

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046741**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.17

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(21) Номер заявки
202291272

(22) Дата подачи заявки
2020.12.29

(54) **СТАБИЛЬНЫЕ, ПРИГОТОВЛЕННЫЕ В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ, КОМПОЗИЦИИ С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ 1-((2S,5R)-5-((7H-ПИРРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ИЛ)АМИНО)-2-МЕТИЛПИПЕРИДИН-1-ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНА**

(31) **62/955,497**

(32) **2019.12.31**

(33) **US**

(43) **2022.09.20**

(86) **PCT/IB2020/062524**

(87) **WO 2021/137160 2021.07.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР Р&Д ЮК ЛИМИТЕД (GB)

(56) **WO-A1-2015083028**

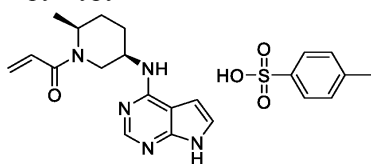
TAO ET AL.: "Process Development and Scale Up of a Selective JAK3 Covalent Inhibitor PF-06651600", ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, vol. 23, no. 9, 19 July 2019 (2019-07-19), pages 1872-1880, XP002802239, *page 1875, right-hand column, last paragraph - page 1877, left-hand column, first paragraph* figures 4, 5 *Scheme 4*

WO-A1-2020084435

(72) Изобретатель:
**Барретт Эндрю Ричард, Смейлз Иэн
Леонард, Турки Ранд Дхийаа, Вон
Сует Мэй (GB)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к новым стабильным, приготовленным в форме таблеток и капсул, композициям с немедленным высвобождением ингибитора янус-киназы 3 (JAK3) паратолуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, имеющего структуру



(I).

046741
B1

046741
B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к открытию стабильных композиций с немедленным высвобождением ингибитора янус-киназы 3 (JAK3) 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она в виде его пара-толуолсульфонатной соли (PF-06651600-15).

Предшествующий уровень техники

1-((2S,5R)-5-((7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он представляет собой селективный и необратимый ингибитор янус-киназы 3 (JAK3), который использовался в исследованиях на предмет лечения гнездной алопеции, витилиго, язвенного колита, болезни Крона, псориаза и ревматоидного артрита.

Клинические исследования проводили с применением перорального введения PF-06651600-15 в двух разных дозах (таблетках по 10 и 50 мг), используя "материалосберегающую" таблетированную композицию (MST; material sparing tablet). MST композиция содержала эксципиенты, выбор которых был достаточно очевиден с точки зрения получения продукта с немногочисленными производственными проблемами, включая текучесть, пригодность к прессованию/обработке, усилие выталкивания и адгезию к пуансону, и которые можно было использовать с лекарственными веществами, в том случае, когда знания о физических, механических и технологических характеристиках лекарственного средства еще недостаточно хорошо изучены. Однако было обнаружено, что MST композиция оказывалась нестабильной, поскольку PF-06651600-15 легко подвергался димеризации и олигомеризации. Кроме того, также наблюдали заметное изменение внешнего вида для смесей и таблеток, при этом образцы со временем меняли цвет с белого на желтый/коричневый или проявляли интенсивное локальное изменение цвета. Неудовлетворительный профиль стабильности обуславливал необходимость применения хранения в холодильнике и упаковывания в фольгу.

Таким образом, существовала потребность в открытии стабильных композиций с немедленным высвобождением в форме таблетки или капсулы, содержащих PF-06651600-15, для введения этого соединения с целью лечения иммунных, аутоиммунных и воспалительных расстройств у субъектов.

Краткое описание сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением, содержащая PF-06651600-15, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения иммунного, аутоиммунного или воспалительного расстройства у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, стабильной композиции с немедленным высвобождением, содержащей 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, в том числе пара-толуолсульфонатную соль, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлены данные по стабильности для PF-06651600-15 после объединения с кислотами (эксципиентами-донорами протонов) через 1 неделю хранения при 70°C/относительной влажности (RH) 75%.

На фиг. 2 представлены данные по стабильности для PF-06651600-15 после объединения с эксципиентами, ранжированными по pH микроокружения, через 1 неделю хранения при 70°C/RH 75%.

На фиг. 3 представлены данные по стабильности для PF-06651600-15 после объединения с эксципиентами-акцепторами протонов через 1 неделю хранения при 70°C/RH 75%.

На фиг. 4 представлены данные по стабильности для PF-06651600-15 после объединения с нейтральными гигроскопичными эксципиентами через 1 неделю хранения при 70°C/RH 75%.

На фиг. 5 представлены данные по стабильности для PF-06651600-15 после объединения с эксципиентами-наполнителями через 1 неделю хранения при 70°C/RH 75%.

На фиг. 6 представлены кривые динамической сорбции паров (DVS) для маннита и ксилита.

На фиг. 7 представлены данные по стабильности для PF-06651600-15 после объединения с такими эксципиентами, как смазывающее вещество/глидант, через 1 неделю хранения при 70°C/RH 75%.

На фиг. 8 представлены данные по стабильности для PF-06651600-15 после объединения с эксципиентами-разрыхлителями через 1 неделю хранения при 70°C/RH 75%.

На фиг. 9 представлены данные по растворению для таблеток, приготовленных на основе экспериментальных композиций А, В, С, Е и G, по сравнению с MST композицией при 75 об/мин в 500 мл среды 0,01 М раствора HCl и 900 мл ацетатного буферного раствора с pH 4,5.

На фиг. 10 представлены результаты по разложению для таблеток, приготовленных на основе экспериментальных композиций А, В, С, Е и G, по сравнению с MST таблетками согласно Программе оценки стабильности в условиях "ускоренного старения" (ASAP).

На фиг. 11 представлен процент димеризации PF-06651600-15 (верхняя панель) и общее содержа-

Смесь 2:1 MCC:DCP означает экспериментальную композицию А. Смесь 2:1 MCC:крахмал означает экспериментальную композицию В. Смесь 2:1 MCC:маннит означает экспериментальную композицию С. Смесь 2:1 MCC:лактоза означает экспериментальную композицию Е. Смесь MCC:крахмал + ГА означает экспериментальную композицию G. MST означает MST композицию.

На фиг. 23 представлено процентное содержание димера (верхняя панель) и общее процентное содержание продуктов разложения (нижняя панель), обнаруженных в случае экспериментальной композиции С при определенных условиях согласно ASAP, находящейся: внутри капсул из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC); в том виде, как она есть; и в компактизованном виде (в форме таблетки). В действительности, условия 50°C/RH 75% составляли 50°C/RH 68%. Порядок слева направо для каждого условия таков: смесь как таковая, смесь в капсуле из HPMC и смесь, компактизованная в виде таблетки.

На фиг. 24 приведены кривые динамической сорбции паров (DVS) для моногидрата лактозы (марки Fast Flo-316; вверху) и лактозы безводной (внизу).

На фиг. 25 представлено процентное содержание димера, обнаруженного в экспериментальных композициях Н, I, J и К после хранения при 30°C/RH 65% в течение двенадцатимесячного периода времени. Смесь Н представляла собой неизмельченный 15% (мас./мас.) активный фармацевтический ингредиент (API), результаты для которой показаны точками круглой формы. Смесь I представляла собой неизмельченный 40% (мас./мас.) API с содержанием, результаты для которой показаны точками квадратной формы. Смесь J представляла собой 15% (мас./мас.) измельченный API, результаты для которой показаны точками треугольной формы. Смесь К представляла собой измельченный 40% (мас./мас.) API, результаты для которой показаны точками ромбической формы.

На фиг. 26 представлены средние значения в анализе для экспериментальных смесей Н, I, J и К в капсулах при хранении в течение двенадцати месяцев при 30°C/RH 65%. Смесь Н представляла собой неизмельченный API 15% (мас./мас.), результаты для которой показаны точками круглой формы. Смесь I представляла собой неизмельченный API 40% (мас./мас.), результаты для которой показаны точками квадратной формы. Смесь J представляла собой измельченный API 15% (мас./мас.), результаты для которой показаны точками треугольной формы. Смесь К представляла собой измельченный API 40% (мас./мас.), результаты для которой показаны точками ромбической формы.

На фиг. 27 представлены данные по растворению для экспериментальных смесей Н, I, J и К через двенадцать месяцев хранения при 30°C/RH 65%. Смесь Н представляла собой неизмельченный API 15% (мас./мас.), результаты для которой показаны точками круглой формы. Смесь I представляла собой неизмельченный API 40% (мас./мас.), результаты для которой показаны точками квадратной формы. Смесь J представляла собой измельченный API 15% (мас./мас.), результаты для которой показаны точками треугольной формы. Смесь К представляла собой измельченный API 40% (мас./мас.), результаты для которой показаны точками ромбической формы.

На фиг. 28 представлены контурные диаграммы сегрегации для PF-06651600-15 в экспериментальных смесях Н, I, J и К (соответственно на панелях (a), (b), (c) и (d)).

Подробное описание изобретения

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением, содержащая 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, первый наполнитель, второй наполнитель, разрыхлитель и глидант или смазывающее вещество, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением, содержащая 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, первый наполнитель, второй наполнитель, разрыхлитель и глидант или смазывающее вещество, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-60°C/относительной влажности 10-40% в течение по меньшей мере 28 суток.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением, содержащая 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемую соль, первый наполнитель, второй наполнитель, разрыхлитель и глидант или смазывающее вещество, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-75% в течение по меньшей мере шести месяцев.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением, содержащая 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-

соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 41,54-43,54 мг микрокристаллической целлюлозы, 41,54-43,54 мг моногидрата лактозы, 7,50-8,50 мг кросповидона и 12,83-13,83 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-75% в течение по меньшей мере шести месяцев.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 159,26-161,26 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 41,54-43,54 мг микрокристаллической целлюлозы, 41,54-43,54 мг моногидрата лактозы, 7,50-8,50 мг кросповидона и 12,83-13,83 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 160,256 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 42,539 мг микрокристаллической целлюлозы, 42,539 мг моногидрата лактозы, 8,000 мг кросповидона и 13,333 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 160,256 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 42,539 мг микрокристаллической целлюлозы, 42,539 мг моногидрата лактозы, 8,000 мг кросповидона и 13,333 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-60°C/относительной влажности 10-40% в течение по меньшей мере 28 суток.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 160,256 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 42,539 мг микрокристаллической целлюлозы, 42,539 мг моногидрата лактозы, 8,000 мг кросповидона и 13,333 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-75% в течение по меньшей мере шести месяцев.

В другом воплощении настоящего изобретения предложена стабильная композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 160,256 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 42,539 мг микрокристаллической целлюлозы, 42,539 мг моногидрата лактозы, 8,000 мг кросповидона и 13,333 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения иммунного, аутоиммунного или воспалительного расстройства у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, любой из стабильных композиций с немедленным высвобождением, описанных в данном изобретении. В частности, стабильные композиции с немедленным высвобождением, описанные в данном изобретении, могут быть использованы для лечения гнездной алопеции, витилиго, воспалительного

сулы, содержащей 46,08-50,08 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 10,76-14,76 мг микрокристаллической целлюлозы, 10,76-14,76 мг моногидрата лактозы, 1,40-3,40 мг кросповидона и 3,00-5,00 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она является неизмельченной, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения гнездной алопеции, витилиго, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного идиопатического артрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, бляшковидного псориаза, аллергического дерматита, гнойного гидраденита, волчаночного нефрита или системной красной волчанки у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более чем одной капсулы дозой 30 мг, содержащей 48,077 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 12,762 мг микрокристаллической целлюлозы, 12,762 мг моногидрата лактозы, 2,400 мг кросповидона и 4,000 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v, 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения гнездной алопеции, витилиго, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного идиопатического артрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, бляшковидного псориаза, аллергического дерматита, гнойного гидраденита, волчаночного нефрита или системной красной волчанки у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозы 50 мг в форме таблетки или капсулы, содержащей 78,13-82,13 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 19,27-23,27 мг микрокристаллической целлюлозы, 19,27-23,27 мг моногидрата лактозы, 3,00-5,00 мг кросповидона и 5,67-7,67 мг глицерил-дибегената, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения гнездной алопеции, витилиго, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного идиопатического артрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, бляшковидного псориаза, аллергического дерматита, гнойного гидраденита, волчаночного нефрита или системной красной волчанки у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более чем одной капсулы дозой 50 мг, содержащей 80,128 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 21,269 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,269 мг моногидрата лактозы, 4,000 мг кросповидона и 6,667 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v, 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения гнездной алопеции, витилиго, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного идиопатического артрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, бляшковидного псориаза, аллергического дерматита, гнойного гидраденита, волчаночного нефрита или системной красной волчанки у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозы 100 мг в форме таблетки или капсулы, содержащей 158,26-162,26 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 40,54-44,54 мг микрокристаллической целлюлозы, 40,54-44,54 мг моногидрата лактозы, 7,00-9,00 мг кросповидона и 12,33-14,33 мг глицерил-дибегената, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-

пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения гнездной алопеции, витилиго, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного идиопатического артрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, бляшковидного псориаза, аллергического дерматита, гнойного гидраденита, волчаночного нефрита или системной красной волчанки у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одной или более чем одной капсулы в дозе 100 мг, содержащей 160,256 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 42,539 мг микрокристаллической целлюлозы, 42,539 мг моногидрата лактозы, 8,000 мг кросповидона и 13,333 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

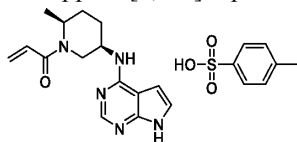
Термин "примерно", использованный в данном описании, означает $\pm 2,5$.

Термин "приемлемые критерии", использованный в данном описании, означает, что приемлемое количество димера составляет 0,7% (мас./мас.), а приемлемое общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.), при этом общее количество образующихся продуктов разложения включает количество димера.

Термин "материалосберегающая таблетированная композиция" или "MST композиция", или "MST таблетка", или "партия 16-002785", или "16-002785", использованный в данном описании, обозначает таблетки или композицию, использованные в фазе II исследований, содержащие: 16,05% PF-06651600-15 (с количеством активного вещества 10,00%); 53,30% микрокристаллической целлюлозы; 26,65% дикальцийфосфата, 3,00% натрия крахмала гликолята (эксплотаба); и 1,00% стеарата магния. MST таблетка в дозе 100 мг содержала: 16,051 мг PF-06651600-15 (10 мг API); 53,299 мг микрокристаллической целлюлозы; 26,650 мг дикальцийфосфата, 3,000 мг натрия крахмала гликолята (эксплотаба); 0,500 внутривнутригранулярный стеарат магния; и 0,500 экстрагранулярный стеарат магния. MST таблетка в дозе 500 мг содержала: 80,257 мг PF-06651600-15 (50 мг API); 266,543 мг микрокристаллической целлюлозы; 133,200 мг дикальцийфосфата, 15,000 мг натрия крахмала гликолята (эксплотаба); 2,500 внутривнутригранулярный стеарат магния; и 2,500 экстрагранулярный стеарат магния.

