.) и 4-бром-1,3-дифтор-2-(трифторметил)бензола (регистрационный № CAS: 156243-64-0, 86,6 г, 332 ммоль, 2 экв.) в ДМА (400 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч.

Добавляли полученный выше содержащий Ni раствор и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К раствору реакционной смеси добавляли водный раствор ЭДТК·2Na (800 мл, 10%) и твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, затем объединенные органические слои промывали рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали соединение aa134-а (57,2 г, 69%).

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 496 (M+Na)^+$.

Время удерживания: 1,544 мин (условия проведения анализа: SMDmethod_15).

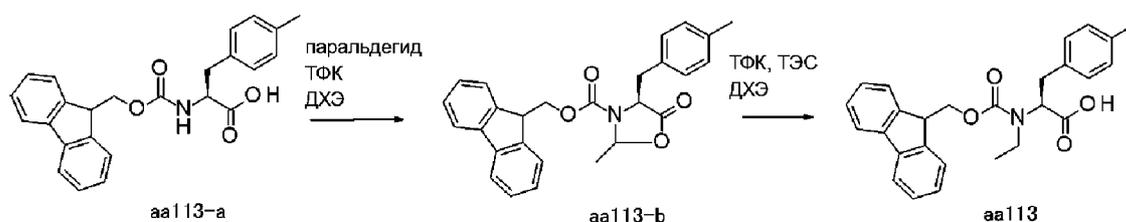
Смешанный раствор соединения aa134-а (57,2 г, 121 ммоль) в толуоле (690 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли трифторметансульфоновую кислоту (TfOH) (54,4 г, 362 ммоль, 3 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли воду (58 мл). Этот смешанный раствор экстрагировали водой и объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали 60 г остатка. К остатку добавляли смесь ацетонитрил/вода (400/400 мл) и значение pH устанавливали равным 7 с помощью водного раствора гидроксида натрия (48%). К раствору добавляли Fmoc-OSu (36,6 г, 108,6 ммоль, 0,9 экв.), значение pH устанавливали равным 8,0 с помощью водного раствора гидроксида натрия (48%) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Для удаления твердого компонента раствор реакционной смеси фильтровали, промывая смесью ацетонитрил/вода (1/1). Фильтрат разбавляли ацетонитрилом и подкисляли водным раствором хлористоводородной кислоты, обладающим концентрацией 6 моль/л, и осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и получали соединение aa134 ((2S)-4-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)бутановая кислота, Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH) (52 г, 83%).

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 528,45 (M+Na)^+$.

Время удерживания: 3,538 мин (условия проведения анализа: SMDmethod_14).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,78-7,54 (m, 3H), 7,48-7,20 (m, 6H), 4,33 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,24 (t, J=6,9 Гц, 1H), 3,97-3,84 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 1H).

Синтез соединения aa113, (2S)-2-[этил(9H-флуорен-9-илметоксикарбонил)амино]-3-(4-метилфенил)пропановой кислоты (Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH)



Соединение aa113-a ((2S)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-3-(4-метилфенил)пропановая кислота, Fmoc-Phe(4-Me)-OH) (5,62 г, 14,0 ммоль, регистрационный № CAS: 199006-54-7) в атмосфере азота суспендировали в дихлорэтано (ДХЭ) (17,5 мл), добавляли паральдегид (5,61 мл, 42,0 ммоль) и трифторуксусную кислоту (ТФК) (9,65 мл, 126 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Полученный реакционный раствор, содержащий соединение aa113-b, использовали на следующей стадии без обработки.

ЖХМС (ИЭР): m/z = 428 (M+H)⁺.

Время удерживания: 1,03 мин (условия проведения анализа: SQDFA05).

К полученному реакционному раствору, содержащему соединение aa113-b, добавляли дихлорэтан (ДХЭ) (17,5 мл), трифторуксусную кислоту (ТФК) (19,3 мл, 252 ммоль) и триэтилсилан (ТЭС) (20,1 мл, 126 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 17 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, затем полученный остаток растворяли в этилацетате (40 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и насыщенным рассолом (40 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (30 мл) и дважды промывали гексаном (15 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (ацетонитрил с добавлением 0,1% муравьиной кислоты/дистиллированная вода с добавлением 0,1% муравьиной кислоты) и получали соединение aa113 ((2S)-2-

[этил(9H-флуорен-9-илметоксикарбонил)амино]-3-(4-метилфенил)пропановая кислота, Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH) (4,4 г, 73% за две стадии).

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 430 (M+H)^+$.

Время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: SQDFA05).

5 Последующее удлинение Fmoc-Pro-OH (регистрационный № CAS: 71989-31-6), Fmoc-Hph(4-CF₃-35-F₂)-OH (соединение aa134), Fmoc-MeGly-OH (регистрационный № CAS: 77128-70-2), Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH (соединение aa113), Fmoc-Aze(2)-OH (регистрационный № CAS: 136552-06-2), Fmoc-MeAla-OH (регистрационный № CAS: 84000-07-7) и Fmoc-Pe-OH (регистрационный № CAS: 71989-23-6) проводили по методике твердофазного синтеза с использованием Fmoc с использованием синтезатора пептидов (MultiPep RSi), выпускающегося фирмой Intavis Peptide Services GmbH. Конкретные процедуры проводили в соответствии с инструкцией, прилагаемой к синтезатору.

15 В 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли соединение 1217-с-смола (по 200 мг в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и сосуды помещали в синтезатор пептидов. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли дихлорметан (ДХМ) и проводили набухание смолы путем выдерживания в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли путем пропускания через фритту.

20 Удлинение Fmoc-Pro-OH

Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции), нагревали при 30°C и через 10 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все эти 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 3 раза. Затем в находящемся в синтезаторе сосуде для смешивания смешивали раствор Fmoc-Pro-OH (регистрационный № CAS: 71989-31-6) (0,6 моль/л) и HOAt (0,375 моль/л) в NMP (0,6 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции) и раствор N,N'-диизопропилкарбодиимида (ДИК) в ДМФ (10 об./об.%, 0,72 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции), затем смесь добавляли во все 30 сосудов для проведения

твердофазной реакции и сосуды выдерживали при 40°C в течение 4 ч. Затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще 2 раза.

Удлинение Fmoc-Nph(4-CF₃-35-F₂)-ОН (соединение aa134)

Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции, содержащие смолу, полученную выше, добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и сосуды нагревали при 35°C и через 10 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 3 раза. Затем в находящемся в синтезаторе сосуде для смешивания смешивали раствор Fmoc-Nph(4-CF₃-35-F₂)-ОН (соединение aa134) (0,45 моль/л) и HOAt (0,375 моль/л) в NMP (0,6 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции) и раствор N,N'-диизопропилкарбодиимида (ДИК) в ДМФ (10 об./об.%, 0,72 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции), затем смесь добавляли во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции и сосуды выдерживали при 40°C в течение 2,5 ч. Затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще 2 раза.

Удлинение Fmoc-MeGly-ОН

Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции, содержащие смолу, полученную выше, добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и сосуды нагревали при 35°C и через 10 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через

фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 3 раза. Затем в находящемся в синтезаторе сосуде для смешивания смешивали раствор Fmoc-MeGly-OH (0,6 моль/л) и HOAt (0,375 моль/л) в NMP (0,6 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции) и раствор N,N'-

5 диизопропилкарбодиимида (ДИК) в ДМФ (10 об./об.%, 0,72 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции), затем смесь добавляли во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции и сосуды выдерживали при 40°C в течение 2,5 ч. Затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в
10 каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще 2 раза.

Удлинение Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH (соединение aa113)

Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции, содержащие
15 смолу, полученную выше, добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и сосуды нагревали при 35°C и через 10 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения
20 твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 3 раза. Затем в находящемся в синтезаторе сосуде для смешивания смешивали раствор Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH (0,6 моль/л), полученного так, как описано выше, и HOAt (0,375 моль/л) в NMP (0,6 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной
25 реакции) и раствор N,N'-диизопропилкарбодиимида (ДИК) в ДМФ (10 об./об.%, 0,72 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции), затем смесь добавляли во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции и сосуды выдерживали при 40°C в течение 2,5 ч. Затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной
30 реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще 2 раза.

Удлинение Fmoc-Aze(2)-ОН

Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции, содержащие смолу, полученную выше, добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной

5 реакции) и сосуды нагревали при 35°C и через 10 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения

10 твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 3 раза.

Затем в находящемся в синтезаторе сосуде для смешивания смешивали раствор Fmoc-Aze(2)-ОН (0,6 моль/л) и HOObt (0,375 моль/л) в NMP и ДМСО (7:3) (0,6

15 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции) и раствор N,N'-диизопропилкарбодиимида (ДИК) в ДМФ (10 об./об.%, 0,72 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции), затем смесь добавляли во все 30

сосудов для проведения твердофазной реакции и сосуды выдерживали при 60°C в течение 5 ч. Затем во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли раствор N,N'-диизопропилкарбодиимида (ДИК) в ДМФ (10 об./об.%,

20 по 0,72 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и выдерживали при 60°C в течение 5 ч. Затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции

добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной

25 реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще 2 раза.

Удлинение Fmoc-MeAla-ОН

Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции, содержащие смолу, полученную выше, добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной

30 реакции) и сосуды нагревали при 35°C и через 10 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения

твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 3 раза.

Затем в находящемся в синтезаторе сосуде для смешивания смешивали раствор

Fmoc-MeAla-OH (0,6 моль/л) и HOAt (0,375 моль/л) в NMP (0,6 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции) и раствор N,N'-диизопропилкарбодимида (ДИК) в ДМФ (10 об./об.%, 0,72 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции), затем смесь добавляли во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции и сосуды выдерживали при 40°C в течение 2,5 ч. Затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще 2
10 раза.