Термин "PF-06651600", или "активный", или "активный фармацевтический агент", или "API", или "готовая лекарственная форма", использованный в данном описании, означает 1-((2S,5R)-5-((7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он и включает в себя любую фармацевтически приемлемую кристаллическую или аморфную форму, в том числе гидраты, сольваты, сокристаллы, соли и их комбинации. Некоторые формы можно получить, следуя экспериментальным методикам, описанным в WO 2015/083028 и Thorarensen et al., J. Med. Chem., 2017, 60, 1971-1993, оба эти документа включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

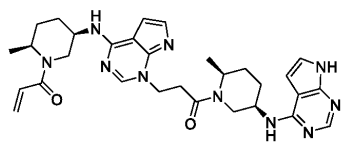
Термин "PF-06651600-15", использованный в данном описании, означает пара-толуолсульфонатную соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она,



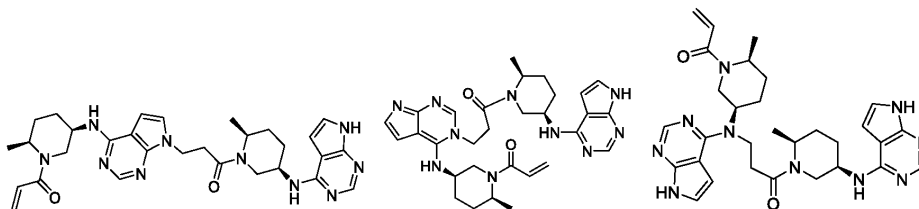
имеющую структуру

и включает в себя любую фармацевтически приемлемую кристаллическую или аморфную форму, в том числе гидраты, сольваты, сокристаллы и их комбинации. Некоторые формы пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она можно получить, следуя экспериментальным методикам, описанным в данном изобретении и в USSN (серийный номер в США) 62/748628 и PCT/IB2019/058940, оба эти документа включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте. В композициях, описанных в данном изобретении, приблизительно 62,4% (мас./мас.) соли составляет активный агент PF-06651600.

Термин "PF-06757444" или "димер", использованный в данном описании, означает 1-((2S,5R)-5-((1-(3-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-оксопропил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, имеющий структуру



Было определено, что основным продуктом разложения в MST таблетках является димер. Следует понимать, что определение димера, как оно использовано в данном описании, включает один или более димеров 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она. Например, показанные ниже три структуры также представляют собой димеры 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она



В частности, термин "димер", использованный в данном описании, включает один или более димеров 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

Термин "стабильная", или "стабильная композиция с немедленным высвобождением", или "стабильная композиция с немедленным высвобождением в форме таблетки", или "стабильная композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС", использованный в данном описании, означает, что количество образовавшего димера в композиции с немедленным высвобождением составляет 0,7% (мас./мас.) или менее, а общее количество образовавшихся продуктов разложения, включая димер, в композиции составляет 1,2% (мас./мас.) или менее, что определяют при конкретных значениях температуры, относительной влажности и периодов времени. Например, фраза "при этом содержание образованного димера составляет 0,7% или менее, и общее содержание образованных продуктов разложения составляет 1,2% или менее при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года", использованная в данном описании, означает, что уровень образования димера составляет 0,7% (мас./мас.) или менее в условиях хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года, а общее количество продуктов разложения, включая димер, составляет 1,2% (мас./мас.) или менее в условиях хранения при 15-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

Термины "субъект", или "пациент", или "индивид", которые используются в данном описании взаимозаменяемо, относятся к человеку или животному, к которому могут быть применены способы по настоящему изобретению. В некоторых предпочтительных воплощениях субъектом является человек.

Термин "мас./мас.", использованный в данном описании, означает "в пересчете на массу" или "в процентах по массе".

Получение пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

А. В колбу EasyMax™ емкостью 50 мл, оснащенную верхнеприводной мешалкой, добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (7,01 ммоль; 1,35 г), метилэтилкетон (10,0 мл) и воду (0,30 мл). Этот раствор перемешивали при 22°C в течение 5 мин. Медленно через капельную воронку добавляли в течение 20 мин раствор 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (7,01 ммоль; 2,00 г) в метилэтилкетоне (10,0 мл). Суспензию перемешивали при 22°C в течение 30 мин. Медленно через капельную воронку в течение 15 мин добавляли метилэтилкетон (10,0 мл). Суспензию перемешивали при 22°C в течение 60 мин и затем фильтровали. Твердое вещество промывали метилэтилкетонам (2×3 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу (30°C) в течение 16 ч. 1-((2S,5R)-5-((7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он в виде соли п-толуол-сульфоновой кислоты (форма 1) (5,81 ммоль; 2,66 г) получали в виде песочно-белого порошка с выходом 82,9%.

В. Раствор моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (2,66 г; 13,8 ммоль) в метилэтилкетоне (7,2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (3,60 г; 12,5 ммоль) в метилэтилкетоне (22,5 мл) и воде (1,56 мл) при 22°C. Добавляли затравку PF-06651600-15 (89 мг) и смесь перемешивали при 22°C в течение 4 ч. Затем медленно добавляли метилэтилкетон (48 мл) в течение временного периода в 1 ч. Суспензию перемешивали при 22°C в течение 18 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали метилэтилкетонам (15 мл) и затем сушили под вакуумом при 40°C в течение 4 ч. 1-((2S,5R)-5-((7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он в форме соли п-толуолсульфоновой кислоты (4,95 г; 10,8 ммоль) получали в виде белого твердого вещества с выходом 86%.

Данные касательно композиций.

Показано, что существующая в настоящее время композиция нестабильна, поскольку PF-06651600-15 легко подвергается димеризации и олигомеризации внутри готовой лекарственной формы. Также наблюдается заметное изменение внешнего вида в случае смесей и таблеток, при этом образцы со временем меняли цвет с белого на коричневый или проявляли интенсивное локальное изменение цвета.

Чтобы определить, какие компоненты вызывали нестабильность MST композиции, и оценить влияние альтернативных эксципиентов на химическую и физическую стабильность PF-06651600-15, инициировали скрининг совместимости с эксципиентами. Образцы готовили в виде индивидуальных двухкомпонентных смесей (т.е. содержащих 50% эксципиента и 50% PF-06651600-15) и хранили в течение 1 недели при 70°C/RH (относительной влажности) 75%, после чего данную смесь оценивали на предмет изменения цвета и проводили анализ по определению примесей в продукте.

Образцы готовили в стеклянных флаконах объемом 29,5 мл, выполняя приведенные далее стадии: (1) отвешивание примерно 1 г эксципиента в стеклянный флакон на 29,5 мл; (2) добавление примерно 1,6 г PF-06651600-15 (примерно 1 грамма активного агента) в этот стеклянный флакон; и (3) закрытие флакона и перемешивание компонентов в смесителе Turbula при скорости примерно 46-49 об./мин в течение 10 мин. Образцы хранили при 70°C/RH 75% в течение одной недели. Эти условия были выбраны для изучения воздействия высокой влажности, которая, как известно, влияет на стабильность MST композиции. Основное внимание уделяли внешнему виду образцов и количеству продуктов разложения (в виде % от общей площади).

Считалось, что разложение и изменение цвета, наблюдаемые в случае MST композиции, в первую очередь вызваны диспропорционированием PF-06651600 и пара-толуолсульфоновой кислоты. Чтобы определить, приводит ли диспропорционирование PF-06651600-15 к разложению, проводили эксперименты со снижением pH композиции ниже значения pH_{max} для PF-06651600-15. Готовили образцы с PF-06651600-15 в присутствии ряда кислот или доноров протонов. Все смеси на основе PF-06651600-15, приготовленные с использованием донора протонов, демонстрировали высокие уровни образования продуктов разложения (выше 80%) через одну неделю хранения при 70°C/относительной влажности 75% (фиг. 1). Это также сопровождалось значительным изменением внешнего вида всех образцов от белого порошка до оранжевого расплывающегося порошка (табл. 1), демонстрируя гигроскопичность этих кислот. Эти результаты позволили сделать вывод, что PF-06651600-15 несовместим с кислотой в высоких концентрациях (микроокружением с низким pH) и/или гигроскопичными эксципиентами в таких смесях.

Для дальнейшего выяснения влияния pH микроокружения на разложение PF-06651600-15 объединяли различные эксципиенты с PF-06651600-15 и хранили в течение 1 недели при 70°C/RH 75% (фиг. 2 и 3). Эксципиенты, содержащие карбоксилат, являющийся акцептором протонов, с pH выше pH_{max} тозилатной соли (стеарат магния, натрия крахмала гликолят, натриевая соль кроскармеллозы), вызывали заметное изменение цвета (табл. 1) у двухкомпонентной смеси. Помимо этого, наличие таких эксципиентов сопровождалось увеличением количества продуктов разложения в конечном образце. Карбоксилатные группы, имеющиеся у этих эксципиентов, способны принимать протон от соли, что может облегчать диспропорционирование. Неожиданно оказалось, что двухосновный фосфат кальция, также способный быть акцептором протона, не вызывал значительного изменения цвета или разложения. Эти результаты демонстрировали, что разложение PF-06651600-15 вследствие контактирования с эксципиентами было непредсказуемым, а также, что одним только значением pH микроокружения, обусловленным наличием эксципиента, невозможно объяснить нестабильность PF-06651600-15.

Гигроскопичные эксципиенты обладают способностью поглощать воду и расплываться при превышении критического значения относительной влажности, что может способствовать изменению цвета и повышению уровней разложения PF-06651600-15 (фиг. 4). Наличие гигроскопичных эксципиентов может увеличивать скорость диспропорционирования и, следовательно, разложения PF-06651600-15, поскольку вода способствует изменению степени ионизации посредством переноса протона.

Стабильность PF-06651600-15 изучали в присутствии ряда наполнителей (фиг. 5), включая микрокристаллическую целлюлозу (Авицел PH102), моногидрат лактозы, двухосновный фосфат кальция и крахмал, при этом во всех случаях не было продемонстрировано никакого изменения цвета, а степень образования продуктов разложения составляла менее 1%. В случае маннита было показано незначительное изменение цвета смеси (с беловатого на коричневый), но продемонстрирован высокий уровень химической стабильности. Значительное локальное изменение цвета наблюдали в случае сорбита (с беловатого на оранжевый), несмотря на низкий уровень (менее 1%) образовавшегося продукта разложения. В случае ксилита были продемонстрированы как плохая химическая стабильность (разложение на 12%), так и значительное изменение внешнего вида (с беловатого цвета на желтый) по всему образцу. Строили график динамической сорбции паров (DVS) как в случае маннита, так и ксилита (фиг. 6), и было показано, что маннит характеризовался слабым поглощением воды, в то время как ксилит оказался гигроскопичным, что подтверждает участие воды в разложении PF-06651600-15.

PF-06651600-15 объединяли с рядом сухих порошкообразных смазывающих веществ (фиг. 7). В присутствии стеарата магния и стеарилфумарата натрия (PRUV) был продемонстрирован высокий уровень химического разложения, сопровождающегося заметным изменением внешнего вида образца. Наличие стеарата магния изменяло цвет образца от беловатого к красному/коричневому, а наличие PRUV

изменяло цвет от беловатого к оранжевому/коричневому. В присутствии остальных протестированных смазывающих веществ и глидантов (глицерил-дигеогената, стеариновой кислоты, диоксида кремния) PF-06651600-15 показал приемлемую химическую стабильность, при этом степень образования продуктов разложения составляла менее 1% при хранении в условиях 70°C/RH 75% в течение 1 недели. Наличие стеариновой кислоты вызывало заметное локальное изменение внешнего вида образца, в случае глицерил-дигеогената продемонстрировано слабое окрашивание (от беловатого к светло-желтому), а в присутствии диоксида кремния цвет не изменялся. Эти результаты показали, что стеарат магния, используемый в MST композиции, был крайне несовместим с PF-06651600-15, и следовательно, мог быть фактором, способствующим зарегистрированной нестабильности лекарственной формы. Диоксид кремния оказался приемлемым эксципиентом для применения в композиции с PF-06651600-15 в форме таблетки.

Что касается стабильности PF-06651600-15 при объединении с эксципиентами, предназначенными для облегчения распадаемости (фиг. 8), такими как натрия крахмала гликолят (эксплотаб), используемыми в MST композиции, то были продемонстрированы уровни разложения более 40%, изменение цвета от беловатого к желтому и расплывание с точки зрения внешнего вида. В случае натриевой соли кроскармеллозы (Ac-Di-Sol) продемонстрированы уровни продуктов разложения в образце выше 3% и значительное наблюдаемое изменение цвета от беловатого к светло-коричневому. Смесь с кросповидоном (полипласдоном XL) показала химическую стабильность (менее 1%) с легким пожелтением порошка.

Эти результаты демонстрировали, что PF-06651600-15 несовместим с широким спектром эксципиентов. В частности, высокие уровни разложения наблюдали в случае объединения PF-06651600-15 с кислотами и веществами, содержащими карбоксилатные группы (акцепторы протонов), и это позволяет предположить, что стеарат магния и эксплотаб, содержащиеся в MST композиции, вызывали проблемы нестабильности этой композиции. Помимо этого, гигроскопичные эксципиенты, такие как ксилит, при объединении с PF-06651600-15 приводили к высоким уровням образования продуктов разложения. Было обнаружено, что эксципиенты, подходящие для комбинирования с PF-06651600-15, включали наполнители микрокристаллическую целлюлозу (МСС), лактозу, дикальцийфосфат (DCP), маннит и крахмал; смазывающие вещества/глиданты глицерил-дигеогенат и диоксид кремния; и разрыхлитель кросповидон.

Таблица 1

Внешний вид PF-06651600-15 после хранения в течение 1 недели при 70°C/относительной влажности 75%

Тип эксципиента	Эксципиент	5°C (контроль)	Через 1 неделю хранения при 70°C/RH 75%
Наполнители	МСС	От белого до беловатого порошка	Беловатый порошок
	Лактоза	От белого до беловатого порошка	Небольшое побурение вблизи стенки стеклянного флакона
	DCP	От белого до беловатого порошка	Небольшое побурение вблизи стенки стеклянного флакона
	Крахмал	От белого до беловатого порошка	Беловатый порошок
	Маннит	От белого до беловатого порошка	Локальные коричневые расплывающиеся пятна на стеклянной стенке
	Ксилит	От белого до беловатого порошка	Серьезное пожелтение
	Сорбит	От белого до беловатого порошка	Сильное локальное оранжевое окрашивание
Смазывающие вещества/глиданты	Стеарат магния	От белого до беловатого порошка	Красное/коричневое неоднородное окрашивание, локальные белые пятнышки

	PRUV	От белого до беловатого порошка	Оранжевое/коричневое неоднородное окрашивание, локальные белые пятнышки
	Глицерил-дибегенат	От белого до беловатого порошка	Легкое пожелтение
	Стеариновая кислота	От белого до беловатого порошка	Локальные участки сильного окрашивания
	SiO ₂	От белого до беловатого порошка	От белого до беловатого порошка
Разрыхлители	Эксплотаб	От белого до беловатого порошка	Желтый и расплывающийся на вид
	Ac-Di-Sol	От белого до беловатого порошка	Светло-коричневый/беловатый
	Кросповидон	От белого до беловатого порошка	Легкое пожелтение
Кислоты	Аскорбиновая	От белого до беловатого порошка	Оранжевый и расплывающийся на вид
	Яблочная	От белого до беловатого порошка	Оранжевый и расплывающийся на вид
	Винная	От белого до беловатого порошка	Оранжевый и расплывающийся на вид
	Лимонная	От белого до беловатого порошка	Оранжевый и расплывающийся на вид

Основываясь на результатах скрининга совместимости с эксципиентами, для приготовления экспериментальных таблеток с немедленным высвобождением в дозе 50 мг использовали, в различных комбинациях с PF-06651600-15, приведенные далее эксципиенты: микрокристаллическую целлюлозу (Авицел PH102); безводный двухосновный фосфат кальция (А-ТАВ); прежелатинизированный кукурузный крахмал (крахмал 1500); маннит (Pearlitol 200 SD); лактозу безводную; кросповидон (полипласдон XL); глицерил-дибегенат (Compritrol 888 АТО); коллоидный диоксид кремния (аэросил 200); и фумаровую кислоту. Фумаровую кислоту не использовали в исследовании совместимости с эксципиентами, но она была идентифицирована как негигроскопичный подкисляющий агент, который может повышать стабильность продуктов путем снижения рН композиции. Приготовленные композиции, описанные в табл. 2, содержали 10% (мас./мас.) активного вещества PF-06651600-15 с микрокристаллической целлюлозой и вторым наполнителем в соотношении 2:1, 5% (мас./мас.) разрыхлителя (кросповидона) и 2% (мас./мас.) смазывающего вещества (диоксида кремния или глицерил-дибегената).

Все приведенные в табл. 2 смеси готовили путем выполнения следующих стадий:

- 1) добавления компонентов в контейнер подходящего размера в следующем порядке: микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель 1), PF-06651600-15, наполнитель 2 (маннит, лактозу или крахмал), кросповидон (при необходимости);
- 2) перемешивания этой партии, используя смеситель Turbula, в течение 5 мин при 46 об./мин;
- 3) просеивания этой смеси, используя коническую мельницу с отверстиями 813 микрон;
- 4) перемешивания полученной партии, используя смеситель Turbula, в течение 5 мин при 46 об./мин;
- 5) просеивания смазывающего вещества через сито с размером ячеек 800 микрон и добавления к партии;
- 6) перемешивания партии, используя смеситель Turbula, в течение 2 минут при 46 об./мин.

Композиция F представляла собой повторение композиции А за исключением того, что диоксид кремния заменяли на глицерил-дибегенат, чтобы выяснить, какое влияние на обработку оказывают эти два разных смазывающих вещества.

Композиция G представляла собой повторение композиции В за исключением того, что в конце стадии 1 процесса смешивания добавляли 2% (мас./мас.) фумаровой кислоты для определения возможности применения этого эксципиента в качестве потенциального стабилизирующего агента.

Таблица 2

Экспериментальные композиции в форме таблеток А-Г

Компонент	Экспериментальные композиции						
	А (граммы)	В (граммы)	С (граммы)	Д (граммы)	Е (граммы)	Ф (граммы)	Г (граммы)
PF-06651600-15	24,10	24,07	24,09	24,09	24,05	12,04	24,08
Микрокристаллическая целлюлоза	76,97	76,96	81,99	77,93	81,99	38,47	74,94
Дикальцийфосфат	38,49	-	-	39,00	-	19,24	-
Крахмал	-	38,45	-	-	-	-	37,47
Маннит	-	-	40,96	-	-	-	-
Кросповидон	7,50	7,50	-	7,50	-	3,75	7,50
Диоксид кремния	3,00	-	-	1,50	-	-	-
Глицерил-дибегенат	-	3,00	3,00	-	3,00	1,50	3,00
Лактоза безводная	-	-	-	-	40,96	-	-
Фумаровая кислота	-	-	-	-	-	-	3,00
В целом	150,06	149,98	150,04	150,02	150,00	75,00	149,99

Таблетки готовили с использованием таблеточного пресса Korsch XP1, получая таблетки с соблюдением следующих условий: применение стандартного круглого вогнутого (src) пуансона круглой формы В-типа диаметром 10 мм; целевая масса таблетки: 500 мг ± 4%; и целевая прочность таблетки на раздавливание 10 килофунтов (кф) (4535,924 кг). В случае каждой партии изготавливали по сто пятьдесят таблеток для получения информации о физических свойствах таблетки (массе, диаметре, толщине и прочности на раздавливание) и для предоставления образцов с целью оценки стабильности готовой лекарственной формы, тестирования растворения и стабильности в твердом состоянии. Измерения для таблеток проводили на трех-четырёх таблетках на протяжении всего цикла, чтобы обеспечить однородность продукции.

В ходе прессования этих смесей на Korsch XP1 проводили наблюдения в отношении текучести, пригодности к обработке (легкости прессования) и адгезии к пуансону. Значение усилия выталкивания брали непосредственно из измерений, выполненных с применением Korsch (табл. 3).

В результате этих наблюдений было выявлено, что диоксид кремния в небольших количествах можно использовать для улучшения текучести, но нельзя использовать в качестве смазывающего вещества ввиду зарегистрированных высоких значений усилия выталкивания. Помимо этого, присутствие в композиции А диоксида кремния с более высокими уровнями оказывало влияние на плотность смеси, что приводило к проблемам с прессованием и пригодностью к обработке, которые наблюдали для партии А, из-за низкой объемной плотности этой композиции. Включение глицерил-дибегената, а не SiO₂, приводило к снижению усилия выталкивания. Было обнаружено, что среди четырех исследованных альтернативных наполнителей (DCP, крахмала, маннита и лактозы) смесь с маннитом демонстрировала плохую текучесть (внутри приемного устройства) и имела самые высокие уровни адгезии к пуансону.

Таблица 3

Краткое изложение результатов наблюдений за процессом прессования для экспериментальных композиций А-Г в форме таблетки

Композиция	Текучесть	Пригодность к прессованию/ обработке	Усилие выталкивания (N)	Адгезия к пуансону
А (МСС:DCP, 2% SiO ₂)	Хорошая	Умеренная	476	Умеренная
В (МСС:крахмал)	Умеренная	Хорошая	80	Хорошая
С (МСС:маннит)	Слабая	Хорошая	109	Слабая
Д (МСС:DCP, 1% SiO ₂)	Хорошая	Хорошая	770	Слабая
Е (МСС:лактоза)	Умеренная	Хорошая	137	Слабая
Ф (МСС:DCP, 2% дибегената)	N/A	Хорошая	133	Умеренная
Г (МСС:крахмал + фумаровая кислота)	Умеренная	Хорошая	146	Хорошая

N/A означает "данные отсутствуют".

Распадаемость оценивали для партий А, В, С, Е и G в среде 0,01 М НСl, чтобы убедиться, являлось ли подходящим количество разрыхлителя в таблетках, а в случаях, когда разрыхлитель отсутствовал, распадаются ли таблетки в пределах приемлемого промежутка времени. Результаты по распадемости, полученные для партий А, В, С, Е и G, суммированы и приведены в табл. 4 в сравнении с результатами для применяемой в настоящее время композиции. Все партии распадались менее чем за тридцать секунд аналогично MST композиции. Отсутствие разрыхлителя в партиях С и Е не оказывало какого-либо неблагоприятного воздействия на время распадемости таблеток.

Таблица 4
Времена распадемости для экспериментальных композиций А, В, С, Е и G в форме таблетки по сравнению с MST композицией

Партия	Опыт 1 (секунды)	Опыт 2 (секунды)	Опыт 3 (секунды)	Опыт 4 (секунды)	Опыт 5 (секунды)	Опыт 6 (секунды)	Максимальная распадаемость (секунды)
Партия А	11	15	15	11	15	11	15
Партия В	13	15	15	15	17	13	17
Партия С	11	11	11	13	11	15	15
Партия Е	16	16	14	14	16	14	16
Партия G	16	20	18	20	16	26	26
MST	15	15	15	15	15	15	15

Растворение оценивали для партий А, В, С, Е и G при 75 об./мин в 500 мл среды 0,01 М НСl и 900 мл ацетатного буферного раствора с рН 4,5 (фиг. 9). Первый набор условий был выбран по той причине, что этот способ использовался для мониторинга характеристик MST композиции. Второй набор был выбран в качестве альтернативных условий, подходящих для демонстрации различий между партиями. Все партии распадались менее чем за одну минуту аналогично MST композиции. Отсутствие разрыхлителя в партиях С и Е не оказывало какого-либо неблагоприятного воздействия на время распадемости таблеток.

Химическую стабильность оценивали согласно Программе оценки стабильности в условиях "ускоренного старения" (ASAP), используя анализ с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием в ультрафиолетовом диапазоне (HPLC-UV). Таблетки из экспериментальных партий А, В, С, Е и G и на основе MST композиции хранили в условиях, указанных в табл. 5, при этом анализ внешнего вида и чистоты проводили для каждого момента времени. Уровень продуктов разложения в процентном выражении от общей площади использовали для определения стабильности PF-06651600-15 в композиции.

Таблица 5

Условия согласно ASAP

Условия	Продолжительность (сутки)	
5°C	Контроль	
50°C/RH 75%*	14	28
60°C/RH 40%	14	28
60°C/RH 75%	14	28
70°C/RH 10%	14	28
70°C/RH 40%	14	28
70°C/RH 75%	1	7
80°C/RH 40%	2	7

*RH обозначает относительную влажность.

На фиг. 10 суммированы результаты для экспериментальных партий А, В, С, Е и G и MST композиции при помещении в условия согласно ASAP. В случае MST таблеток, хранившихся в условиях самой высокой относительной влажности (RH 75%), были зафиксированы самые низкие значения согласно ASAP, в том числе в случае MST таблеток, хранившихся в течение семи суток при 70°C/RH 75% и от четырнадцати до двадцати восьми суток при 60°C/RH 75%. Эту тенденцию не обнаруживали в случае таблеток на основе экспериментальных композиций, поскольку их значения согласно ASAP изменялись в диапазоне от 95,0% до 105,0%. Численные значения согласно ASAP для экспериментальных партий приведены в табл. 6 относительно контроля при 5°C.

Таблица 6

Результаты согласно ASAP для экспериментальных композиций А, В, С, Е и G в форме таблеток

Условия	Время	Экспериментальные композиции				
		А	В	С	Е	G
Контроль при 5°C		102,9	109,0	103,8	105,1	103,3
50°C/RH 75%	14 суток	104,2	102,9	101,4	103,9	108,4
	28 суток	99,8	102,3	99,7	103,7	105,8
60°C/RH 40%	14 суток	100,7	103,1	98,7	101,1	105,4
	28 суток	104,3	98,6	103,4	99,6	104,8
60°C/RH 75%	14 суток	99,9	101,5	104,7	96,3	105,3
	28 суток	100,5	98,7	103,8	103,6	104,3
70°C/RH 10%	14 суток	101,8	104,2	106,1	99,0	102,0
	28 суток	102,5	99,6	102,7	100,1	105,5
70°C/RH 40%	14 суток	101,5	103,1	100,2	99,1	104,8
	28 суток	102,5	106,2	102,1	103,7	98,0
70°C/RH 75%	1 сутки	101,9	106,9	104,5	98,4	102,5
	7 суток	100,2	100,7	100,6	98,3	102,6
80°C/RH 40%	2 суток	104,5	104,4	101,9	104,0	105,3
	7 суток	100,9	100,8	99,0	100,7	102,0

На фиг. 11 приведено сравнение процентного содержания димера и общего процентного содержания продуктов разложения, обнаруженных для таблеток, приготовленных на основе экспериментальных композиций А, В, С, Е и G, и для MST таблеток, выдержанных в условиях согласно ASAP. Улучшение стабильности в случае экспериментальных таблеток наблюдали, в частности, при самой высокой относительной влажности (RH 75%), при этом для экспериментальных композиций наблюдали значительно более низкие уровни разложения.

В табл. 7 представлены результаты численного сравнения процентного содержания димера и общего процентного содержания продуктов разложения, обнаруженных в случае таблеток, приготовленных на основе экспериментальных композиций А, В, С, Е и G, выдержанных в условиях согласно ASAP в интервале от одних до двадцати восьми суток.

Таблица 7

Результаты по разложению для экспериментальных таблеток А, В, С, Е и G в условиях согласно ASAP в интервале от 1 до 28 суток

Условия	Время	Примеси	Экспериментальные композиции в форме таблеток				
			А	В	С	Е	G
5°C		Димер, %	0,09	0,08	0,07	0,07	0,08
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,09	0,08	0,07	0,07	0,08
50°C/RH 75%	14 суток	Димер, %	0,26	0,25	0,18	0,23	0,20
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,32	0,31	0,18	0,23	0,20
	28 суток	Димер, %	0,28	0,31	0,20	0,23	0,24
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,36	0,43	0,27	0,30	0,24

60°C/RH 40%	14 суток	Димер, %	0,11	0,11	0,11	0,13	0,11
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,11	0,11	0,11	0,13	0,11
	28 суток	Димер, %	0,12	0,13	0,12	0,17	0,12
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,12	0,13	0,12	0,17	0,12
60°C/RH 75%	14 суток	Димер, %	0,32	0,48	0,29	0,33	0,40
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,55	1,0	0,48	0,54	0,52
	28 суток	Димер, %	0,27	0,64	0,33	0,40	0,53
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,47	1,4	0,58	0,85	0,53
70°C/RH 10%	14 суток	Димер, %	0,11	0,09	0,10	0,10	0,11
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,11	0,09	0,10	0,10	0,11
	28 суток	Димер, %	0,11	0,11	0,10	0,10	0,10
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,11	0,11	0,10	0,10	0,10
70°C/RH 40%	14 суток	Димер, %	0,14	0,14	0,12	0,14	0,15
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,14	0,14	0,12	0,14	0,15
	28 суток	Димер, %	0,14	0,14	0,14	0,16	0,17
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,14	0,14	0,14	0,16	0,17
70°C/RH 75%	1 сутки	Димер, %	0,25	0,27	0,26	0,25	0,17
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,25	0,27	0,26	0,25	0,17
	7 суток	Димер, %	0,38	0,56	0,37	0,45	0,40
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,63	1,2	0,63	0,80	0,54
80°C/RH 40%	2 суток	Димер, %	0,19	0,20	0,26	0,30	0,15
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,19	0,20	0,34	0,40	0,15
		Димер, %	0,20	0,28	0,30	0,33	0,19
	7 суток	Общее содержание продуктов разложения, %	0,29	0,39	0,71	0,79	0,19

На фиг. 12, 13, 14 и 15 приведен уровень димера, обнаруженного в таблетках, приготовленных на основе экспериментальных композиций А, В, С, Е и G, и в MST таблетках после хранения в открытой чашке в течение шести месяцев при 5°C, 25°C/RH 60%, 30°C/RH 75% и 40°C/RH 75%, соответственно. При хранении в условиях 5°C ни для одной из композиций не было продемонстрировано какого-либо значительного увеличения содержания димера. При хранении в условиях 25°C/RH 60% никакого увеличения содержания димера не наблюдали в случае экспериментальных таблеток (А, В, С, Е и G) через шесть месяцев, в то время как обнаруженное содержание димера превышало критерий приемлемости 0,7% в случае MST таблеток через шесть недель. При хранении в условиях 30°C/RH 75% уровень димера возрастал для всех партий, но оставался ниже 0,7% в случае экспериментальных таблеток, в то время как уровень димера в MST таблетках через шесть недель намного превышал критерий приемлемости. При хранении в условиях 40°C/RH 75% уровень димера следовал той же тенденции, что и при 30°C/RH 75% до трех месяцев в случае партий А, В, С, Е и G. Неожиданно на момент шести месяцев, обнаруженное процентное содержание димера немного снизилось в случае партий А, С и Е. Кроме того, обнаруженное общее процентное содержание продуктов разложения снизилось в случае партий А и Е через шесть месяцев после хранения при 40°C/RH 75% (фиг. 16). Такое уменьшение степени разложения во времени может происходить вследствие образования тримера и/или олигомеров более высокого порядка.

В табл. 8 представлены результаты численного сравнения процентного содержания димера и общего содержания продуктов разложения, обнаруженных в экспериментальных таблетках А, В, С, Е и G и в MST таблетках через шесть недель, три месяца и шесть месяцев.