Удлинение Fmoc-Phe-OH

Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции, содержащие смолу, полученную выше, добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной
15 реакции) и сосуды нагревали при 35°C и через 10 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 3 раза.
20 Затем в находящемся в синтезаторе сосуде для смешивания смешивали раствор Fmoc-Phe-OH (0,6 моль/л) и HOAt (0,375 моль/л) в NMP (0,6 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции) и раствор N,N'-диизопропилкарбодимида (ДИК) в ДМФ (10 об./об.%, 0,72 мл для каждого сосуда для проведения твердофазной реакции), затем смесь добавляли во все 30
25 сосудов для проведения твердофазной реакции и сосуды выдерживали при 40°C в течение 10 ч. Затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. Во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (по 1,4 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще 2
30 раза. Затем, во все 30 сосудов для проведения твердофазной реакции добавляли ДХМ (по 1,6 мл в каждый сосуд для проведения твердофазной реакции) и растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы повторяли еще 5 раз. Смолы извлекали из всех 30 сосудов для проведения

твердофазной реакции и смешивали и затем использовали для проведения последующих процедур.

Удлинение Fmoc-MeLeu-OH (регистрационный № CAS: 103478-62-2)

Смолу, полученную выше, помещали в пластмассовый сосуд для
5 проведения твердофазной реакции объемом 200 мл и в сосуд добавляли ДХМ (60 мл). Сосуд встряхивали при 30°C в течение 5 мин, затем растворитель удаляли путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли толуол (50 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию
10 промывки смолы толуолом повторяли еще один раз. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в толуоле (2 об./об.%, 45 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту.

В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли толуол (50
15 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы толуолом повторяли еще один раз. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДХМ (50 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с
20 помощью ДХМ повторяли еще один раз. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли раствор Fmoc-MeLeu-OH (4,25 г, 11,57 ммоль), [этилциано(гидроксимино)ацетат-O₂]три-1-пирролидинилфосфонийгексафторфосфорной кислоты (PyOxum) (6,10 г, 11,57 ммоль) и ДИПЭА (3,03 мл, 17,35 ммоль) в ДХМ (45 мл) и сосуд встряхивали при
25 30°C в течение 3 ч. Затем раствор удаляли путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (50 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 4 раза. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции
30 добавляли ДХМ (50 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДХМ повторяли еще 3 раза. Затем полученную смолу сушили при пониженном давлении.

В сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДХМ (60 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (50 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще один раз. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли раствор диазабициклоундецена (ДБУ) в ДМФ (2 об./об.%, 45 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 15 мин раствор удаляли путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДМФ (50 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДМФ повторяли еще 4 раза. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли ДХМ (50 мл) и после встряхивания при 30°C в течение 5 мин растворитель удаляли путем пропускания через фритту. Эту стадию промывки смолы с помощью ДХМ повторяли еще 4 раза и получали загруженное на смолу соединение 1217-d.

Синтез соединения 1217-d (отщепление пептида от смолы)

В сосуд для проведения твердофазной реакции, содержащий смолу, полученную выше, добавляли смешанный раствор, содержащий 2,2,2-трифторэтанол (ТФЭ) (60 мл), ДХМ (60 мл) и ДИПЭА (0,909 мл), и сосуд встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор извлекали путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции добавляли смешанный раствор, содержащий 2,2,2-трифторэтанол (ТФЭ) (30 мл) и ДХМ (30 мл) и после встряхивания при комнатной температуре в течение 5 мин раствор извлекали путем пропускания через фритту. В этот сосуд для проведения твердофазной реакции дополнительно добавляли смешанный раствор, содержащий 2,2,2-трифторэтанол (ТФЭ) (30 мл) и ДХМ (30 мл) и после встряхивания при комнатной температуре в течение 5 мин раствор извлекали путем пропускания через фритту. Все извлеченные растворы объединяли и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали соединение 1217-d (3,85 г) в виде неочищенного продукта.

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 1453,9$ (М-Н)-

Время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: SQDAA50)

Синтез соединения 1 (циклизация и очистка пептида)

Соединение 1217-d (3,85 г), полученное выше, растворяли в смешанном растворе, содержащем изопропилацетат (529 мл) и ДИПЭА (0,915 мл, 5,24 ммоль). К смеси добавляли НСТУ (О-(1Н-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат, регистрационный № CAS: 330645-87-9) (1,805 г, 4,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении до уменьшения объема раствора, равного половине исходного. К полученному раствору добавляли смешанный раствор, содержащий насыщенный водный раствор хлорида аммония (40 мл) и воду (40 мл), и смесь экстрагировали изопропилацетатом (350 мл). Полученную органическую фазу последовательно промывали смешанным раствором, содержащим насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (40 мл) и воду (40 мл), и смешанным раствором, содержащим насыщенный рассол (40 мл) и воду (40 мл), и затем сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали 3,36 г остатка. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой на силикагеле (Daisogel SP-120-40/60-ODS-RPS, в качестве элюента использовали смесь ацетонитрил (с добавлением 0,1% муравьиной кислоты)/вода (с добавлением 0,1% муравьиной кислоты)) и элюат, содержащий искомое соединение, лиофилизировали и получали соединение 1, находящееся в аморфном состоянии (1,36 г, выход: 34%). Данные масс-спектрометрического анализа и полученное с помощью жидкостной хроматографии время удерживания для полученного соединения 1 приведены ниже.

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 1437,7 (M+H)^+$

Время удерживания: 7,496 мин (условия проведения анализа: SSC-A-AF-01).

Пример получения 2:

Получение затравочных кристаллов, использовавшихся в примере получения 3

Соединение 1 (122,3 мг), находящееся в аморфном состоянии, полученное в примере получения 1, растворяли в ДМСО (0,612 мл) и раствор (0,015 мл) лиофилизировали при -20°C в течение 2 дней. К полученному лиофилизированному продукту добавляли смешанный раствор, содержащий

воду и ацетонитрил (3:1, 0,015 мл), и смесь перемешивали при встряхивании при комнатной температуре в течение 7 дней и получали кристалл гидрата соединения 1 (форма С).

Пример получения 3:

5 Кристаллизация соединения 1: синтез кристалла гидрата
"(5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-втор-бутил)-18-циклопентил-29-
(3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенетил)-36-этил-11-изобутил-N,N,5,6,12,16,19,33-
октаметил-35-(4-метилбензил)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-
ундекаоксотетраатриаконтагидро-2H,4H-спиро[азето[2,1-и]пирроло[2,1-
10 и][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]ундекаазациклотетраатриаконтин-21,1'-
циклопентан]-15-карбоксамид" (форма С).

Раствор, содержащий соединение 1, добавляли в реакционный бак, в
котором воздух заменяли на азот, и внешнюю температуру реакционного бака
устанавливали равной 40°C, затем добавляли очищенную воду (10,9 кг),
15 профильтрованную с использованием фильтра (CCF-G100-D1N). В реакционный
бак добавляли суспензию, полученную путем добавления затравочных
кристаллов соединения 1 (10,2 г), полученных по такой же методике, как
описанная в примере получения 2, к смешанному раствору ацетон (59,2 г)/вода
(61,2 г). Суспензию добавляли в реакционный бак, промывая сосуд, который
20 содержал суспензию, смесью ацетон (59,2 г)/вода (61,2 г), и затем смесь
перемешивали в течение 2 ч и 1 мин. Добавляли очищенную воду (2,7 кг),
профильтрованную с использованием фильтра (CCF-G100-D1N), и смесь
перемешивали в течение 7 ч и 10 мин. Затем в реакционный бак добавляли
суспензию, полученную путем добавления затравочных кристаллов соединения
25 1 (10,2 г), полученных по такой же методике, как описанная в примере
получения 2, к смешанному раствору ацетон (59,2 г)/вода (61,2 г). Суспензию
добавляли в реакционный бак, промывая сосуд, который содержал суспензию,
смесью ацетон (59,2 г)/вода (61,2 г), и затем смесь перемешивали в течение 12 ч
и 40 мин. Добавляли очищенную воду (2,7 кг), профильтрованную с
30 использованием фильтра (CCF-G100-D1N), и смесь перемешивали в течение 2 ч.
После проводимого в течение 1 ч понижения внешней температуры
реакционного бака от равной 40°C до 25°C реакционную смесь перемешивали в
течение 18 ч и 44 мин. Реакционную смесь фильтровали под давлением с

использованием ткани для фильтрации (PF-020) и полученные кристаллы промывали, промывая реакционный бак и устройство для фильтрации смешанным раствором, содержащим ацетон (7,5 кг) и очищенную воду (7,5 кг), профильтрованную с использованием фильтра (CCF-G100-E1N). Полученные кристаллы промывали очищенной водой (17,0 кг×2), профильтрованной с использованием фильтра (CCF-G100-E1N), в устройстве для фильтрации, из которого извлекали кристаллы, сбрасывали давление и внешнюю температуру устройства для фильтрации устанавливали равной 70°C для проведения сушки кристаллов в течение 17 ч. Кроме того, кристаллы сушили при внешней температуре, равной от комнатной температуры до 30°C, в течение 27 ч. Высушенный порошок извлекали из устройства для фильтрации и получали белое порошкообразное вещество (2,6 кг).

Установлено, что полученное белое порошкообразное вещество обладало такой же структурой, как и соединение, полученное в разделе "Синтез соединения 1 (циклизация и очистка пептида)" примера получения 1.

Время удерживания определяли по методике анализа с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), описанной ниже.