Таблица 8
Процентное содержание димера и общее содержание продуктов разложения, обнаруженных в экспериментальных таблетках А, В, С, Е и G и в MST таблетках через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев

Условия	Время		Композиции в форме таблеток					
			A	B	C	E	G	MST
	Начальный момент	Димер, %	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
		Общее содержание, %*	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
5°C	6 недель	Димер, %	0,08	0,08	0,08	0,07	0,08	0,08
		Общее содержание, %*	0,08	0,08	0,08	0,07	0,08	0,08
	3 месяца	Димер, %	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	0,09
		Общее содержание, %*	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	0,09
	6 месяцев	Димер, %	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,09
		Общее содержание, %*	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,09
25°C/RH 60%, открытая чашка	6 недель	Димер, %	0,08	0,09	0,08	0,10	0,09	0,73
		Общее содержание, %*	0,08	0,09	0,08	0,10	0,09	0,83
	3 месяца	Димер, %	0,10	0,08	0,10	0,10	0,10	1,1
		Общее содержание, %*	0,10	0,08	0,10	0,10	0,10	1,3
	6 месяцев	Димер, %	0,11	0,09	0,09	0,10	0,09	1,3
		Общее содержание, %*	0,11	0,09	0,09	0,10	0,09	1,8
30°C/RH 75%, открытая чашка	6 недель	Димер, %	0,20	0,13	0,11	0,15	0,12	2,6
		Общее содержание, %*	0,20	0,13	0,11	0,15	0,12	4,1
	3 месяца	Димер, %	0,26	0,14	0,15	0,17	0,16	2,8
		Общее содержание, %*	0,26	0,14	0,15	0,17	0,16	5,9
6 месяцев	Димер, %	0,26	0,16	0,15	0,17	0,18	-	
	Общее содержание, %*	0,34	0,16	0,15	0,17	0,18	-	
40°C/RH 75%, открытая чашка	6 недель	Димер, %	0,30	0,21	0,19	0,20	0,22	3,1
		Общее содержание, %*	0,37	0,21	0,19	0,20	0,22	7,2
	3 месяца	Димер, %	0,30	0,23	0,20	0,23	0,25	2,7
		Общее содержание, %*	0,40	0,29	0,20	0,31	0,31	8,7
	6 месяцев	Димер, %	0,24	0,23	0,17	0,20	0,26	-
		Общее содержание, %*	0,34	0,32	0,23	0,28	0,35	-

* "Общее содержание, %" означает общее процентное содержание обнаруженных продуктов разложения.

Что касается внешнего вида (табл. 9), то никакого изменения в цвете не наблюдали для любой из

таблеток, приготовленных на основе экспериментальных композиций А, В, С, Е и G, через двадцать восемь суток хранения при 50°C/RH 75%, 60°C/RH 40% и 70°C/RH 10%. Аналогично, никакого изменения не было зарегистрировано через семь суток хранения при 70°C/RH 75%. Желтые пятнышки наблюдали для экспериментальных таблеток А, В, С и Е через семь суток хранения при 80°C/RH 40%, но не для таблеток из партии G (с крахмалом и фумаровой кислотой). Для таблеток из партии А (с наполнителем DCP) было продемонстрировано изменение цвета с боковых сторон таблеток через двадцать восемь суток хранения при 60°C/RH 75%. Для таблеток из партии Е (с наполнителем лактозой) было показано наличие признаков пятнистости через двадцать восемь суток хранения при 70°C/RH 40%. Для таблеток из партии G (с крахмалом и фумаровой кислотой) обнаруживали легкое пожелтение через двадцать восемь суток хранения при 60°C/RH 75%. Результаты наблюдений внешнего вида согласно ASAP демонстрировали, что экспериментальные композиции А, В, С, Е и G показывали улучшенные характеристики в отношении изменения цвета по сравнению с MST таблетками.

Таблица 9

Результаты наблюдений внешнего вида для экспериментальных композиций в форме таблеток А, В, С, Е и G в условиях согласно ASAP в интервале от 1 до 28 суток

Эксперимент. таблетка		А	В	С	Е	G
Контроль при 5°C		Белая	Белая	Белая	Белая	белая
50°C/RH 75%	14-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	пузырение	беловатая
	28-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	пузырение	беловатая
60°C/RH 40%	14-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	пузырение	беловатая
	28-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	пузырение	беловатая
60°C/RH 75%	14-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	пузырение	беловатая
	28-е сут	пузырение, темно- желтая	пузырение	пузырение	выкраши- вание	светло- желтая
70°C/RH 10%	14-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	пузырение	беловатая
	28-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	выкраши- вание	беловатая
70°C/RH 40%	14-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	пузырение	беловатая
	28-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	пузырение, пятнист.	беловатая
70°C/RH 75%	1-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	выкраши- вание	беловатая
	7-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	выкраши- вание	беловатая
80°C/RH 40%	2-е сут	пузырение	пузырение	пузырение	желтые пятнышки	беловатая
	7-е сут	пузырение, желтые пятнышки	пузырение, желтые пятнышки	пузырение, желтые пятнышки	желтые пятнышки	беловатая

Что касается внешнего вида через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев, то в случае MST таблеток через шесть недель хранения при 30°C/RH 75% и 40°C/RH 75% наблюдали желтые и коричневые пятна. В случае таблеток, приготовленных на основе экспериментальных композиций А, В, С, Е и G, только для партии А было продемонстрировано изменение цвета при хранении в условиях 40°C/RH 75% в течение трех месяцев (на беловатый) и шести месяцев (на бледно-желтый). Результаты наблюдений внешнего вида через шесть недель, три месяца и шесть месяцев приведены в табл. 10 для таблеток, приготовленных на основе экспериментальных композиций А, В, С, Е и G и для MST таблеток.

Таблица 10

Результаты наблюдений внешнего вида для экспериментальных таблеток А, В, С, Е и G и для MST таблеток через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев

Таблеточные композиции		А	В	С	Е	G	MST
Начальный момент		от белой до беловатой	от белой до беловат.	от белой до беловат.	от белой до беловат.	от белой до беловат.	от белой до беловатой
5°C	6 недель	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой
	3 месяца	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой
	6 месяцев	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой
25°C RH 60%	6 недель	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой
	3 месяца	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой
	6 месяцев	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	беловатая
30°C RH 75%	6 недель	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой, желтые пятна
	3 месяца	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	беловатая, светло-коричневые пятна
	6 месяцев	беловатая, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловат., с пузырением	от белой до беловатой, пузырение	N/A
40°C	6 недель	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой,
RH 75%							коричневые пятна
	3 месяца	беловатая таблетка	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	от белой до беловатой	беловатая, коричневые пятна
	6 месяцев	бледно-желтая, пятнистость	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	от белой до беловатой, пузырение	N/A

Результаты, полученные для экспериментальных композиций А, В, С, Е и G, продемонстрировали, что эти композиции имеют улучшенный профиль стабильности по сравнению с MST композицией, использованной в фазе II клинических исследований. Профили стабильности в течение шести месяцев показали, что образование димерного продукта в экспериментальных композициях остается ниже 0,7% для всех исследованных условий, включая 40°C и относительную влажность 75%. С точки зрения внешнего вида, только таблетки, содержащие дикальцийфосфат (DCP), демонстрировали некоторое изменение цвета, вероятно обусловленное DCP, действующим как акцептор протонов, хотя и относительно слабое по сравнению с эксципиентами-акцепторами протонов, исключенными из этого исследования.

Несмотря на то, что экспериментальные композиции показали улучшенную стабильность, необходимы дальнейшие исследования, поскольку каждая композиция имела преимущества и недостатки в том, что касается изготовления таблеток с немедленным высвобождением. Применение DCP было сочтено

нежелательным ввиду изменения цвета, наблюдаемого в течение шести месяцев хранения. В случае маннита, хотя потенциально с ним может образовываться наиболее стабильная смесь, самая значительная наблюдаемая проблема показана в отношении обращения, обработки и адгезии к пуансону. Крахмалосодержащие смеси было проще обрабатывать, но имелись опасения, связанные с вариабельностью этого конкретного эксципиента от партии к партии. Лактоза оказалась относительно простой в обработке и рассматривалась как альтернатива в случае композиций на основе DCP в форме таблетки, однако были опасения относительно применения этого эксципиента у субъектов с непереносимостью лактозы. Только в случае композиции в форме таблетки был определен следующий перспективный, предпочтительный порядок: лактоза, крахмал и маннит.

Что касается применения смазывающих веществ или агентов, повышающих текучесть, то присутствие глицерил-дибегената снижало усилие выталкивания по сравнению с образцами, содержащими диоксид кремния, что обосновывало применение глицерил-дибегената в качестве подходящего смазывающего вещества. Однако наблюдения за объемным потоком позволили предположить, что глицерил-дибегенат отрицательно влияет на твердость таблетки и адгезию к пуансону. Очевидно, были необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния состава композиции (например, соотношения наполнителей) и возможно добавления небольших количеств диоксида кремния ($\leq 0,5\%$) в качестве агента, повышающего текучесть.

Добавление к композиции разрыхлителя кросповидона, по-видимому, не влияло ни на распадаемость, ни на растворение, ни на стабильность продукта. Тем не менее, для определения оптимального количества разрыхлителя, включенного в композицию, требуются дальнейшие исследования.

Чтобы определить, будет ли включение негигроскопичного подкисляющего агента повышать стабильность готовой лекарственной формы, изучали фумаровую кислоту. Результаты показали, что добавление этого вещества не оказывало никакого влияния на стабильность экспериментальных таблеток. Для выяснения, была ли стабилизация таблетки вызвана добавлением фумаровой кислоты или отсутствием эксципиентов-акцепторов протонов, требовалось проведение дальнейших экспериментов.

В то время как результаты изучения стабильности экспериментальных композиций подтверждали понимание пригодности формы готового лекарственного продукта в виде таблетки с немедленным высвобождением в случае PF-06651600-15, необходимо было еще исследовать несколько важных составляющих, чтобы продвинуть композицию от идеи до клинического и коммерческого продукта. В частности, необходимо было выполнить дальнейшие мероприятия для разработки оптимизированной композиции и надежного производственного процесса. В исследованиях изучали только прямое прессование, и эти ограниченные наблюдения показали, что при использовании применяемых в настоящее время смесей имелись проблемы как с текучестью, так и с адгезией к пуансону. Уровни смазывающего вещества и разрыхлителя, соотношения наполнителей и содержание PF-06651600-15, все это требовало дальнейшего исследования. Помимо этого, необходимо изучить условия смешивания, вальцевания и прессования, чтобы понять влияние способа обработки продукта на композицию.

Кроме этого, требовалось провести исследования пленочных покрытий для демонстрации того, не будет ли эта дополнительная стадия отрицательно влиять на стабильность таблетки на основе PF-06651600-15. Предыдущие результаты продемонстрировали, что водорастворимое покрытие MST таблетки индуцировало разложение PF-06651600-15. Чтобы определить, будет ли таблетка с пленочным покрытием приемлемым вариантом с точки зрения разработки продукта на основе PF-06651600-15, требовалось провести дополнительные эксперименты с использованием стабильной композиции в форме таблетки, имеющей покрытие, растворимое как в воде, так и в растворителях. Если исследования пленочных покрытий выявили нестабильность PF-06651600-15, то для определения условий достижения стабильности инкапсулированного продукта необходимо проведение дополнительных исследований с использованием композиций на основе лактозы, крахмала и маннита.

Таким образом, в случае экспериментальных композиций на основе PF-06651600-15 продемонстрировано, что по-видимому при использовании совместимых эксципиентов возможно получение улучшенной таблетки с немедленным высвобождением по сравнению с MST таблеткой. Тем не менее, необходимо дальнейшее исследование, чтобы определить, будут ли эти композиции стабильны в течение шести месяцев и могут ли композиции быть скорректированы с целью дальнейшей производственной обработки, в том числе в отношении текучести порошка, сухого гранулирования/вальцевания, нанесения пленочного покрытия на таблетки и инкапсулирования.

В течение двенадцати месяцев проводили исследование стабильности для таблеток номиналом 50 мг, приготовленных на основе экспериментальных композиций A, B, C, E и G, по сравнению с таблеткой номиналом 50 мг, приготовленной на основе MST композиции, в следующих условиях: 5°C , $25^{\circ}\text{C}/\text{RH}$ 60% и $30^{\circ}\text{C}/\text{RH}$ 75% в открытой чашке. Для всех таблеток уровни детекции димера и общего содержания продуктов разложения при 5°C в течение двенадцати месяцев оставались ниже критерия приемлемости 0,7% (фиг. 17 и 18). Что касается уровня образования димера, то результаты исследования показали, что для всех экспериментальных таблеток он оставался ниже критерия приемлемости 0,7% через двенадцать месяцев хранения в открытой чашке в условиях $25^{\circ}\text{C}/\text{RH}$ 60% (фиг. 19) и $30^{\circ}\text{C}/\text{RH}$ 75% (фиг. 20).

Экспериментальные таблетки демонстрировали схожие профили в отношении образования димера,

в то же время таблетки, приготовленные на основе композиции А, содержащей DCP, давали самые высокие количества димера в обоих условиях. В случае MST таблеток был превышен критерий приемлемости 0,7% в отношении обнаружения димера через два месяца в обоих условиях. Что касается общего процентного содержания обнаруженных продуктов разложения, то опять же для всех экспериментальных таблеток эти уровни оставались ниже критерия приемлемости 0,7% в течение двенадцати месяцев в открытой чашке в условиях 25°C/RH 60% (фиг. 21) и 30°C/RH 75% (фиг. 22). Кроме того, экспериментальные таблетки на основе композиций В, С, Е и G демонстрировали схожие профили в отношении общего содержания продуктов разложения, в то время как таблетки на основе композиции А демонстрировали тенденцию к линейному возрастанию в обоих условиях, достигая 0,48% в условиях 30°C/RH 75% через двенадцать месяцев (табл. 11). В случае MST таблеток был превышен критерий приемлемости 0,7% в отношении общего содержания продуктов разложения, обнаруженных через 2 месяца для обоих условий.

Таблица 11

Процентное содержания димера и общее процентное содержание продуктов разложения, обнаруженных для экспериментальных таблеток А, В, С, Е и G и для MST таблеток через 12 месяцев

Условия	Партии					
	А	В	С	Е	G	MST
5°C Димер, %	0,08	0,08	0,09	0,08	0,08	0,11
5°C Общее содержание продуктов разложения, %	0,08	0,08	0,09	0,08	0,08	0,11
25°C/RH 60% Димер, %	0,19	0,11	0,11	0,12	0,12	2,4
25°C/RH 60% Общее содержание продуктов разложения, %	0,19	0,11	0,11	0,12	0,12	4,2
30°C/RH 75% Димер, %	0,31	0,21	0,17	0,19	0,25	-
30°C/RH 75% Общее содержание продуктов разложения, %	0,48	0,21	0,17	0,19	0,25	-

Результаты по разложению, изложенные в данном описании для экспериментальных таблеток, продемонстрировали, что в случае таблеток, приготовленных на основе композиции С (табл. 2), образовывалось самое низкое количество продуктов разложения в большинстве исследованных условий через три месяца (табл. 8), шесть месяцев (табл. 8), двенадцать месяцев (табл. 11) и в условиях согласно ASAP (табл. 7 и фиг. 11). Однако производственные характеристики в отношении текучести и адгезии к пуансону для смеси С были неудовлетворительными (табл. 3).

Ввиду этого проводили исследования стабильности экспериментальной композиции С, заключенной в капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), в сравнении с таблеткой и порошковой смесью, при этом порошковую смесь не прессовали в таблетку и не инкапсулировали. Цель состояла в оценке того, можно ли достичь совместимости PF-06651600-15 в составе порошковой смеси и оболочкой капсулы из HPMC, чтобы смягчить любые проблемы при производстве таблеток, которые могут возникнуть вследствие плохих характеристик порошковой смеси с точки зрения обработки. Стабильность PF-06651600-15 после заключения в капсулы из HPMC была непредсказуемой отчасти ввиду возможного вредного действия, которое могут оказывать формальдегид и/или муравьиная кислота, экстрагируемые из капсул, на стабильность продукта.

В каждую капсулу из HPMC (Vcaps Plus, размер 0, белую/непрозрачную) вносили экспериментальную композицию С в количестве 250 мг (доза API составляла 25 мг), что являлось максимальным количеством смеси, которое могло бы содержаться в капсулах такого размера. Химическую стабильность оценивали в условиях согласно ASAP после открывания капсул и помещения нижней половины, содержащей смесь, в вертикальном положении в стеклянный флакон, чтобы дать возможность смеси уравновеситься с условиями окружающей среды, поддерживая контакт с оболочкой капсулы. Более жесткие условия согласно ASAP, 70°C/RH 75% и 80°C/RH 40%, в этом исследовании не оценивали ввиду свойств оболочки из HPMC.