Условия проведения анализа с помощью ВЭЖХ

Прибор: Waters ACQUITY UPLC H-Class

Колонка: ACQUITY UPLC CSH C18 (Waters), 2,1 мм (внутренний диаметр)×150 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза: 0,05% ТФК/вода (А), 0,05% ТФК/MeCN (В)

Методика элюирования: В) 20% (0 мин) → 100% (24 мин) → 100% (29 мин) → 20% (29,1 мин) → 20% (34 мин)

Скорость потока: 0,3 мл/мин

Температура колонки: 50°C

Длина волны детектирования: 220 нм (ДФМ)

Время удерживания, полученное путем анализа с помощью ВЭЖХ: 18,199 мин

Анализ с помощью порошковой рентгенографии проводили с использованием прибора для ПРРГ, описанного ниже.

Условия проведения ПРРГ

Измерительный прибор: X'pert-pro MPD (выпускается фирмой PANalytical Ltd.)

Источник: CuK α

Напряжение на трубке: 45 кВ

Сила тока на трубке: 40 мА

Диапазон сканирования: от 3 до 40°

Скорость сканирования: 4,2°/мин

5 Размер шага: 0,017°

В результате исследования получены основные пики при следующих значениях 2θ : 4,964°, 7,921°, 8,296°, 8,855°, 9,956°, 10,435°, 11,729°, 12,704°, 13,552°, 13,901°, 15,895°, 16,643° и 17,813° ($\pm 0,2^\circ$). Результаты анализа представлены на фиг. 1.

10 Термогравиметрический и дифференциальный термический анализ кристалла гидрата соединения 1 (форма С), полученного по такой же методике, как описанная в примере получения 3, проводили с использованием приведенных ниже условий. Результаты представлены на фиг. 2.

Измерительный прибор: TGA/DSC 3+ (выпускается фирмой Mettler-Toledo International Inc.)

15

Диапазон измерений: от 25 до 350°C

Скорость нагрева: 10°C/мин

Атмосфера: сухой азот

20

Содержание влаги в кристалле гидрата соединения 1 (форма С), полученного по такой же методике, как описанная в примере получения 3, определяли по методике титрования по Карлу Фишеру. Исследования проводили с использованием устройства СА-310 (выпускается фирмой Nittoseiko Analytech Co., Ltd.) после кондиционирования образцов в лабораторных условиях. В результате исследования получено содержание влаги в кристалле гидрата соединения 1 (форма С), составляющее 6,50 мас.%.
25

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов для кристалла гидрата соединения 1 (форма С), полученного по такой же методике, как описанная в примере получения 3, проводили с использованием приведенных ниже условий. Измерительный прибор: Rigaku R-AXIS RAPID-II, снабженный дифрактометром VariMax Cu (выпускает фирма Rigaku Corporation)

30

Противокатод: Cu

Напряжение на трубке: 40 кВ

Сила тока на трубке: 30 мА

Температура: -180°C

Исследование: исследования проводили с использованием стратегии и продолжительности облучения, для которых полагали, что они являются подходящими для получения достаточных для структурного анализа

5 дифракционных картин.

Структурный анализ: начальное определение структуры проводили по прямой методике (SIR2004, CrystalStructure, Rigaku Corporation) и уточнение структуры проводили по полноматричной методике наименьших квадратов (SHELXL-

10 2017/1, APEX3, Bruker). Параметры всех атомов, не являющихся атомами водорода, уточняли с использованием анизотропных температурных коэффициентов. Атомы водорода, содержащиеся в молекуле воды, помещали в соответствующие положения путем закрепления и их параметры уточняли с использованием изотропного температурного коэффициента, равного $1,5 \times$ размер присоединенного атома кислорода. Другие атомы водорода помещали в

15 соответствующие положения с использованием модели "скачущих атомов" и их параметры уточняли с использованием изотропного температурного коэффициента, равного $1,2 \times$ размер присоединенного атома, не являющегося атомом водорода.

Результаты представлены на фиг. 3.

20 На основании результатов, полученных с помощью термогравиметрического и дифференциального термического анализа, титрования по Карлу Фишеру и рентгеноструктурного анализа монокристаллов, точно установлено, что кристалл гидрата соединения 1 (форма С) представляет собой кристалл гидрата, содержащий в кристаллической структуре одну

25 молекулу воды.

Проводили исследование динамической сорбции паров кристалла гидрата соединения 1 (форма С), полученного по такой же методике, как описанная в примере получения 3. Результаты представлены на фиг. 4.

Измерительный прибор: DVS Intrinsic (выпускается фирмой Surface Measurement Systems Ltd.)

30

Температура: 25°C

Значения относительной влажности (%) в моменты измерений:

Цикл 1: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0 (%)

5 Цикл 2: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0 (%)

Пороговое значение: 0,001 dm/dt (%/мин)

Минимальная температура адсорбции: 10 мин

Максимальная температура адсорбции: 1440 мин

10 В результате исследования установлено, что кристалл гидрата соединения I (форма C) представлял собой кристалл гидрата, масса которого изменяется на 3,3% при изменении числа гидратации при относительной влажности, находящейся в диапазоне от 0 до 95%.

15 Кристалл гидрата соединения I (форма C), полученный в примере получения 3 (ниже в настоящем изобретении иногда называющийся "соединением I"), использовали для получения и исследования приведенных ниже композиций и препаратов. Ниже в настоящем изобретении соединение, которое в примерах является активным ингредиентом, обозначено, как "соединение I". Соединение I, растворенное в жидкой добавке и т. п., означает соединение 1, находящееся в свободной форме.

20 Исследование композиции, содержащей соединение I

Пример исследования 1 (исследование растворимости соединения I в различных добавках)

25 Исследовали растворимость соединения I в различных добавках. К соединению I добавляли различные добавки, находящиеся в жидком виде, и смесь перемешивали. Если соединение I не растворялось в добавке, то добавляли дополнительное количество добавки и смесь перемешивали. Эту процедуру повторяли до обеспечения растворения соединения I и на основании количества добавки, необходимого для обеспечения растворения соединения I, определяли приблизительную растворимость. Поскольку полиоксиэтилен-(15)-
30 гидроксистеарат (Solutol HS15) при комнатной температуре (КТ) являлся твердым веществом, для превращения в жидкость его нагревали при 37°C, затем определяли растворимость. Растворимость в других добавках определяли при комнатной температуре. Результаты приведены в таблице 2. В результате

исследования установлено, что соединение I обладает высокой растворимостью в ПГ-монокаприлате.

[Таблица 2]

Растворимость соединения I в добавке

Добавка	Температура	Растворимость (мг/мл)
МСТ (Miglyol 810)	КТ	<20
Триацетин	КТ	100-150
Олеиновая кислота (Extra olein 99, Extra OS-85)	КТ	70-80
ПГ-монокаприлат (Sefsol-218, Capryol 90)	КТ	>200
Глицеринмоноолеат (Paceol)	КТ	<20
Глицерилмонолинолеат (Maisine 35-1)	КТ	<20
Сорбитантриолеат (SO-30V)	КТ	<20
Полиоксил-35-касторовое масло (Kolliphor EL)	КТ	<20
Полиоксиэтилен-(15)-гидроксистеарат (Solutol HS15)	37°C	40-60
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприновой кислот (Labrasol)	КТ	80-100
Полисорбат 80	КТ	80-100
EtOH	КТ	>200
ПГ	КТ	>200
ПЭГ-400	КТ	>200

5

Пример исследования 2 (исследование растворимости соединения I в каждой композиции добавок)

С использованием ПГ-монокаприлата, для которого установлено, что он обеспечивает хорошую растворимость, готовили смешанные растворы добавок, обладающие составами, приведенными в таблице 3. Затем определяли растворимость соединения I во всех смешанных растворах добавок 1 - 4. Учитывая то, что при приготовлении препарата в виде капсулы происходит перенос влаги из оболочки капсулы, также определяли растворимость в смешанном растворе добавок с добавлением 3% воды. В результате исследования установлено, что, как показано в таблице 4, смешанные растворы добавок 1 - 4 могут обеспечить растворения соединения I, обладающего высокой концентрацией, равной 100 мг/мл или более. Поскольку растворимость соединения I уменьшается до равной 60-70 мг/мл при добавлении воды к каждому смешанному раствору добавок, последующие исследования

10

15

растворимости соединения I во всех смешанных растворах добавок проводили с добавлением воды.

[Таблица 3]

Состав смешанных растворов добавок 1 - 4 (мас.%)

	1	2	3	4
Пропиленгликольмонокаприлат	53,0	29,3	53,3	29,4
Олеиновая кислота	13,8	37,4	13,9	37,5
Полиоксил-35-касторовое масло	16,6	27,7	31,8	32,1
D-α-Токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат	16,6	5,6	0,0	0,0
dl-α-Токоферол	0,0	0,0	1,0	1,0

5

[Таблица 4]

Растворимость соединения I в смешанных растворах добавок 1 - 4

Смешанный раствор добавок	Температура	Растворимость (мг/мл)
Смешанный раствор добавок 1	КТ	> 100
Смешанный раствор добавок 2	КТ	> 100
Смешанный раствор добавок 3	КТ	> 100
Смешанный раствор добавок 4	КТ	> 100
Смешанный раствор добавок 1/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 2/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 3/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 4/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70

10

Кроме того, для определения оптимального состава получали смешанные растворы добавок 5 - 45, обладающие составами, указанными в таблицах 5 - 10.

[Таблица 5]

Состав смешанных растворов добавок 5 - 11 (мас.%)

	5	6	7	8	9	10	11
Пропиленгликольмонокаприлат	56,7	61,8	67,0	45,7	50,8	56,1	61,5
Триацетин	0,0	0,0	0,0	22,8	17,3	11,7	5,9
Полиоксил-35-касторовое масло	27,0	21,8	16,5	15,8	15,9	16,1	16,3
D-α-Токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат	16,3	16,4	16,5	1,8	15,9	16,1	16,3

[Таблица 6]

Состав смешанных растворов добавок 12 - 18 (мас.%)

	12	13	14	15	16	17	18
Пропиленгликольмонокаприлат	56,4	61,5	66,8	45,5	50,7	55,9	61,3
Триацетин	0,0	0,0	0,0	22,7	17,2	11,6	5,9
D-α-Токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат	16,4	16,5	16,6	15,9	16,0	16,2	16,4
Полисорбат 80	27,3	22,0	16,6	15,9	16,0	16,2	16,4

[Таблица 7]

5 Состав смешанных растворов добавок 19 - 27 (мас.%)

	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Пропиленгликольмонокаприлат	51,2	56,5	67,5	50,7	56,0	66,9	56,3	56,2	56,1
Триацетин	17,4	11,7	0,0	17,3	11,6	1,0	11,7	11,7	11,7
Полиоксил-35-касторовое масло	30,5	30,8	31,6	0,0	0,0	0,0	20,1	14,8	9,5
Полисорбат 80	0,0	0,0	0,0	31,1	31,4	32,2	10,9	16,3	21,7
dl-α-Токоферол	0,9	0,9	1,0	0,9	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9

[Таблица 8]

Состав смешанных растворов добавок 28 - 31 (мас.%)

	28	29	30	31
Пропиленгликольмонокаприлат	56,4	56,4	56,3	56,2
Триацетин	11,7	11,7	11,7	11,7
Полиоксил-35-касторовое масло	20,2	14,8	9,5	0,0
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприновой кислот	10,8	16,1	21,5	31,1
dl-α-Токоферол	0,9	0,9	0,9	0,9

10 [Таблица 9]

Состав смешанных растворов добавок 32 - 39 (мас.%)

	32	33	34	35	36	37	38	39
Пропиленгликольмонокаприлат	52,9	47,9	51,5	46,6	56,6	51,6	61,6	51,0
Олеиновая кислота	9,2	9,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Триацетин	0,0	0,0	11,7	11,6	5,9	5,9	5,9	17,3
Полиоксил-35-касторовое масло	31,5	31,3	30,7	30,5	0,0	0,0	0,0	0,0
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприновой кислот	0,0	0,0	0,0	0,0	31,3	31,2	31,5	30,8
Пропиленгликоль	5,4	10,7	5,2	10,4	5,3	10,5	0,0	0,0

	32	33	34	35	36	37	38	39
dl- α -Токоферол	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9

[Таблица 10]

Состав смешанных растворов добавок 40 - 45 (мас.%)

	40	41	42	43	44	45
Пропиленгликольмонокаприлат	48,5	39,0	29,4	19,7	48,2	53,3
Олеиновая кислота	18,6	28,0	37,5	47,0	18,5	13,9
Полиоксил-35-касторовое масло	32,9	33,0	33,2	33,3	16,6	32,8
D- α -Токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат	0,0	0,0	0,0	0,0	16,6	0,0

5 Затем определяли растворимость соединения I в каждой композиции добавок 5 - 45 с добавлением воды. Результаты приведены в таблице 11.

[Таблица 11]

Растворимость соединения I в смешанных растворах добавок 5 - 45

Смешанный раствор добавок	Температура	Растворимость (мг/мл)
Смешанный раствор добавок 5/вода (100/3, об./об.)	КТ	40-50
Смешанный раствор добавок 6/вода (100/3, об./об.)	КТ	50-60
Смешанный раствор добавок 7/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 8/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 9/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 10/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 11/вода (100/3, об./об.)	КТ	50-60
Смешанный раствор добавок 12/вода (100/3, об./об.)	КТ	50-60
Смешанный раствор добавок 13/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 14/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 15/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 16/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 17/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 18/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 19/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 20/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70

Смешанный раствор добавок	Температура	Растворимость (мг/мл)
Смешанный раствор добавок 21/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 22/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 23/вода (100/3, об./об.)	КТ	80-100
Смешанный раствор добавок 24/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 25/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 26/вода (100/3, об./об.)	КТ	80-100
Смешанный раствор добавок 27/вода (100/3, об./об.)	КТ	70-80
Смешанный раствор добавок 28/вода (100/3, об./об.)	КТ	80-90
Смешанный раствор добавок 29/вода (100/3, об./об.)	КТ	90-100
Смешанный раствор добавок 30/вода (100/3, об./об.)	КТ	90-100
Смешанный раствор добавок 31/вода (100/3, об./об.)	КТ	> 100
Смешанный раствор добавок 32/вода (100/3, об./об.)	КТ	< 60
Смешанный раствор добавок 33/вода (100/3, об./об.)	КТ	< 60
Смешанный раствор добавок 34/вода (100/3, об./об.)	КТ	< 60
Смешанный раствор добавок 35/вода (100/3, об./об.)	КТ	< 60
Смешанный раствор добавок 36/вода (100/3, об./об.)	КТ	< 60
Смешанный раствор добавок 37/вода (100/3, об./об.)	КТ	< 60
Смешанный раствор добавок 38/вода (100/3, об./об.)	КТ	100-125
Смешанный раствор добавок 39/вода (100/3, об./об.)	КТ	100-125
Смешанный раствор добавок 40/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 41/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 42/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 43/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 44/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70
Смешанный раствор добавок 45/вода (100/3, об./об.)	КТ	60-70

Примеры 1 - 22

С использованием составов, указанных в таблице 12, по приведенным ниже методикам получали композиции А - V, которые представляли собой композиции, предлагаемые в настоящем изобретении.

5 [Таблица 12]

Состав композиций А - V

	Название композиции	Состав	
Пример 1	А	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 1, 1 мл
Пример 2	В	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 2, 1 мл
Пример 3	С	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 3, 1 мл
Пример 4	Д	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 4, 1 мл
Пример 5	Е	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 7, 1 мл
Пример 6	F	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 19, 1 мл
Пример 7	G	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 20, 1 мл
Пример 8	Н	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 21, 1 мл
Пример 9	I	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 25, 1 мл
Пример 10	J	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 26, 1 мл
Пример 11	К	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 28, 1 мл
Пример 12	L	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 29, 1 мл
Пример 13	M	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 30, 1 мл
Пример 14	N	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 32, 1 мл
Пример 15	O	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 33, 1 мл
Пример 16	P	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 34, 1 мл
Пример 17	Q	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 35, 1 мл
Пример 18	R	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 40, 1 мл
Пример 19	S	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 41, 1 мл

	Название композиции	Состав	
Пример 20	T	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 42, 1 мл
Пример 21	U	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 44, 1 мл
Пример 22	V	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 45, 1 мл

Пример 1 (получение композиции А)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 1 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию А.

Пример 2 (получение композиции В)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 2 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию В.

Пример 3 (получение композиции С)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 3 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию С.

Пример 4 (получение композиции D)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 4 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию D.

Пример 5 (получение композиции E)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 7 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию E.

Пример 6 (получение композиции F)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 19 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию F.

Пример 7 (получение композиции G)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 20 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию G.

Пример 8 (получение композиции H)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 21 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию H.

Пример 9 (получение композиции I)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 25 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию I.

Пример 10 (получение композиции J)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 26 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию J.

Пример 11 (получение композиции K)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 28 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию K.

Пример 12 (получение композиции L)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 29 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью

мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию L.

Пример 13 (получение композиции M)

5 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 30 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию M.

Пример 14 (получение композиции N)

10 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 32 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию N.

Пример 15 (получение композиции O)

15 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 33 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию O.

Пример 16 (получение композиции P)

20 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 34 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию P.

Пример 17 (получение композиции Q)

25 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 35 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию Q.

Пример 18 (получение композиции R)

30 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 40 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию R.

Пример 19 (получение композиции S)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 41 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию S.

Пример 20 (получение композиции T)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 42 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию T.

Пример 21 (получение композиции U)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 44 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию U.

Пример 22 (получение композиции V)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 45 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию V.

Выраженные в мас.% количества каждого ингредиента, содержащегося в композициях примеров 1 - 22, указанные в пересчете на полную массу композиции, приведены в представленной ниже таблице.

[Таблица 13]

Пример №	При- мер 1	При- мер 2	При- мер 3	При- мер 4	При- мер 5	При- мер 6	При- мер 7	При- мер 8	При- мер 9	При- мер 10	При- мер 11
Название композиции	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Соединение I	4,9	5,0	5,0	5,0	4,9	4,8	4,8	4,9	4,8	4,8	4,8
Пропиленгликольмонокаприлат	50,3	27,8	50,7	27,9	63,7	48,7	53,8	64,2	53,6	53,5	53,7
Олеиновая кислота	13,1	35,5	13,2	35,6							
Триацетин						16,6	11,2		11,1	11,1	11,2
Полиоксил-35-касторовое масло	15,8	26,3	30,2	30,5	15,7	29,0	29,3	30,0	19,2	14,1	19,2
D-α-Токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат	15,8	5,3			15,7						
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприновой кислот											10,2
Полисорбат 80									10,4	15,5	

Пример №	При- мер 1	При- мер 2	При- мер 3	При- мер 4	При- мер 5	При- мер 6	При- мер 7	При- мер 8	При- мер 9	При- мер 10	При- мер 11
Пропиленгликоль											
d1-α-Токоферол			0,9	0,9		0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Всего	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Пример №	При- мер 12	При- мер 13	При- мер 14	При- мер 15	При- мер 16	При- мер 17	При- мер 18	При- мер 19	При- мер 20	При- мер 21	При- мер 22
Название композиции	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V
Соединение 1	4,8	4,8	4,9	4,9	4,8	4,8	5,0	5,0	5,0	4,9	5,0
Пропиленгликольмоно каприлат	53,7	53,6	50,3	45,5	49,0	44,4	46,1	37,1	27,9	45,9	50,6
Олеиновая кислота			8,8	8,7			17,7	26,6	35,6	17,6	13,2
Триацетин	11,2	11,1			11,1	11,1					
Полиоксил-35- касторовое масло	14,1	9,1	30,0	29,8	29,2	29,0	31,3	31,4	31,5	15,8	31,2
D-α-Токоферил- полиэтиленгликоль- 1000-сукцинат										15,8	
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприново й кислот	15,4	20,5									
Полисорбат 80											
Пропиленгликоль			5,1	10,1	5,0	9,9					
d1-α-Токоферол	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9					
Всего	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Сравнительные примеры 1 - 19

5 С использованием составов, указанных в таблице 14, по приведенным ниже методикам получали композиции W - АО, которые представляли собой композиции, предлагаемые в настоящем изобретении.