Что касается внешнего вида инкапсулированной экспериментальной смеси С, то ни в одном из образцов не наблюдалось никаких объемных или локальных изменений цвета.

Результаты по уровню димера и общему содержанию продуктов разложения (табл. 12) демонстри-

ровали, что смесь, содержащая 10% (мас./мас.) активного вещества, маннит и микрокристаллическую целлюлозу в соотношении 2:1 и 2% глицерил-дибегената, проявляла приемлемую совместимость с капсулой из НРМС размером 0. Инкапсулированный продукт показывал улучшенный профиль в условиях ускоренного определения стабильности по сравнению с эквивалентной таблеткой, но был менее стабильным, чем смесь как таковая (фиг. 23 и табл. 13 и 14).

Таблица 12

Процентное содержание димера и общее процентное содержание продуктов разложения, обнаруженных для экспериментальной смеси С, заключенной в капсулы из НРМС в условиях согласно ASAP

Условия определения стабильности	Время	Димер (%)	Общее содержание продуктов разложения (%)
5°C		0,09	0,09
40°C/RH 75%	6 недель	0,10	-
	8 недель	0,11	-
50°C/RH 30%	2 недели	0,09	0,09
	4 недели	0,09	0,09
50°C/RH 68%	2 недели	0,12	0,12
	4 недели	0,13	0,13
60°C/RH 10%	2 недели	0,09	0,09
	4 недели	0,10	0,10
60°C/RH 30%	2 недели	0,09	0,09
	4 недели	0,09	0,09
60°C/RH 65%	2 недели	0,13	0,13
	4 недели	0,14	0,14
60°C/RH 75%	2 недели	0,22	0,22
	4 недели	0,27	0,49
70°C/RH 10%	2 недели	0,09	0,09
	4 недели	0,08	0,08

Таблица 13

Процентное содержание димера, обнаруженного в экспериментальной смеси С: как таковой; в капсуле из НРМС; и скомпактизованной в виде таблетки

Условия определения стабильности	Время	Смесь	Капсула	Таблетка
70°C/RH 10%	2 недели	0,10	0,09	0,10
	4 недели	0,07	0,08	0,10
50°C/RH 68%	2 недели	0,10	0,12	0,18
	4 недели	0,11	0,13	0,20
60°C/RH 75%	2 недели	0,18	0,22	0,29
	4 недели	0,17	0,27	0,33

Таблица 14

Общее процентное содержание продуктов разложения, обнаруженных в экспериментальной смеси С: как таковой; в капсуле из НРМС; и скомпактизированной в виде таблетки

Условия определения стабильности	Время	Смесь	Капсула	Таблетка
70°C/RH 10%	2 недели	0,10	0,09	0,10
	4 недели	0,07	0,08	0,10
50°C/RH 68%	2 недели	0,10	0,12	0,18
	4 недели	0,11	0,13	0,27
60°C/RH 75%	2 недели	0,18	0,22	0,48
	4 недели	0,23	0,49	0,58

Что касается формальдегида и муравьиной кислоты как возможных примесей, экстрагируемых из капсул из НРМС, то проводили эксперименты по разложению PF-06651600-15 в присутствии каждой из этих примесей по отдельности. В случае формальдегида, основным продуктом разложения образовывался на уровне примерно 80% через 3 суток хранения при 40°C. Масс-спектрометрический анализ продукта соответствовал добавлению группы -CH₂O к PF-06651600-15. Через 3 суток хранения при 40°C в присутствии муравьиной кислоты уровень общего содержания продуктов разложения достигал 24%. Во время анализа образцов капсул, хранившихся в условиях согласно ASAP, продукты разложения, образуемые в присутствии формальдегида и муравьиной кислоты, обнаружены не были.

Результаты исследования по разложению капсул из НРМС подтвердили, что инкапсулированная готовая лекарственная форма на основе PF-06651600-15 является приемлемой. Однако, для капсулы размером 0 достижение внесения экспериментальной композиции С только в количестве 250 мг или 40 мг PF-06651600-15 (25 мг активного вещества). Для сравнения, MST таблетки в более высокой дозе, использованные в предыдущих клинических исследованиях, содержали немногим более 80 мг PF-06651600-15 (50 мг API). Поэтому потребовались дополнительные исследования, чтобы оценить, возможно ли увеличение загрузки лекарственного средства в капсулу подходящего размера для достижения более высоких доз API или может ли оптимизация соотношений в смеси улучшить текучесть и объемную плотность, чтобы обеспечить возможность промышленного производства капсул из НРМС, содержащих 50 мг API.

Обзор производственных характеристик для эксципиентов-наполнителей показал, что безводная лактоза обладала схожими с маннитом свойствами, за исключением того, что лактоза обладала более хорошими свойствами в плане текучести (табл. 3). Также отмечали результаты стабильности для экспериментальной композиции Е, представляющей собой смесь с безводной лактозой. Смесь Е оказалась немного менее стабильной, чем содержащая маннит смесь С, однако, смесь Е характеризовалась уровнем образования димера ниже предела приемлемости 0,7% в большинстве протестированных условий (табл. 7 и 8). В смеси Е использовали безводную лактозу вместо моногидрата лактозы из-за проблем, связанных с влиянием воды на разложение PF-06651600-15. Для дальнейшего изучения гигроскопичных свойств моногидрата лактозы получали кривые динамической сорбции паров (DVS) как в случае безводной лактозы, так и в случае моногидрата лактозы (фиг. 24). В обоих случаях результаты были одинаковыми, так как масса увеличивалась меньше, чем на 2%, при влажности RH 90%. В случае моногидрата лактозы увеличение составляло примерно 0,55%, а в случае безводной лактозы примерно 1,1%. Результаты DVS показали, что либо безводная лактоза, либо моногидрат лактозы могут быть приемлемыми наполнителями-эксципиентами в композиции на основе PF-06651600-15.

Ввиду проблем с обработкой и стабильностью при создании таблетки с немедленным высвобождением была предложена инкапсулированная композиция в качестве пути разработки коммерческой готовой лекарственной формы в целевом диапазоне доз для капсул или диапазоне 10-100 мг. Смесь С использовали в исследованиях с заключением в капсулы из НРМС, и она продемонстрировала неудовлетворительные свойства в отношении текучести, приводящие к низким скоростям заполнения капсул и, следовательно, низким дозировкам активного лекарственного средства. Поэтому были начаты исследования с четырьмя новыми экспериментальными композициями Н, I, J и К, содержащими моногидрат лактозы в качестве второго наполнителя; более высокими количествами PF-06651600-15 и частицами разного размера для определения влияния загрузки лекарственного средства и размера частиц API на физические характеристики композиций Н, I, J и К (табл. 15 и 16).

Таблица 15

Подробное описание экспериментальных смесей Н, I, J и К

Смеси	Содержание в смеси (% масс./масс. активного вещества)	Общая концентрация	
		PF-06651600-15 (% масс./масс.)	Размер частиц API
Н	15	24,71%	Неизмельченный
I	40	65,90%	Неизмельченный
J	15	24,71%	Измельченный
К	40	65,90%	Измельченный

Таблица 16

Составы экспериментальных смесей Н, I, J и К

Компонент	Экспериментальные смеси			
	Н	I	J	К
PF-06651600-15	114,91 г	306,43 г	113,67 г	303,13 г
Микрокристаллическая целлюлоза	156,45 г	60,69 г	154,77 г	60,04 г
Моногидрат лактозы	156,45 г	60,69 г	154,77 г	60,04 г
Кросповидон	13,95 г	13,95 г	13,80 г	13,80 г
Глицерил-дибегенат	23,25 г	23,25 г	23,00 г	23,00 г
Всего	465,01 г	465,01 г	460,01 г	460,01 г
PF-06651600-15	24,7%*	65,9%‡	24,7%*	65,9%‡
Микрокристаллическая целлюлоза	33,6%	13,0%	33,6%	13,0%
Моногидрат лактозы	33,6%	13,0%	33,6%	13,0%
Кросповидон	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Глицерил-дибегенат	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%

* 15,3% активного фармацевтического агента (API), т.е. PF-06651600.

‡ 40,9% активного фармацевтического агента (API), т.е. PF-06651600. Экспериментальные смеси Н, I, J и К готовили, используя способ смешивания и просеивания смеси. В подходящий для смешивания контейнер добавляли микрокристаллическую целлюлозу, PF-06651600-15, моногидрат лактозы, кросповидон и глицерил-дибегенат и перемешивали в течение 10 минут при скорости примерно 46 об./мин. Смесь просеивали с использованием конической мельницы, оснащенной сеткой с отверстиями 813 микрон, и затем перемешивали в течение 10 минут при скорости примерно 46 об./мин.

Для оценки пригодности четырех смесей для заполнения в оболочки капсул размером 0 использовали установку для заполнения капсул Dott Vonpase InCap. Используемые для заполнения параметры описаны в табл. 17. Чтобы приготовить капсулу номиналом 50 мг с использованием 15% смесей и капсулу номиналом 100 мг из 40% смесей, выполняли расчет необходимых для заполнения значений массы.

Таблица 17

Параметры для заполнения капсул в случае экспериментальных смесей Н, I, J и К

Смесь	Тип смеси	Толщина диска	Скорость заполнения	Тип оболочки капсулы	Масса содержимого (мг)
Н	15% неизмельч. API	16,5 мм	1500 капсул/ч	НРМС*	310
I	40% неизмельч. API	11,0 мм	1500 капсул/ч	НРМС*	250
J	15% измельчен. API	16,5 мм	1500 капсул/ч	Желатин‡	333
К	40% измельчен. API	11,0 мм	1500 капсул/ч	НРМС*	250

* Капсулы из НРМС размером 0 (VcapsPlus).

‡ Желатиновые капсулы размером 0.

Распределение частиц по размерам для экспериментальных смесей Н, I, J и К определяли с использованием метода лазерной дифракции, и результаты приведены в табл. 18.

Таблица 18

Результаты измерения размера частиц для экспериментальных смесей Н, I, J и К

Смеси	Содержание API (% масс./масс. активного вещества)	Размер частиц API (микрон) ($D_{[v; 0,9]}$)	Средний размер частиц в смеси (микрон)		
			$D_{[v; 0,1]}$	$D_{[v; 0,5]}$	$D_{[v; 0,9]}$
Н	15	300,50	48,88	147,23	271,66
I	40	300,50	68,67	189,68	298,17
J	15	120,85	20,36	104,52	230,97
К	40	120,85	7,21	60,20	199,94

Значения текучести для смесей определяли на основании измерения усилий сдвига (функционального коэффициента текучести (FFC)), прессуемости порошка (индекса Карра) и способности порошка свободно падать через отверстие в диске (установка Flodex). С учетом измеренных значений текучести, приведенных в табл. 19, показано, что более хорошие значения текучести соответствуют высоким значениям параметров, характеризующих распределение частиц по размерам (т.е. более высоких значений $D_{[v; 0,9]}$, $D_{[v; 0,5]}$ и $D_{[v; 0,9]}$). Неизмельченные смеси Н и I содержали наиболее крупные частицы, и превосходные значения текучести. Измельченные смеси J и К содержали наиболее мелкие частицы, со значениями текучести от приемлемых до хороших.

Таблица 19

Сравнение значений текучести, измеренных для экспериментальных смесей Н, I, J и К

Смеси	Концентрация API (% масс./масс. активного вещества)	API ($D_{[v; 0,9]}$)	Смесь ($D_{[v; 0,9]}$)	Измерения текучести		
				FFC	Индекс Карра (%)	Flodex (мм)
Н	15	300,50	271,66	17,2	16,15	14
I	40	300,50	298,17	18,0	15,52	7
J	15	120,85	230,97	10,4	23,64	20
К	40	120,85	199,94	5,5	24,57	28

Что касается стабильности, то все экспериментальные смеси Н, I, J и К показали хорошую стабильность в течение двенадцати месяцев хранения при 30°C/RH 65% в отношении внешнего вида (табл. 20). Все они оставались порошками от белого до беловатого цвета, не расплываясь. Было отмечено, что порошок в капсуле был слабо спрессован, и при небольшом усилии легко отламывалась порция этого порошка.

Таблица 20

Стабильность с точки зрения внешнего вида экспериментальных смесей Н, I, J и К в течение 12 месяцев

Смеси	Условия	4 недели	8 недель	6 месяцев	12 месяцев
Смесь Н,	5°C	Белая	Белая	-	-

15% (масс./масс.) неизмельченного API	30°C/RH 65%	Белая	Белая	Белая/ беловатая	Белая/ беловатая
	60°C/RH 40%	Беловатая/ бледно-желтая	Беловатая/ бледно- желтая	-	-
Смесь I, 40% (масс./масс.) неизмельченного API	5°C	Белая	Белая	-	-
	30°C/RH 65%	Белая	Белая	Белая/ беловатая	Белая/ беловатая
	60°C/RH 40%	Беловатая	Беловатая	-	-
Смесь J, 15% (масс./масс.) измельченного API	5°C	Белая	Белая	-	-
	30°C/RH 65%	Белая	Белая	Белая/ беловатая	Белая/ беловатая
	60°C/RH 40%	Беловатая/ бледно-желтая	Беловатая/ бледно- желтая	-	-
Смесь K, 40% (масс./масс.) измельченного API	5°C	Белая	Белая	-	-
	30°C/RH 65%	Белая	Белая	Белая/ беловатая	Белая/ беловатая
	60°C / RH 40%	Беловатая	Беловатая	-	-

На фиг. 25 представлена концентрация димера, обнаруженного в экспериментальных смесях H, I, J и K при хранении в условиях 30°C и относительной влажности 65% в течение двенадцатимесячного периода времени. Во всех инкапсулированных смесях поддерживался уровень содержания димера ниже максимального предела приемлемости 0,7%. В измельченных смесях J и K образование димера происходило в более высоких концентрациях, чем в неизмельченных смесях H и I, что позволяло предположить, что размер частиц влиял на количество димера, образующегося в этих смесях. В частности, смесь I, неизмельченная с содержанием API 40%, оказывалась более стабильной, чем смесь K, измельченная с содержанием API 40%.

В табл. 21 представлены данные относительно содержания димера и общего содержания продуктов разложения в процентах, обнаруженных через восемь недель в условиях согласно ASAP, для экспериментальных смесей H, I, J и K. Эти данные согласуются с результатами, полученными в течение одного года хранения при 30°C/RH 65% (фиг. 25). Более низкие уровни образования продуктов разложения наблюдали, когда в композиции использовали API с большим размером частиц, в смесях H и I. Напротив, в случае частиц меньшего размера, использованных в смесях J и K, продукты разложения образовывались в больших количествах. В частности, измельченная смесь J, содержащая измельченные до меньшего размера частицы и характеризующаяся более низкой загрузкой продукта, 15% (мас./мас.) PF-06651600-15, в желатиновой капсуле, оказывалась наименее стабильной смесью.