[Таблица 14]

Состав композиций W - АО

	Название композиции	Состав	
Сравнительный пример 1	W	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 8, 1 мл
Сравнительный пример 2	X	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 9, 1 мл
Сравнительный пример 3	Y	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 10, 1 мл
Сравнительный пример 4	Z	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 13, 1 мл
Сравнительный пример 5	AA	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 14, 1 мл
Сравнительный пример 6	AB	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 15, 1 мл
Сравнительный пример 7	AC	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 16, 1 мл
Сравнительный пример 8	AD	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 17, 1 мл
Сравнительный пример 9	AE	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 18 1 мл

	Название композиции	Состав	
Сравнительный пример 10	AF	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 22, 1 мл
Сравнительный пример 11	AG	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 23, 1 мл
Сравнительный пример 12	AH	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 24 1 мл
Сравнительный пример 13	AI	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 27, 1 мл
Сравнительный пример 14	AJ	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 31, 1 мл
Сравнительный пример 15	AK	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 36, 1 мл
Сравнительный пример 16	AL	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 37, 1 мл
Сравнительный пример 17	AM	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 38, 1 мл
Сравнительный пример 18	AN	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 39, 1 мл
Сравнительный пример 19	AO	соединение I, 50 мг	смешанный раствор добавок 43, 1 мл

Сравнительный пример 1 (получение композиции W)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 8 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию W.

Сравнительный пример 2 (получение композиции X)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 9 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию X.

Сравнительный пример 3 (получение композиции Y)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 10 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию Y.

Сравнительный пример 4 (получение композиции Z)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 13 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью

мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию Z.

Сравнительный пример 5 (получение композиции AA)

5 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 14 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AA.

Сравнительный пример 6 (получение композиции AB)

10 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 15 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AB.

Сравнительный пример 7 (получение композиции AC)

15 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 16 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AC.

Сравнительный пример 8 (получение композиции AD)

20 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 17 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AD.

Сравнительный пример 9 (получение композиции AE)

25 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 18 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AE.

Сравнительный пример 10 (получение композиции AF)

30 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 22 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AF.

Сравнительный пример 11 (получение композиции AG)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 23 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AG.

Сравнительный пример 12 (получение композиции AH)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 24 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AH.

Сравнительный пример 13 (получение композиции AI)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 27 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AI.

Сравнительный пример 14 (получение композиции AJ)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 31 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AJ.

Сравнительный пример 15 (получение композиции АК)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 36 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию АК.

Сравнительный пример 16 (получение композиции AL)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 37 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I и получали композицию AL.

Сравнительный пример 17 (получение композиции AM)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 38 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью

Сравнительный пример №	Сравни- тельный пример 11	Сравни- тельный пример 12	Сравни- тельный пример 13	Сравни- тельный пример 14	Сравни- тельный пример 15	Сравни- тельный пример 16	Сравни- тельный пример 17	Сравни- тельный пример 18	Сравни- тельный пример 19
сукцинат									
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприновой кислот				29,6	29,8	29,7	30,0	29,3	
Полисорбат 80	29,9	30,6	20,7						
Пропиленгликоль					5,0	9,9			
d1- α -Токоферол	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	
Всего	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Пример исследования 3: Исследование распределения частиц по размерам с помощью ДСР

Затем к композициям А - V, полученным в примерах 1 - 22, и к композициям W - АО, полученным в сравнительных примерах 1 - 19, добавляли воду и получали дисперсии. Определяли размер капелек, образовавшихся в дисперсии, и оценивали распределение частиц по размерам при комнатной температуре (примерно 25°C). По 4 мкл каждой композиции помещали в сосуд и затем добавляли 396 мкл воды и затем смесь перемешивали. Полученные образцы исследовали с помощью динамического светорассеяния (ДСР) в соответствии с методикой, описанной в методике исследования 1. В качестве параметров распределения частиц по размерам использовали средний размер частиц (Z-средний размер) и индекс полидисперсности (ИПД). В методике ДСР значение ИПД указывает на ширину распределения частиц по размерам и оно находится в диапазоне от 0 до 1. ИПД = 0 означает, что в суспензии отсутствует распределение частиц по размерам. Дисперсия, обладающая значением ИПД, равным 0,1 или менее, считается монодисперсной и дисперсия, обладающая значением ИПД, равным от 0,1 до 0,5, считается обладающей узким распределением частиц по размерам. В то же время дисперсия, обладающая значением ИПД, равным более 0,5, считается полидисперсной. Как показано в таблице 16, все композиции А - V представляли собой хорошие дисперсии, обладающие небольшим средним размером частиц (менее 200 нм) и узким распределением частиц по размерам при значении ИПД равном менее 0,5. В то же время композиции W - АО обладали большим средним размером частиц (200 нм или более) и являлись полидисперсными при значении ИПД, равном более 0,5.

[Таблица 16]

Результаты, полученные с помощью ДСР

	Название композиции	Средний размер частиц (нм)	ИПД
Пример 1	A	158,4	0,158
Пример 2	B	116,9	0,455
Пример 3	C	92,23	0,265
Пример 4	D	105,7	0,496
Пример 5	E	157,5	0,233
Пример 6	F	114,7	0,235
Пример 7	G	89,66	0,207
Пример 8	H	81,73	0,155
Пример 9	I	156,4	0,238
Пример 10	J	164,7	0,25
Пример 11	K	139,7	0,195
Пример 12	L	170,7	0,276
Пример 13	M	142,2	0,426
Пример 14	N	76,01	0,256
Пример 15	O	64,52	0,24
Пример 16	P	94,48	0,2
Пример 17	Q	95,09	0,234
Пример 18	R	92,67	0,282
Пример 19	S	99,12	0,451
Пример 20	T	198,1	0,451
Пример 21	U	153,9	0,166
Пример 22	V	93,53	0,37
Сравнительный пример 1	W	2314	1
Сравнительный пример 2	X	2450	0,843
Сравнительный пример 3	Y	291,6	0,661
Сравнительный пример 4	Z	1267	0,743
Сравнительный пример 5	AA	3492	1
Сравнительный пример 6	AB	3439	0,874
Сравнительный пример 7	AC	5166	0,358
Сравнительный пример 8	AD	1160	1
Сравнительный пример 9	AE	1290	0,999
Сравнительный пример 10	AF	1391	1
Сравнительный пример 11	AG	2226	0,971
Сравнительный пример 12	AH	325,7	0,894
Сравнительный пример 13	AI	244,5	0,573
Сравнительный пример 14	AJ	1707	0,411
Сравнительный пример 15	AK	2889	0,49
Сравнительный пример 16	AL	4400	0,386
Сравнительный пример 17	AM	3963	0,558
Сравнительный пример 18	AN	3338	0,559
Сравнительный пример 19	AO	207,5	0,737

Пример исследования 4 (исследование стабильности при 80°C)

Исследование стабильности проводили для оценки длительной стабильности фармацевтических средств. Сначала по 10 мг каждой из композиций А, С, F, Н и J, полученных в примерах 1, 3, 6, 8 и 10, переносили в стеклянные сосуды. Сосуды помещали в бутылки из коричневого стекла, содержащие силикагель и восстановитель, и герметизировали. Каждую бутылку из коричневого стекла помещали в термостатируемую баню и выдерживали при 80°C в течение 2 недель. Концентрацию соединения I до и после хранения определяли с помощью СЭЖХ и остаточное содержание определяли с помощью приведенного ниже уравнения.

$$\text{Остаточное содержание (\%)} = (\text{концентрация соединения I после хранения} / \text{концентрация соединения I до хранения}) \times 100$$

Как показано в таблице 17 все композиции обладали высоким остаточным содержанием соединения I, составляющим 95% или более, и установлено, что они являются композициями, из которых можно получить фармацевтические средства.

[Таблица 17]

Остаточное содержание соединения I

	Название композиции	80°C, 2 недели
Пример 1	А	95,3 ± 0,6
Пример 3	С	96,8 ± 0,8
Пример 6	F	100,3 ± 0,7
Пример 8	Н	100,4 ± 0,3
Пример 10	J	100,7 ± 1,0

Пример исследования 5 (исследование стабильности при 40°C)

Поскольку самоэмульгирующиеся композиции являются жидкими, то для получения из них фармацевтических средств, их в большинстве случаев помещают в капсулы. Затем по 10 мг каждой из композиций А, С и F, полученных в примерах 1, 3 и 6, помещали в капсулы с твердой оболочкой. Капсулы помещали в бутылки из коричневого стекла, содержащие силикагель и восстановитель, и герметизировали. Каждую бутылку из коричневого стекла помещали в термостатируемую баню и выдерживали при 40°C в течение 6 месяцев. Концентрацию соединения I до и после хранения определяли с

помощью СЭЖХ и остаточное содержание определяли с помощью приведенного ниже уравнения.

$$\text{Остаточное содержание (\%)} = (\text{концентрация соединения I после хранения}/\text{концентрация соединения I до хранения}) \times 100$$

5 Как показано в таблице 18 все композиции обладали высоким остаточным содержанием соединения I, составляющим 95% или более, и установлено, что они являются композициями, из которых можно получить фармацевтические средства.

[Таблица 18]

10 Остаточное содержание соединения I после хранения

	Название композиции	40°C, 6 месяцев
Пример 1	A	99,9 ± 0,9
Пример 3	C	101,2 ± 1,4
Пример 6	F	101,1 ± 0,7

Пример исследования 6 (исследование диспергируемости)

15 Для исследования диспергируемости композиций C и F, а также сравнительной композиции AJ, в искусственном желудочном соке натошак (FaSSIF) в соответствии с методикой исследования диспергируемости, описанной в методике исследования 2, анализировали профиль диспергируемости с использованием устройства μ DISS, которое обеспечивает регулируемые температуру и скорость перемешивания (37°C, 200 об/мин). По 100 мкл каждой из композиций помещали на поверхность 10 мл FaSSIF, нагретого до 37°C, и перемешивали при скорости, равной 200 об/мин. В моменты времени, равные 5, 10, 15, 20, 25, 30 и 60 мин, из центра сосуда с помощью пластмассовой трубки отбирали аликвоты раствора объемом 50 мкл и определяли концентрацию соединения I с помощью СЭЖХ. Диспергируемость (%) определяли с помощью приведенного ниже уравнения.

25
$$\text{Диспергируемость (\%)} = (\text{концентрация соединения I в отобранной аликвоте раствора}/\text{концентрация соединения I при однородном диспергировании полного количества композиции}) \times 100$$

30 Как показано на фиг. 5, установлено, что полное количество композиции C диспергируется сразу после начала исследования. Показано, что композиция F также обладает диспергируемостью, составляющей более 80% в момент

времени, равный 60 мин, и по сравнению с композицией AJ она обладает хорошими характеристиками.

Затем готовили препараты AP - AS для исследования всасывания у крыс.

5 Пример 23 (приготовление препарата AP в виде капсулы, предназначенного для введения крысам)

10 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 3 в пересчете на 60 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в желатиновую капсулу № 9 и получали препарат AP.

Пример 24 (приготовление препарата AQ в виде капсулы, предназначенного для введения крысам)

15 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 19 в пересчете на 60 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в желатиновую капсулу № 9 и получали препарат AQ.

Сравнительный пример 20 (приготовление препарата AR в виде капсулы, предназначенного для введения крысам)

20 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 31 в пересчете на 60 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в желатиновую капсулу № 9 и получали препарат AR.

25 Сравнительный пример 21 (Получение препарата AS в виде раствора, предназначенного для введения крысам)

30 В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл диметилсульфоксида (ДМСО) в пересчете на 10 мг соединения I и соединение растворяли. Затем добавляли 0,5 мл полиоксил-35-касторового масла и 8,5 мл воды, тщательно смешивали и перемешивали и получали препарат AS в виде раствора.

Выраженные в мас.% количества каждого ингредиента, содержащегося в препаратах примеров 23 и 24 и сравнительного примера 20, указанные в

пересчете на полную массу препарата, приведены в представленной ниже таблице.

[Таблица 19]

Пример №	Пример 23	Пример 24	Сравнительный пример 20
Название препарата	AP	AQ	AR
Соединение 1	5,9	5,7	5,7
Пропиленгликольмонокаприлат	50,2	48,3	53,0
Олеиновая кислота	13,1		
Триацетин		16,4	11,0
Полиоксил-35-касторовое масло	29,9	28,7	
D-α-Токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат			
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприновой кислот			29,4
Полисорбат 80			
Пропиленгликоль			
dl-α-Токоферол	0,9	0,9	0,9
Всего	100	100	100

5 Пример исследования 7 (исследование всасывания у крыс)

10 Препараты AP и AQ в виде капсул, приготовленные в примерах 23 и 24, препарат AR в виде капсулы и препарат AS в виде раствора, приготовленные в сравнительных примерах 20 и 21 вводили крысам (Wister Hannover, самцы) перорально в количестве, равном 10 мг/кг, каждый препарат вводили 4 животным. Препараты AP, AQ и AR вводили непосредственно перорально в виде капсул и дополнительно перорально вводили воду в количестве, равном 5 мл/кг. Препарат AS в виде раствора вводили непосредственно перорально. Примерно через 0,5, 1, 2, 4, 7, 24 и 48 ч после введения отбирали образцы крови и с помощью ЖХ-МС/МС в соответствии с методикой, описанной в методике исследования 3, определяли концентрацию соединения I, содержащегося в плазме, и рассчитывали площадь под кривой для зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени (ППК) и максимальную концентрацию в плазме ($C_{\text{макс.}}$).

20 Значения ППК и $C_{\text{макс.}}$, полученные после введения каждого препарата, приведены в таблице 20. Установлено, что случае препаратов AP и AQ в виде капсул, приготовленных в примерах 23 и 24, обеспечены более высокие значения

ППК и $C_{\text{макс.}}$, чем в случае препарата AR в виде капсулы, приготовленного в сравнительном примере 20. Также установлено, что в случае препарата AP в виде капсулы, приготовленного в примере 23, обеспечены значения ППК и $C_{\text{макс.}}$, сравнимые со значениями, обеспеченными в случае препарата AS в виде раствора, приготовленного в сравнительном примере 21.

[Таблица 20]

ППК и $C_{\text{макс.}}$, полученные при введении препаратов AP - AS (среднее значение \pm CO (стандартное отклонение), для 4 животных)

	Препарат	ППК (нг·ч/мл)	$C_{\text{макс.}}$ (нг/мл)
Пример 23	AP	10400 \pm 1930	2500 \pm 456
Пример 24	AQ	5510 \pm 1160	1280 \pm 250
Сравнительный пример 20	AR	3360 \pm 700	802 \pm 210
Сравнительный пример 21	AS	10600 \pm 3400	1900 \pm 990

Затем готовили препарат AT в виде капсулы и препарат AU в виде раствора для исследования всасывания у обезьян.

Пример 25 (приготовление препарата AQ в виде капсулы, предназначенного для введения обезьянам)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл смешанного раствора добавок 3 в пересчете на 50 мг соединения I. Смесь перемешивали с помощью мешалки до обеспечения полного растворения соединения I. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в желатиновую капсулу № 1 и получали препарат AT.

Сравнительный пример 22 (приготовление препарата AU в виде раствора, предназначенного для введения обезьянам)

В сосуд отвешивали соединение I и добавляли 1 мл диметилсульфоксида (ДМСО) в пересчете на 15 мг соединения I и соединение растворяли. Затем добавляли 0,25 мл полиоксил-35-касторового масла и 8,75 мл воды, тщательно смешивали и перемешивали и получали препарат AU в виде раствора.

Пример исследования 8 (исследование всасывания у обезьян)

Препарат AT в виде капсулы, приготовленный в примере 25, и препарат AU в виде раствора, приготовленный в сравнительном примере 22, вводили макакам-крабоедам перорально в количестве, равном 3 мг/кг, каждый препарат вводили 4 животным. Препарат AT в виде капсулы вводили непосредственно перорально и дополнительно перорально вводили воду в количестве, равном 4

мл/кг. Препарат АУ в виде раствора вводили непосредственно перорально. Примерно через 0,5, 1, 2, 4, 7, 24 и 48 ч после введения отбирали образцы крови и с помощью ЖХ-МС/МС в соответствии с методикой, описанной в методике исследования 3, определяли концентрацию соединения I, содержащегося в плазме, и рассчитывали площадь под кривой для зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени (ППК) и максимальную концентрацию в плазме ($C_{\text{макс.}}$).

Значения ППК и $C_{\text{макс.}}$, полученные после введения каждого препарата, приведены в таблице 21. Установлено, что случае препарата АТ в виде капсулы, приготовленного в примере 25, обеспечены значения ППК и $C_{\text{макс.}}$, сравнимые со значениями, обеспеченными в случае препарата АУ в виде раствора, приготовленного в сравнительном примере 22.

[Таблица 21]

ППК и $C_{\text{макс.}}$, полученные при введении препаратов АТ и АУ (среднее значение \pm СО, для 4 животных)

	Препарат	ППК (нг·ч/мл)	$C_{\text{макс.}}$ (нг/мл)
Пример 25	АТ	5420 ± 2750	915 ± 530
Сравнительный пример 22	АУ	3390 ± 2310	634 ± 448

Пример 26 (методика приготовления 1 препарата в виде капсулы (капсула с твердой оболочкой))

В изготовленный из нержавеющей стали сосуд отвешивали соединение I, затем добавляли 51,5 мг пропиленгликольмонокаприлата, 13,3 мг олеиновой кислоты, 31,1 мг полиоксил-35-касторового масла и 0,2 мг dl- α -токоферола в пересчете на 0,5 мг соединения I и смесь перемешивали с использованием гомогенизатора. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в желатиновую капсулу № 3 и шов капсулы герметизировали и получали препарат АУ.

Пример 27 (методика приготовления 2 препарата в виде капсулы (капсула с твердой оболочкой))

В изготовленный из нержавеющей стали сосуд отвешивали соединение I, затем добавляли 123,6 мг пропиленгликольмонокаприлата, 31,9 мг олеиновой кислоты, 74,6 мг полиоксил-35-касторового масла и 0,5 мг dl- α -токоферола в пересчете на 12 мг соединения I и смесь перемешивали с использованием

гомогенизатора. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в желатиновую капсулу № 3 и шов капсулы герметизировали и получали препарат АW.

5 Пример 28 (методика приготовления 3 препарата в виде капсулы (капсула с мягкой оболочкой))

10 В изготовленный из нержавеющей стали сосуд отвешивали соединение I, затем добавляли 206,4 мг пропиленгликольмонокаприлата, 53,3 мг олеиновой кислоты, 124,6 мг полиоксил-35-касторового масла и 0,8 мг dl- α -токоферола в пересчете на 19,1 мг соединения I и смесь перемешивали с использованием лопасти для перемешивания. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в капсулу из мягкого желатина и получали препарат АХ.