Таблица 21

Результаты по разложению для экспериментальных смесей Н, I, J и К
в условиях согласно ASAP через 8 недель

Условия	Время	Примеси	Экспериментальные смеси			
			Н	I	J	К
5°C		Димер, %	0,04	0,04	0,05	0,04
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,08	0,08	0,09	0,09
30°C/RH 65%	8 недель	Димер, %	0,06	0,06	0,16	0,08
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,09	0,10	0,32	0,13
40°C/RH 30%	8 недель	Димер, %	0,05	0,05	0,13	0,07
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,09	0,11	0,27	0,13
40°C/RH 50%	8 недель	Димер, %	0,05	0,05	0,13	0,07
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,09	0,12	0,28	0,13
50°C/RH 30%	8 недель	Димер, %	0,06	0,07	0,16	0,09
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,13	0,14	0,34	0,18
50°C/RH 50%	8 недель	Димер, %	0,05	0,06	0,15	0,08
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,12	0,13	0,33	0,15
60°C/RH 40%	8 недель	Димер, %	0,06	0,06	0,18	0,09
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,13	0,13	0,39	0,16
60°C/RH 10%	8 недель	Димер, %	0,04	0,04	0,11	0,06
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,09	0,11	0,13	0,12

На фиг. 26 представлены средние значения в анализе (% от заявленного содержания) для экспериментальных смесей Н, I, J и К при хранении в условиях 30°C и относительной влажности 65% в течение двенадцатимесячного периода времени. Несмотря на некоторые незначительные изменения в течение этого периода времени, содержание во всех четырех смесях оставалось аналогичным зарегистрированному в начальный момент времени (в пределах $\pm 2\%$). В течение этого двенадцатимесячного периода времени не было зарегистрировано никакого уменьшения количества анализируемого вещества ни для одной смеси.

В табл. 22 приведены численные значения (% от заявленного содержания), полученные для смесей Н, I, J и К в условиях согласно ASAP.

Таблица 22

Результаты согласно ASAP для экспериментальных инкапсулированных композиций Н, I, J и К

Условия	Время	Экспериментальные смеси			
		Н	I	J	К
30°C/RH 65%	0 недель	94,2	103,8	98,3	103,5
	2 недели	93,4	99,8	98,1	102,6
	4 недели	92,7	102,0	99,5	101,9
	8 недель	93,5	100,6	98,7	103,8
	12 недель	93,6	101,1	97,4	102,8
	26 недель	93,9	101,8	98,2	102,4
	52 недели	95,9	102,1	98,4	103,7
40°C/RH 30%	0 недель	94,2	103,8	98,3	103,5
	2 недели	92,4	98,7	94,9	101,0
	4 недели	94,0	100,1	98,8	104,3
	8 недель	101,0	104,6	99,1	103,7
40°C/RH 50%	0 недель	94,2	103,8	98,3	103,5
	2 недели	93,1	99,9	96,9	102,9
	4 недели	94,3	103,4	99,1	101,0
	8 недель	95,1	101,6	93,0	104,8
50°C/RH 30%	0 недель	94,2	103,8	98,3	103,5
	2 недели	92,6	98,5	94,0	101,7
	4 недели	92,4	101,4	95,0	101,1
	8 недель	96,3	101,1	96,7	102,6
50°C/RH 50%	0 недели	94,2	103,8	98,3	103,5
	2 недели	93,0	99,4	96,2	101,9
	4 недели	116,7	102,4	98,0	101,2
	8 недель	96,0	99,4	97,9	104,0
60°C/RH 10%	0 недель	94,2	103,8	98,3	103,5
	2 недели	92,7	101,2	97,6	103,7
	4 недели	91,9	99,8	99,0	103,5
	8 недель	93,5	101,9	99,4	103,7
60°C/RH 40%	0 недель	94,2	103,8	98,3	103,5
	2 недели	111,8	100,5	92,6	102,4
	4 недели	99,1	101,1	96,2	104,0
	8 недель	93,4	105,3	98,3	103,9

На фиг. 27 представлено сравнение данных по растворению для экспериментальных смесей Н, I, J и К в течение одного года хранения при 30°C/относительной влажности 65%. Для всех смесей продемонстрировано растворение более чем на 80% через 30 минут. Смесью, приготовленную с использованием измельченного PF-06651600-15 с содержанием активного вещества 15% (мас./мас.), помещали в желатиновые капсулы в отличие от оболочек из НРМС, которые использовались для инкапсулирования остальных партий. Этим может быть объяснено несоответствие, зарегистрированное в течение первых 5 минут теста на растворение, поскольку разрыв капсул из НРМС задерживался, что в свою очередь предотвращало высвобождение PF-06651600-15 с получением в результате 0% растворения, зарегистрированного в течение первых пяти минут теста на растворение для смесей Н, I и К.

На фиг. 28 представлены контурные диаграммы сегрегации для экспериментальных смесей Н, I, J и К. На этих диаграммах представлена визуальная интерпретация содержания PF-06651600-15 по всем смесям. Результаты указывали, что, несмотря на "горячие точки" в пределах смеси, смеси с содержанием активного вещества 40% (мас./мас.), I и К, оказались менее склонными к сегрегации независимо от раз-

мера частиц PF-06651600-15. Смеси с содержанием активного вещества 15% (мас./мас.), Н и J, демонстрировали большее изменение в содержании PF-06651600-15 по всей смеси.

В общем, экспериментальные композиции Н, I, J и К проявляли приемлемую стабильность, о чем свидетельствует внешний вид и количество продуктов разложения, образовавшихся в каждой смеси. Что касается размера частиц, то увеличение размера частиц PF-06651600-15 приводило к уменьшению уровня образования димера и общего содержания продуктов разложения, а также улучшало производственные характеристики смеси. Что касается загрузки продукта, то увеличение загрузки лекарственного средства приводило к снижению сегрегации порошка. Таким образом, данные, описанные в этом изобретении, обосновывают разработку коммерческих композиций, содержащих микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, поливинилпирролидон (кросповидон) и глицерил-дибегенат вместе с PF-06651600-15, имеющим больший размер частиц, и характеризующихся более высокими (в процентном отношении) загрузками PF-06651600-15, заключенных в капсулы из НРМС.

Чтобы подтвердить эффективность предложенной коммерческой композиции, готовили две партии смеси I (неизмельченной) и две партии смеси К (измельченной) по отдельности и заключали в капсулы из НРМС размером 0 (табл. 23).

Таблица 23

Подробное описание заново приготовленных смеси I и смеси К

Компонент	Смесь I неизмельченная		Смесь К измельченная	
	Партия 1	Партия 2	Партия 1	Партия 2
% PF-06651600-15	65,90*	65,95*	65,90*	66,20*
% микрокристаллической целлюлозы	13,05	13,02	13,05	12,90
% моногидрата лактозы	13,05	13,03	13,05	12,90
% кросповидона	3,00	3,00	3,00	3,00
% глицерил-дибегената	5,00	5,00	5,00	5,00

* 40% (мас./мас.) API.

Затем проводили исследования этих смесей на предмет разложения, чтобы определить процентное содержание димера и общее содержание продуктов разложения, обнаруживаемых в условиях и в моменты времени, которые описаны в табл. 24.

Таблица 24

Процентное содержание димера и общее содержание продуктов разложения, обнаруженных в случае заново приготовленных смесей I и К

Условия	Время	Примеси	Смесь I неизмельченная		Смесь К измельченная	
			Партия 1	Партия 2	Партия 1	Партия 2
30°C/RH 75%	6 месяцев	Димер, %	0,08	0,08	0,12	0,11
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,13	0,13	0,19	0,18
60°C/RH 40%	28 суток	Димер, %	0,06	0,05	0,08	0,06
		Общее содержание продуктов разложения, %	0,06	0,05	0,08	0,06

Результаты по разложению смесей I и К подтверждали стабильность обеих смесей и то, что смесь I, составленная из неизмельченных более крупных частиц PF-06651600-15, оказалась более стабильной, чем смесь К, составленная из измельченных более мелких частиц PF-06651600-15. Таким образом, на основании результатов, описанных в данном изобретении, была предложена коммерческая композиция с немедленным высвобождением для доз 30 мг, 50 мг и 100 мг PF-06651600 в капсулах из НРМС, содержащая: примерно 60,10% PF-06651600-15 (37,50% активного вещества); примерно 15,95% микрокристаллической целлюлозы; примерно 15,95% моногидрата лактозы; примерно 3,00% кросповидона и примерно 5,00% глицерил-дибегената.

Капсулы с немедленным высвобождением, содержащие PF-06651600-15 в дозах 30 мг, 50 мг и 100 мг, готовили путем объединения 60,10% PF-06651600-15; 15,95% микрокристаллической целлюлозы (авицела PH102); 15,95% моногидрата лактозы (Fast Flo 316); 3,00% кросповидона, типа А (полипластона XL), и 5,00% глицерил-дибегената (Compritrol 888 АТО, растительного происхождения) в контейнере для

смешивания подходящего размера и перемешивали в течение 10 минут при 30 об./мин (300 оборотов), используя смеситель Turbula. Смесь просеивали с использованием конической мельницы, оснащенной сеткой с отверстиями примерно 0,9 мм (032R), со скоростью примерно 1000 об./мин с использованием ротора круглого типа, и затем перемешивали в течение 10 минут при 30 об./мин (300 оборотов), применяя смеситель Turbula. В капсулы из гипромелозы № 4 вносили по 80,00 мг смеси, используя установку для инкапсулирования с дисковым дозатором, чтобы обеспечить в капсулах из НРМС содержание АРІ (PF-06651600) в дозах 30 мг. В капсулы из гипромелозы № 3 вносили по 133,333 мг смеси, используя установку для инкапсулирования с дисковым дозатором, чтобы обеспечить в капсулах из НРМС содержание АРІ (PF-06651600) в дозах 50 мг. В капсулы из гипромелозы № 1 вносили по 266,667 мг смеси, используя установку для инкапсулирования с дисковым дозатором, чтобы обеспечить в капсулах из НРМС содержание АРІ (PF-06651600) в дозах 100 мг (табл. 25).

Таблица 25

Коммерческие композиции с немедленным высвобождением для инкапсулированного АРІ (PF-06651600) в дозах 30 мг, 50 мг и 100 мг

Компоненты	Доза 30 мг	Доза 50 мг	Доза 100 мг
PF-06651600-15 (мг)	48,077	80,128	160,256
Микрокристаллическая целлюлоза (мг)	12,762	21,269	42,539
Лактоза безводная (мг)	12,762	21,269	42,539
Кросповидон А (мг)	2,400	4,000	8,000
Глицерил-дибегенат (мг)	4,000	6,667	13,333
Общая масса содержимого (мг)	80,00	133,333	266,667
Капсула из гипромелозы (номер)	4*	3 [‡]	1 [†]
Общая масса (мг)	118,000	180,333	342,667

* Масса капсулы из гипромелозы № 4 составляла 38 мг ± 3 мг.

‡ Масса капсулы из гипромелозы № 3 составляла 47 мг ± 3 мг.

† Масса капсулы из гипромелозы № 1 составляла 76 мг ± 5 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, содержащая 15-67% пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 12-40% микрокристаллической целлюлозы, 12-40% моногидрата лактозы, 2-4% кросповидона и 3-10% глицерил-дибегената, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

2. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, содержащая 58-62% пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 14-18% микрокристаллической целлюлозы, 14-18% моногидрата лактозы, 2-4% кросповидона и 3-8% глицерил-дибегената, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

3. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), содержащая 58-62% пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 14-18% микрокристаллической целлюлозы, 14-18% моногидрата лактозы, 2-4% кросповидона и 3-8% глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,50 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

4. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 46,08-50,08 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 10,76-14,76 мг микрокристаллической

ской целлюлозы, 10,76-14,76 мг моногидрата лактозы, 1,40-3,40 мг кросповидона и 3,00-5,00 мг глицерил-дибегената, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

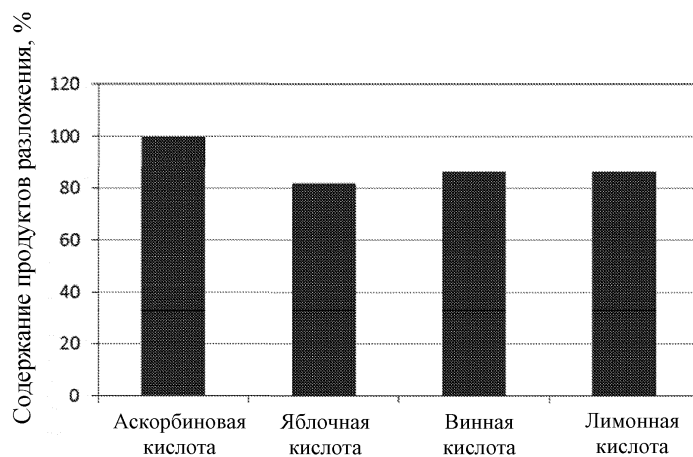
5. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 48,077 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 12,762 мг микрокристаллической целлюлозы, 12,762 мг моногидрата лактозы, 2,400 мг кросповидона и 4,000 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

6. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 78,13-82,13 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 19,27-23,27 мг микрокристаллической целлюлозы, 19,27-23,27 мг моногидрата лактозы, 3,00-5,00 мг кросповидона и 5,67-7,67 мг глицерил-дибегената, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

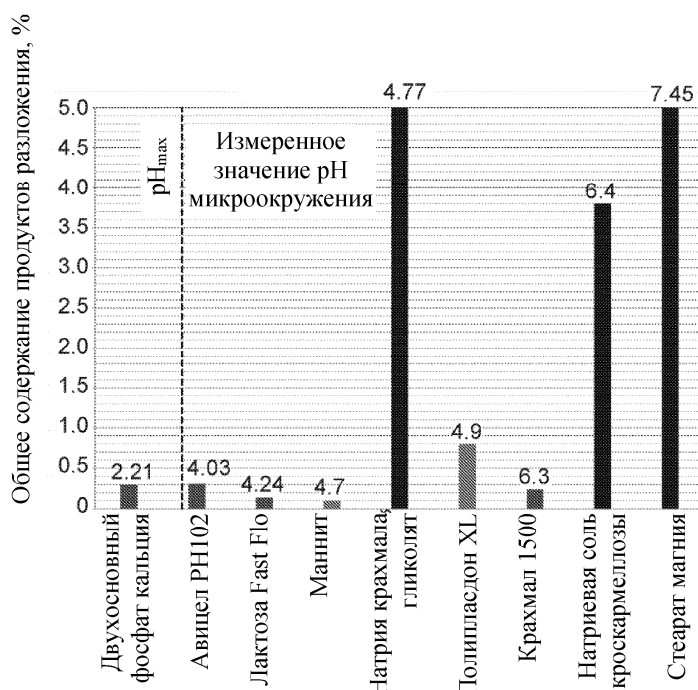
7. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 80,128 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 21,269 мг микрокристаллической целлюлозы, 21,269 мг моногидрата лактозы, 4,000 мг кросповидона и 6,667 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

8. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 158,26-162,26 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 40,54-44,54 мг микрокристаллической целлюлозы, 40,54-44,54 мг моногидрата лактозы, 7,00-9,00 мг кросповидона и 12,33-14,33 мг глицерил-дибегената, при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.

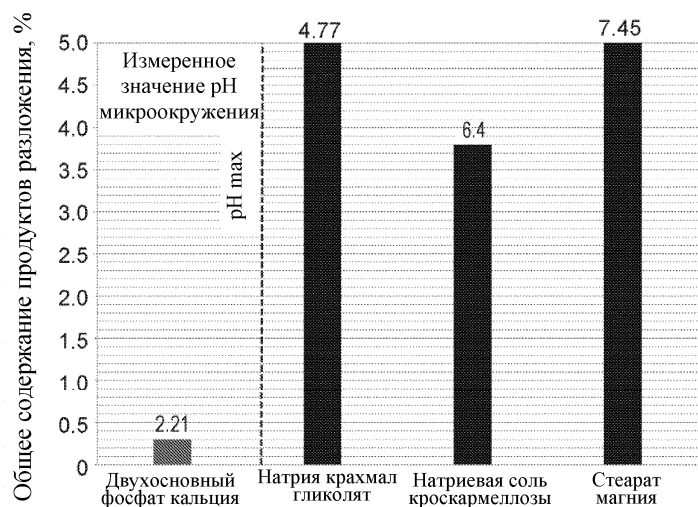
9. Стабильная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением в форме капсулы из НРМС, содержащая 160,256 мг пара-толуолсульфонатной соли 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, 42,539 мг микрокристаллической целлюлозы, 42,539 мг моногидрата лактозы, 8,000 мг кросповидона и 13,333 мг глицерил-дибегената, причем пара-толуолсульфонатная соль 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она имеет размер частиц $D_{[v; 0,9]}$ 300,5 микрон, и при этом композиция содержит 0,7% (мас./мас.) или менее димера 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, и общее количество продуктов разложения составляет 1,2% (мас./мас.) или менее после хранения при 0-30°C/относительной влажности 10-65% в течение по меньшей мере одного года.



Фиг. 1

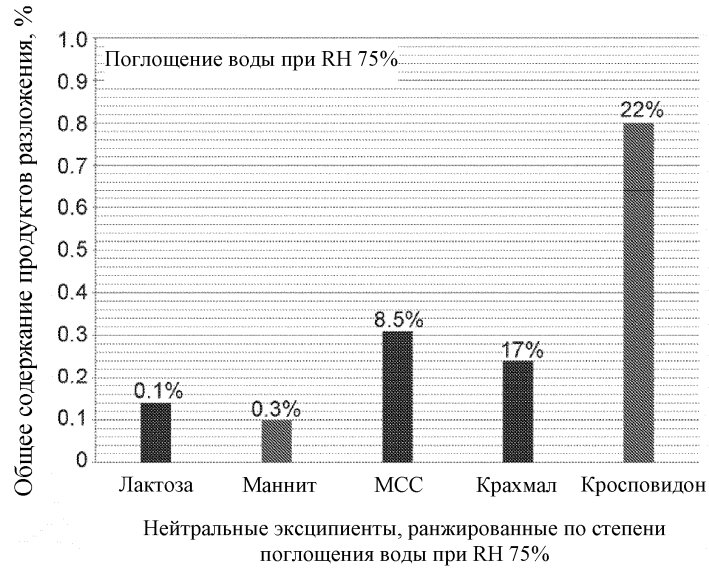


Фиг. 2

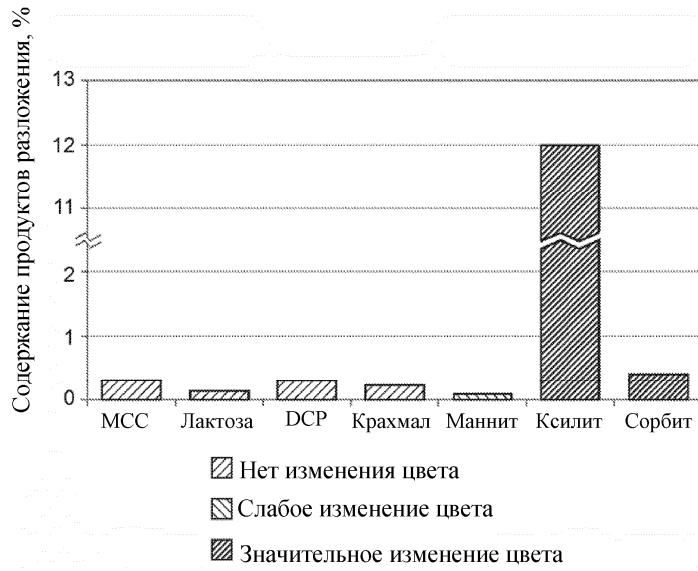


Ранжированные по pH эксципенты-акцепторы протонов (оказывающие буферное действие)

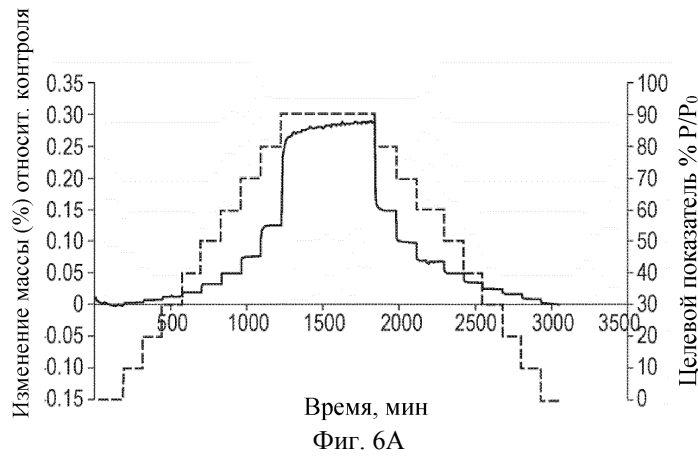
Фиг. 3



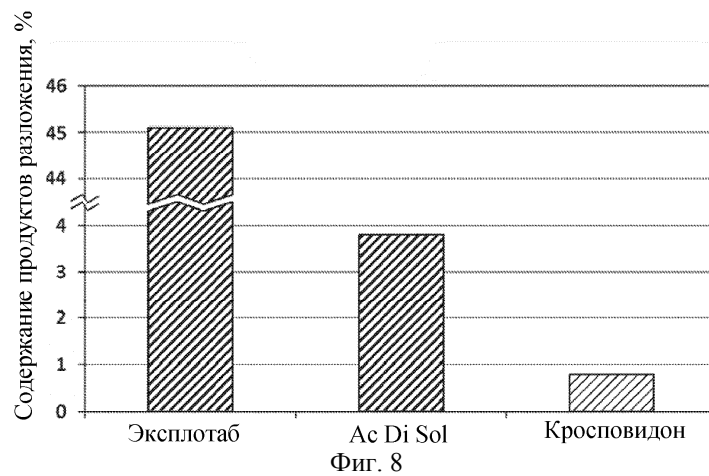
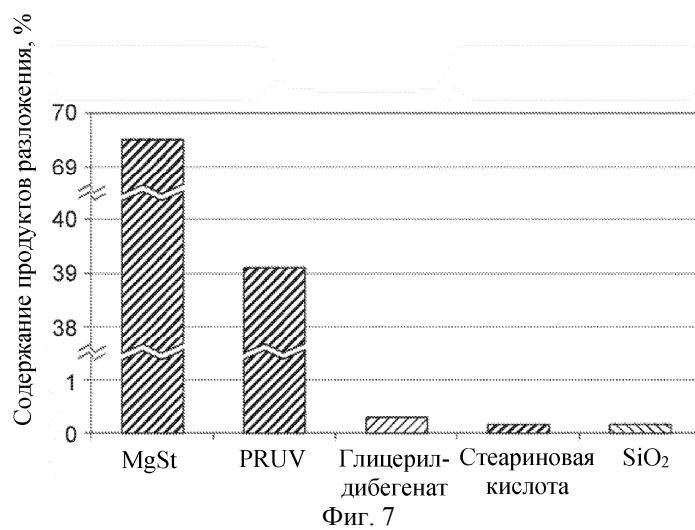
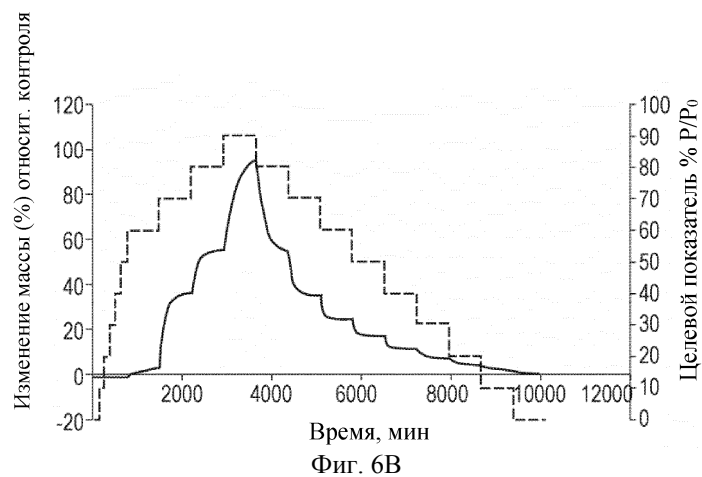
Фиг. 4



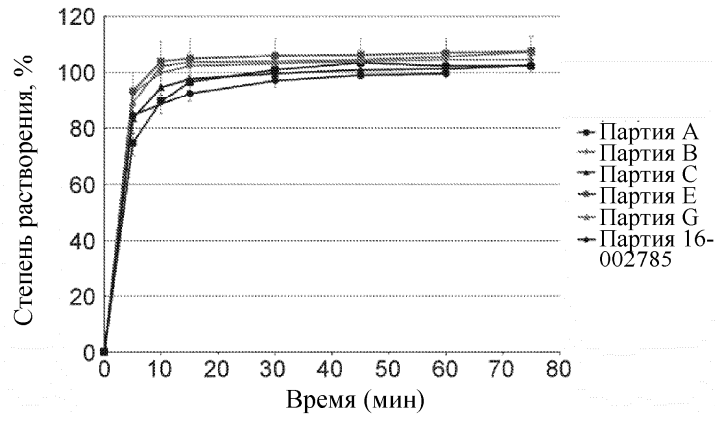
Фиг. 5



Фиг. 6А

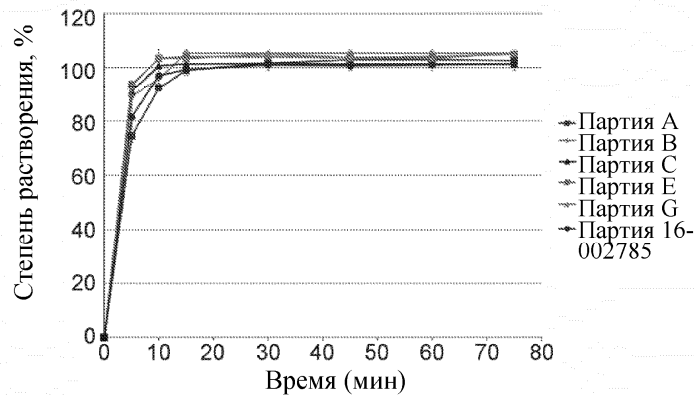


Растворение таблеток PF-06651600-15 (50 мг)
при 75 об./мин в 0,01 М НСІ



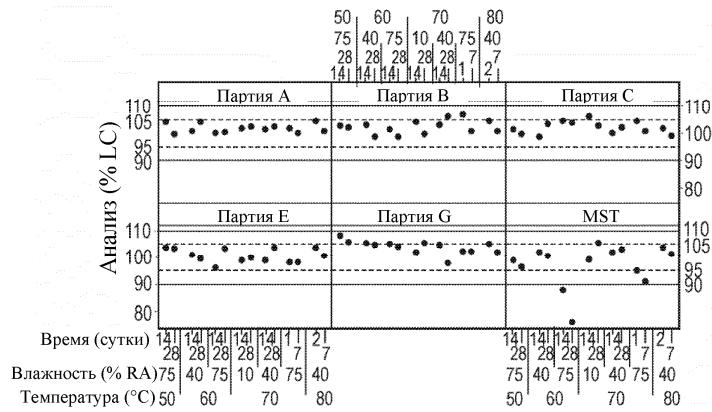
Фиг. 9А

Растворение таблеток PF-06651600-15 (50 мг)
при 75 об./мин в среде с рН 4,5

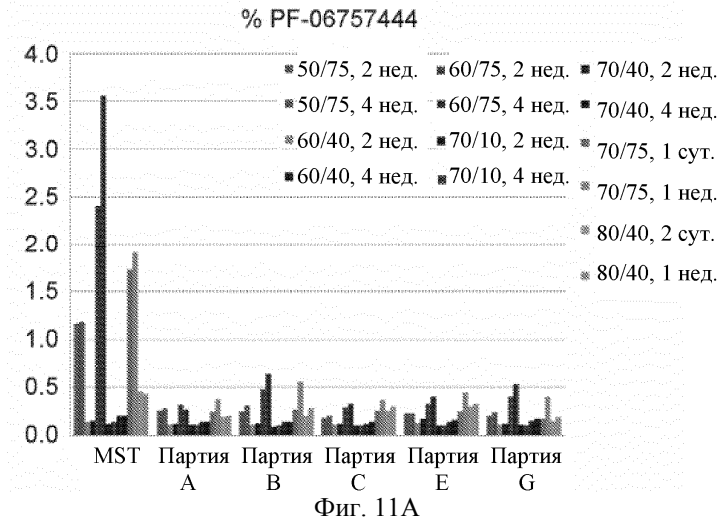


Фиг. 9В

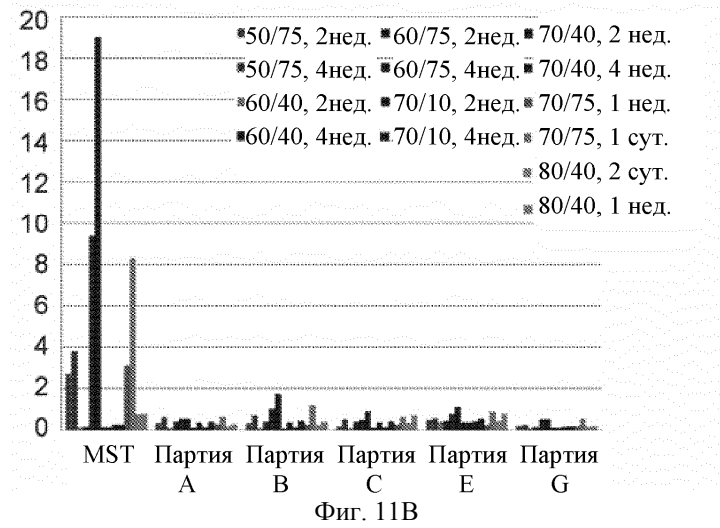
Результаты анализа (% LC) в условиях согласно ASAP



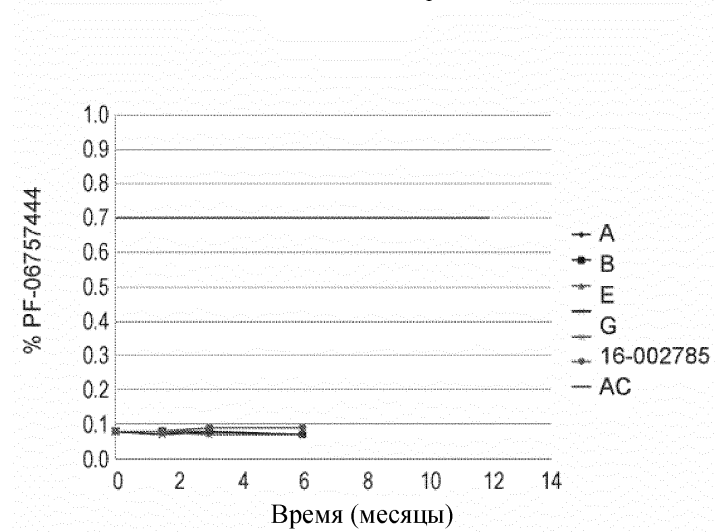
Фиг. 10



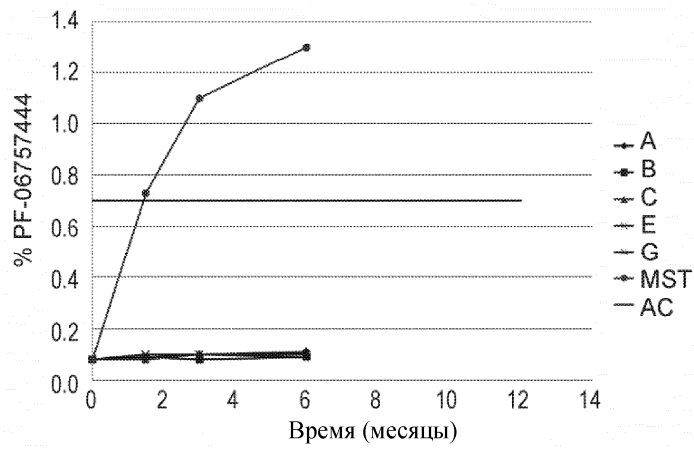
Общее содержание продуктов разложения, %