Пример 29 (методика приготовления 4 препарата в виде капсулы (капсула с мягкой оболочкой))

15 В изготовленный из нержавеющей стали сосуд отвешивали соединение I, затем добавляли 46,4 мг пропиленгликольмонокаприлата, 12,0 мг олеиновой кислоты и 28,0 мг полиоксил-35-касторового масла в пересчете на 4,5 мг соединения I и смесь перемешивали с использованием лопасти для перемешивания. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в капсулу из мягкого желатина и получали препарат АУ.

20 Пример 30 (методика приготовления 5 препарата в виде капсулы (капсула с мягкой оболочкой))

25 В изготовленный из нержавеющей стали сосуд отвешивали соединение I, затем добавляли 61,8 мг пропиленгликольмонокаприлата, 16,0 мг олеиновой кислоты и 37,3 мг полиоксил-35-касторового масла в пересчете на 6,0 мг соединения I и смесь перемешивали с использованием лопасти для перемешивания. Раствор, содержащий растворенное соединение, помещали в капсулу из мягкого желатина и получали препарат АZ.

30 Выраженные в мас.% количества каждого ингредиента, содержащегося в препаратах примеров 25 - 30, указанные в пересчете на полную массу препарата, приведены в представленной ниже таблице.

[Таблица 22]

Пример №	Пример 25	Пример 26	Пример 27	Пример 28	Пример 29	Пример 30
Название препарата	АТ	АV	АW	АХ	АУ	АZ

Пример №	Пример 25	Пример 26	Пример 27	Пример 28	Пример 29	Пример 30
Соединение 1	5,0	0,5	5,0	4,7	5,0	5,0
Пропиленгликоль-монокаприлат	50,7	53,3	50,9	51,1	51,0	51,0
Олеиновая кислота	13,2	13,8	13,1	13,2	13,2	13,2
Триацетин						
Полиоксил-35-касторовое масло	30,2	32,2	30,8	30,8	30,8	30,8
D-α-Токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат						
ПЭГ-8-глицериды каприловой/каприновой кислот						
Полисорбат 80						
Пропиленгликоль						
dl-α-Токоферол	0,9	0,2	0,2	0,2		
Всего	100	100	100	100	100	100

Пример исследования 9 (исследование распределения частиц по размерам с помощью ДСР)

Затем определяли распределение частиц по размерам для препарата AV, препарата AW, препарата AX, препарата AY и препарата AZ, полученных в примерах 26 - 30, при их диспергировании в воде. В сосуды добавляли 9,9 мл первой среды для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии, pH = 1,2, и дополнительно добавляли по 100 мкл каждого препарата и затем смесь перемешивали. При перемешивании отбирали аликвоты образцов объемом 100 мкл и их добавляли в сосуды, содержащие 0,9 мл первой среды для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии, pH = 1,2, и затем смесь перемешивали. Распределение частиц по размерам для этих образцов с помощью динамического светорассеяния (ДСР) определяли в соответствии с методикой, описанной в методике исследования 1. Так же, как и в примере исследования 3, в качестве параметров распределения частиц по размерам использовали средний размер частиц (Z-средний размер) и индекс полидисперсности (ИПД). Как показано в таблице 23, препарат AV, препарат AW, препарат AX, препарат AY и препарат AZ все представляли собой подходящие дисперсии, обладающие небольшим средним размером частиц

(менее 200 нм) и узким распределением частиц по размерам при значении ИПД равном менее 0,5.

[Таблица 23]

Результаты, полученные с помощью ДСР

	Название препарата	Средний размер частиц (нм)	ИПД
Пример 26	AV	78,76	0,20
Пример 27	AW	78,35	0,21
Пример 28	AX	79,49	0,17
Пример 29	AY	79,54	0,15
Пример 30	AZ	80,53	0,18

5

Пример исследования 10 (пример фармакологического исследования)

Ингибирование белок-белкового взаимодействия Kras и SOS1 (ИББВ Kras-G12D-SOS) с использованием AlphaScreen

Исследование белок-белкового взаимодействия Kras и SOS1 (ИББВ) можно
10 провести по методике, известной специалистам в данной области техники, с использованием устройства, реагента и т. п., которые можно приобрести у промышленных поставщиков. Точнее, ферменты - меченый биотином Kras человека и меченый с помощью His SOS1 человека, экспрессирующиеся в *E. coli*, и содержащие введенный после очистки ГДФ (гуанозиндифосфат)
15 использовали для исследования ИББВ на основании переноса энергии от конъюгированных с никелем донорных гранул к конъюгированным со стрептавидином акцепторным гранулам. Это исследование проводили путем облучения донорных гранул светом при длине волны, равной 680 нм, при этом происходил перенос энергии к акцепторным гранулам посредством синглетного
20 кислорода, и детектирования интенсивности света, испускаемого акцепторными гранулами, при длине волны, равной 520-620 нм. 50% Ингибирующую концентрацию (значение IC₅₀) рассчитывали путем определения степени ингибирования в пересчете на значение, полученное в контрольной группе без использования соединения 1.

25 Значение IC₅₀ для соединения 1 равно 0,0010 мкМ. Показано, что соединение 1 ингибирует белок-белковое взаимодействие Kras и SOS1. Известно, что ингибирование связывания Kras с SOS1 ингибирует передачу сигнала Kras в прямом направлении. Соответственно, можно предположить, что

соединение 1 обладает ингибирующей активностью по отношению к пролиферации клеток.

Исследование ингибирования роста клеток AsPC-1 (ИРК AsPC-1)

Исследование ингибирующей активности по отношению к росту клеток AsPC-1 можно провести по методикам, известным специалистам в данной области техники, с использованием устройств, реагентов, линий клеток и т. п., которые можно приобрести у промышленных поставщиков. Точнее, соединение 1 серийно разводили в диметилсульфоксиде, затем с помощью Labcyte Echo по 200 нл раствора помещали в лунки 96-луночного планшета с вогнутыми лунками. Клетки рака поджелудочной железы человека линии AsPC-1 добавляли к среде RPMI-1640 (среда 1640 Мемориального института Розуэлл-Парка), содержащей 15% фетальной бычьей сыворотки, и получали суспензию клеток, обладающую концентрацией, равной 1000 клеток/100 мкл. Суспензию клеток в количестве, составляющем 100 мкл/лунка, помещали в лунки планшета, содержащие соединение 1, и планшет инкубировали при 37°C в инкубаторе, содержащем 5% диоксида углерода. Через 96 ч в каждую лунку добавляли 80 мкл CellTiter-Glo (Promega) и определяли интенсивность флуоресценции. Ингибирование роста клеток (ИРК) исследуемым соединением рассчитывали, как 50% ингибирующую рост концентрацию (значение IC₅₀), на основании степени ингибирования роста при добавлении соединения 1 в пересчете на контрольное значение, полученное без добавления соединения 1. Значение IC₅₀ (мкМ), полученное для соединения 1, равно 0,02 мкМ или менее, таким образом, показано, что соединение 1 обладает противоопухолевым воздействием.

[Применение в промышленности]

Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит особые ингредиенты, предназначенные для конкретных соединений, таким образом, композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать различными превосходными характеристиками, необходимыми для их применения в качестве препаратов. Так, например, композиция, содержащая такие особые ингредиенты, обладает подходящими характеристиками частиц, превосходной стабильностью и диспергируемостью активного ингредиента, и превосходным всасыванием в организме. Таким образом, композиция,

предлагаемая в настоящем изобретении, является подходящей для применения в качестве фармацевтического препарата.

сорбитана и жирной кислоты и гидрофобная система полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло.

5 6. Композиция по любому из п.п. 3-5, где гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: эфир полиэтиленгликоля и жирной кислоты, система полиоксиэтилен-касторовое масло, гидрофильная система полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, D- α -токоферил-
10 полиэтиленгликоль-1000-сукцинат, каприлокапроилполиоксил-8-глицерид и их комбинация.

15 7. Композиция по любому из п.п. 1-6, где композиция содержит маслообразный компонент.

8. Композиция по любому из п.п. 1-7, дополнительно содержащая антиоксидант.

20 9. Композиция по любому из п.п. 1-8, где соединение, описываемое формулой (1), или его соль, или его сольват представляет собой соединение, описываемое формулой (1), или его гидрат.

25 10. Композиция по любому из п.п. 1-9, где содержание соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет 10 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

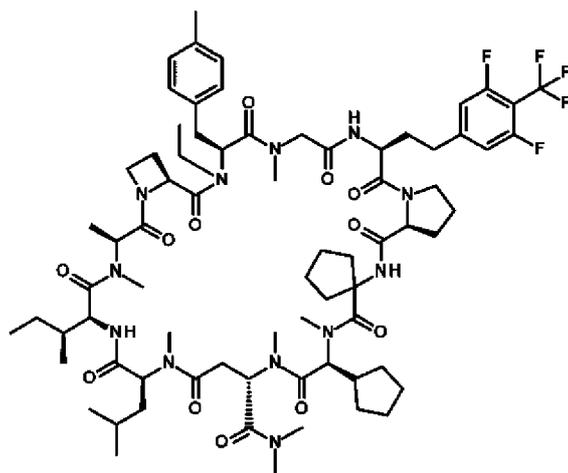
30 11. Композиция по любому из п.п. 1-10, где содержание жидкой добавки составляет от 50 мас.% или более до 97 мас.% или менее в пересчете на полную массу композиции.

12. Композиция по любому из п.п. 1-11, где отношение массы жидкой добавки к массе соединения, описываемого формулой (1), или его соли, или его сольвата составляет 5 или более.

13. Фармацевтический препарат, содержащий композицию по любому из п.п. 1-12.

5 14. Способ получения композиции по любому из п.п. 1-12, включающий стадии:

(1) получения соединения, описывающегося приведенной ниже формулой (1):



(1)

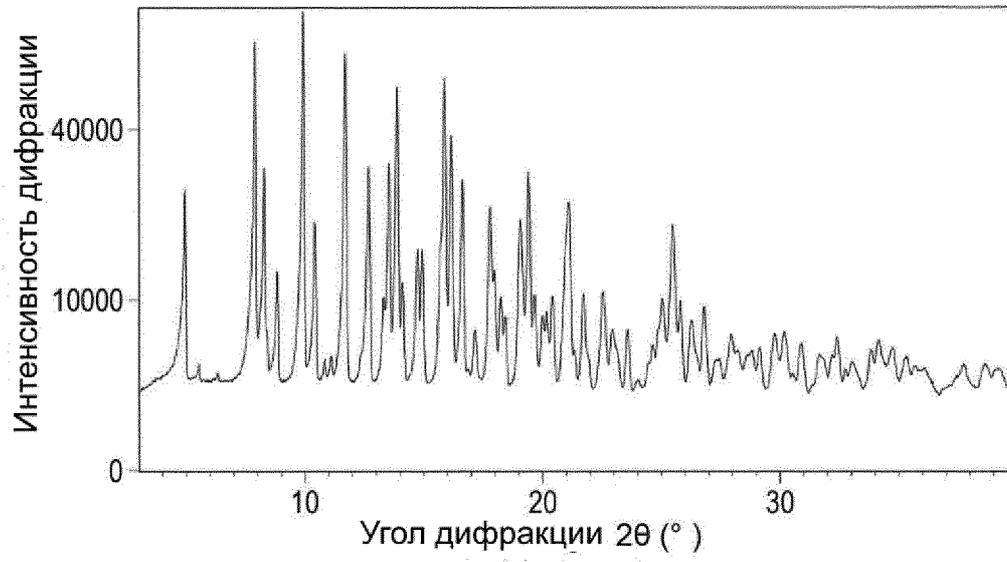
10 или его соли, или его сольвата; жидкой добавки и необязательно маслообразного компонента;

(2) смешивания соединения, описывающегося формулой (1), или его соли, или его сольвата; жидкой добавки и необязательно маслообразного компонента; и

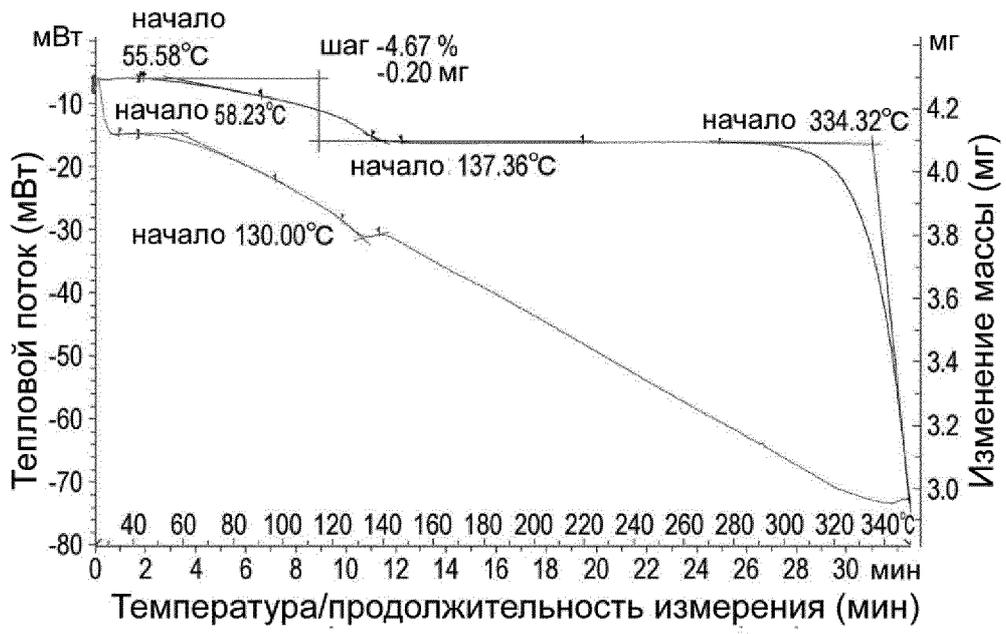
(3) получения композиции, в которой растворено соединение, описывающееся формулой (1), или его соль, или его сольват.

15

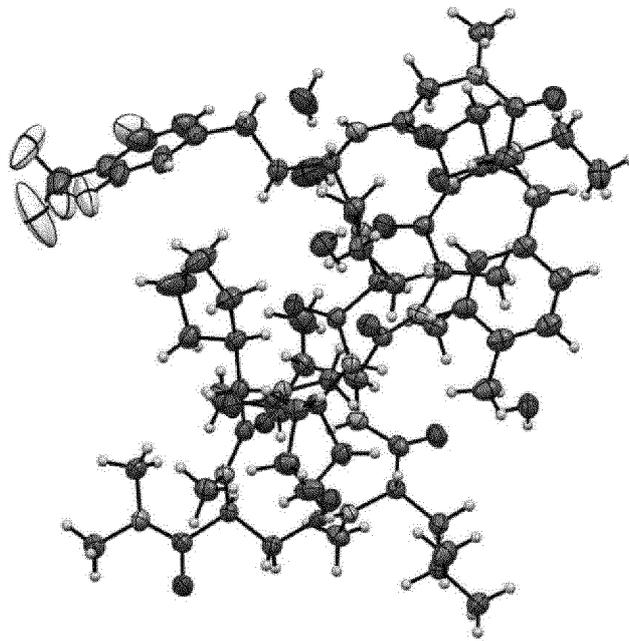
15. Способ по п. 14, где соединение, описывающееся формулой (1), или его соль, или его сольват, полученный на стадии (1), представляет собой гидрат соединения, описывающегося формулой (1).



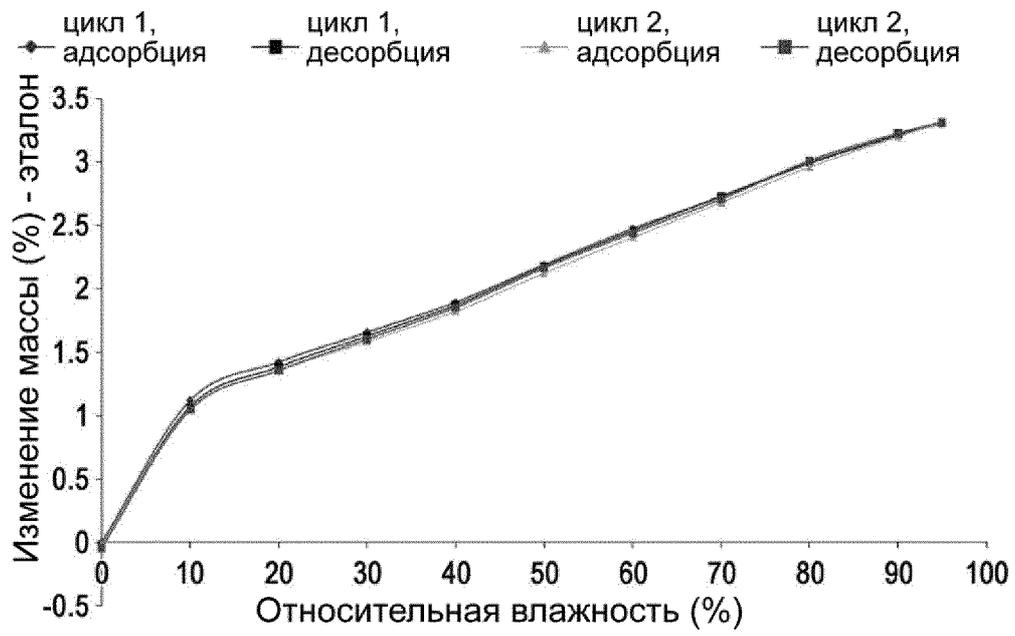
Фиг. 1



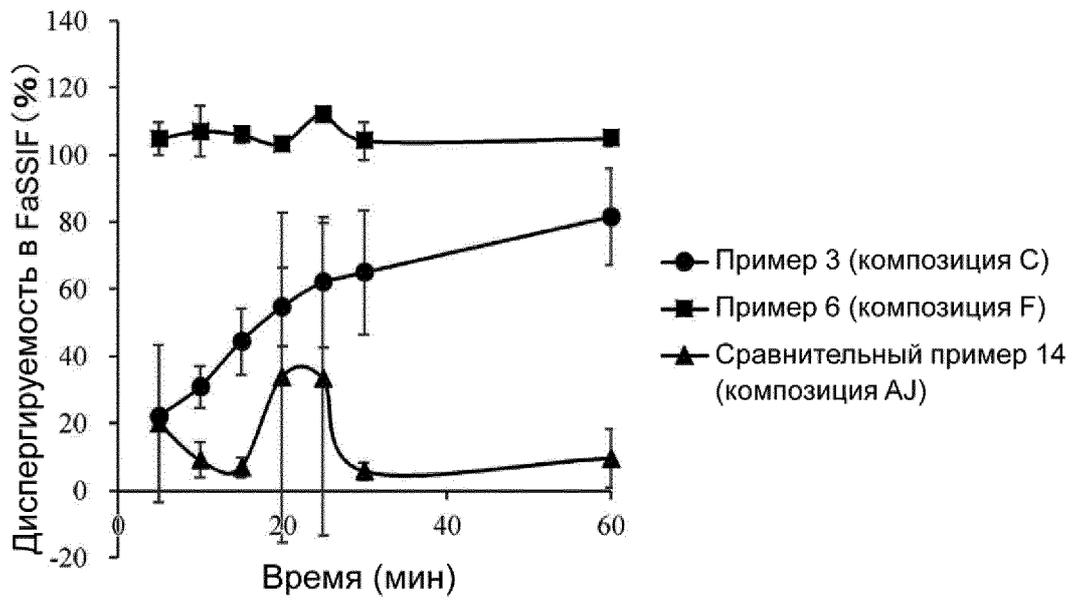
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5