% PF-06757444 при 5°C

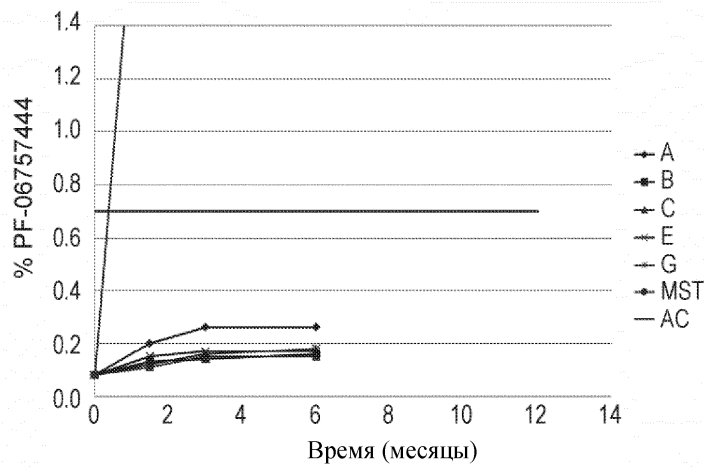


% PF-06757444 при 25/60 в открытой чашке



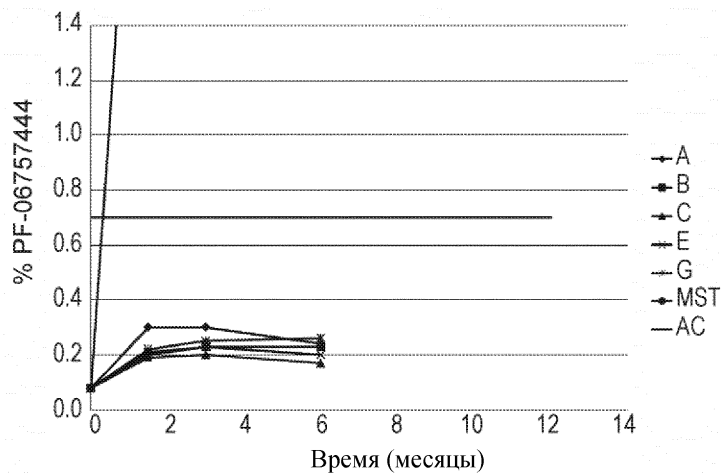
Фиг. 13

% PF-06757444 при 30/75 в открытой чашке

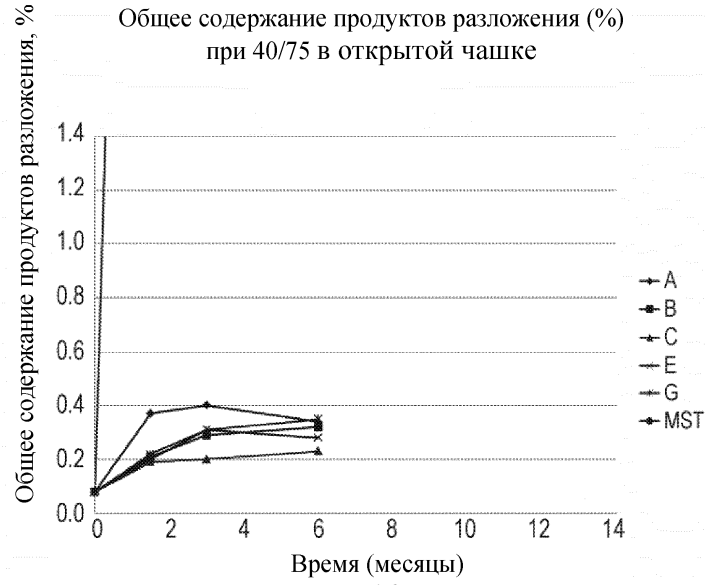


Фиг. 14

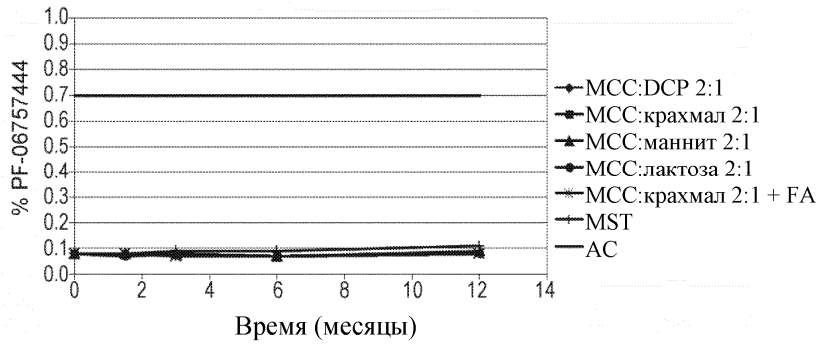
% PF-06757444 при 40/75 в открытой чашке



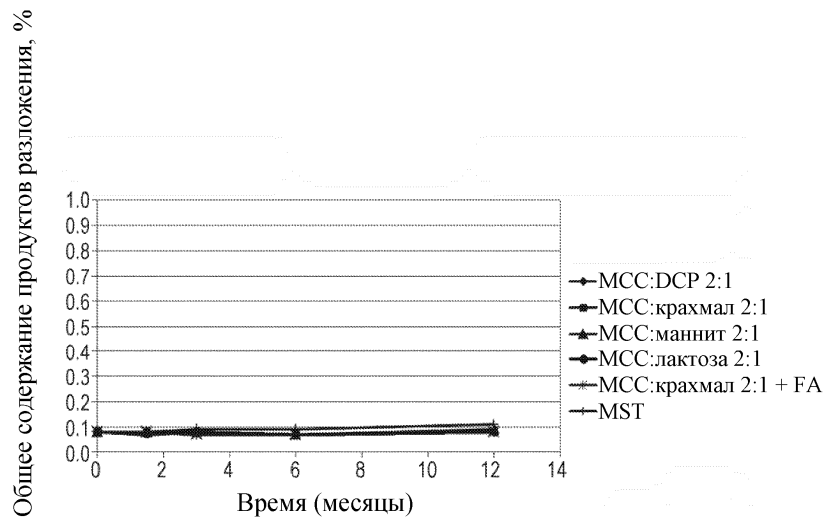
Фиг. 15



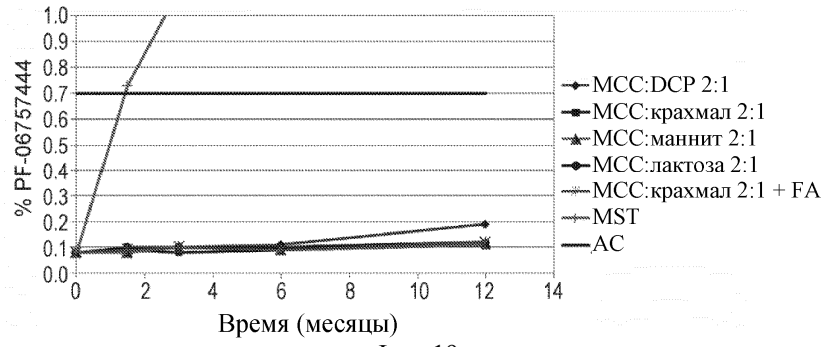
Фиг. 16



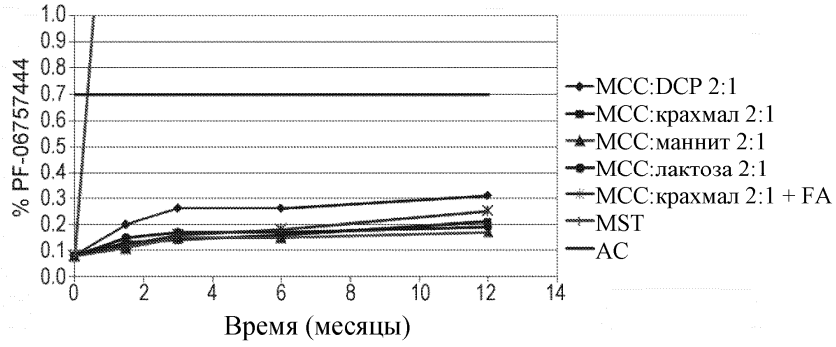
Фиг. 17



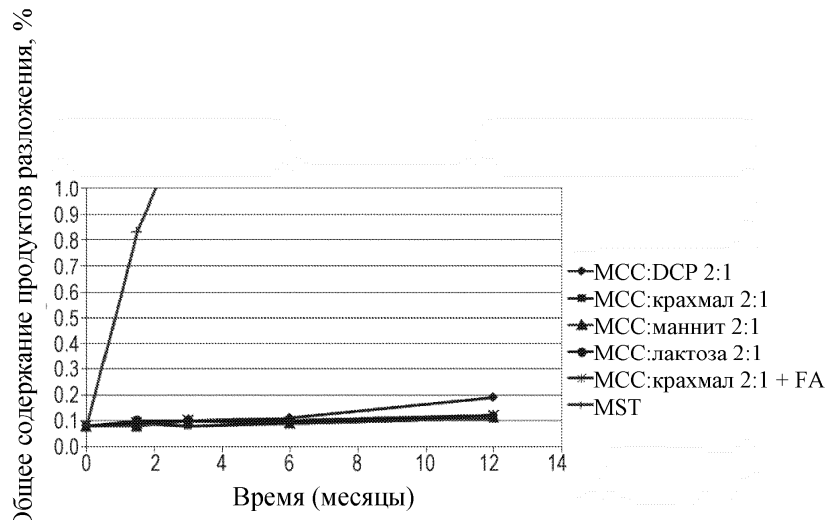
Фиг. 18



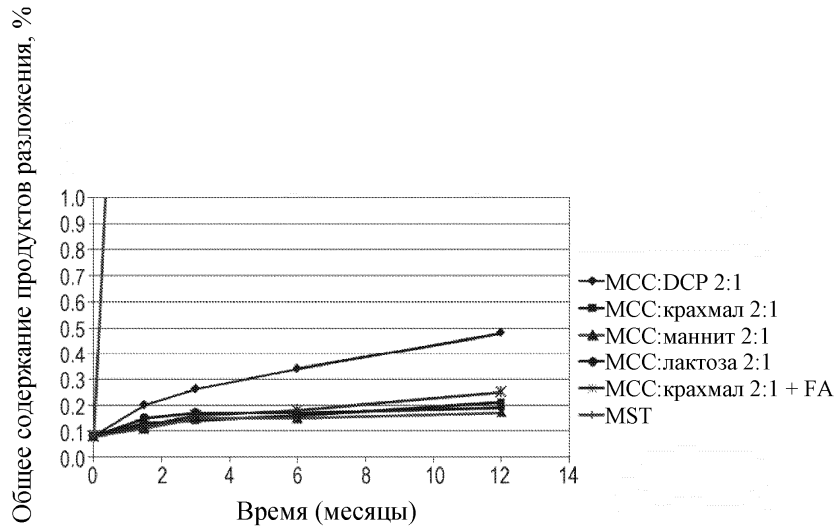
Фиг. 19



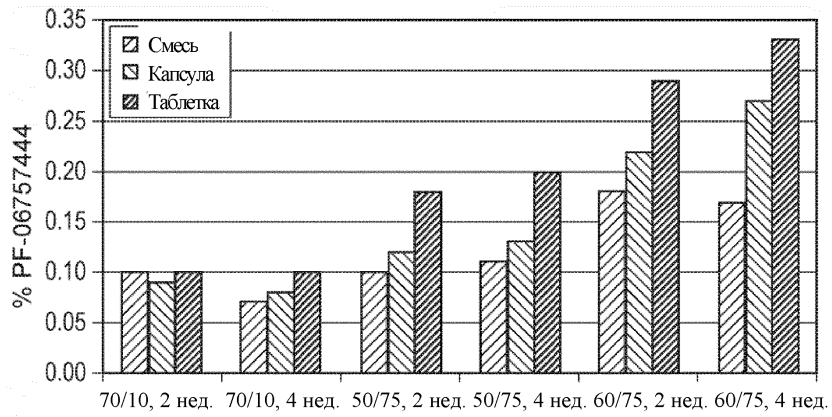
Фиг. 20



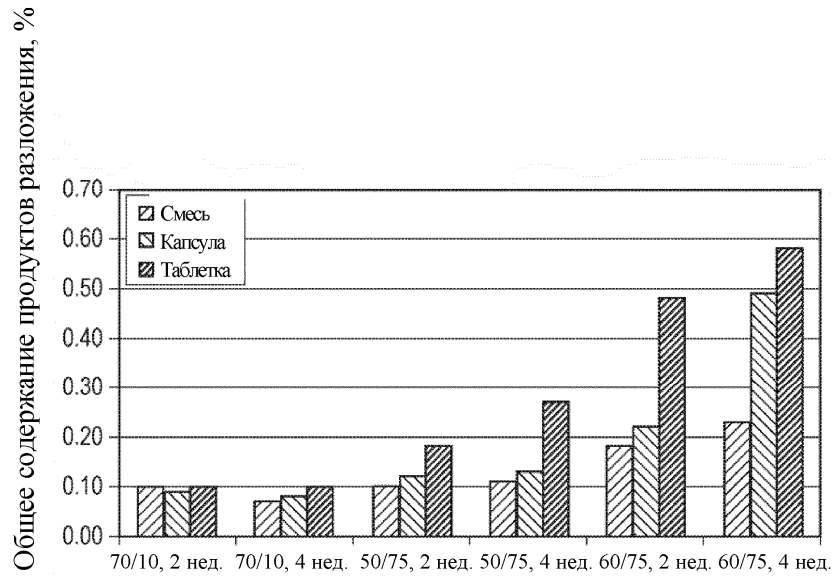
Фиг. 21



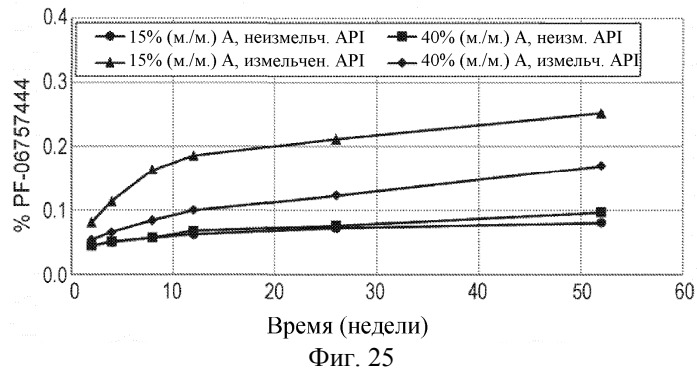
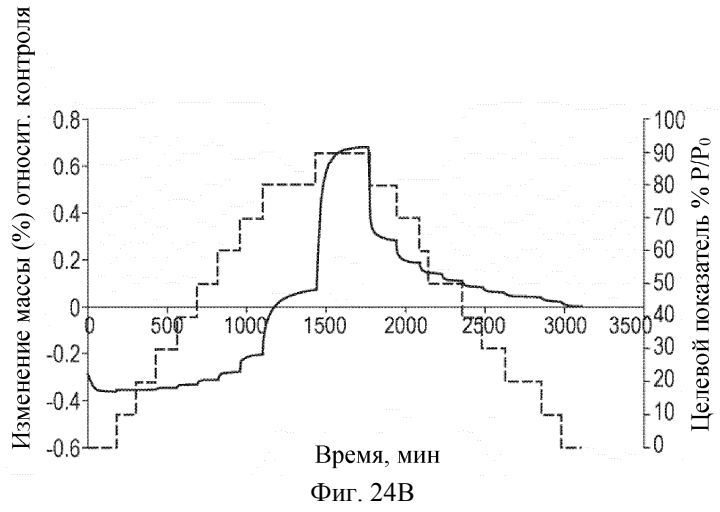
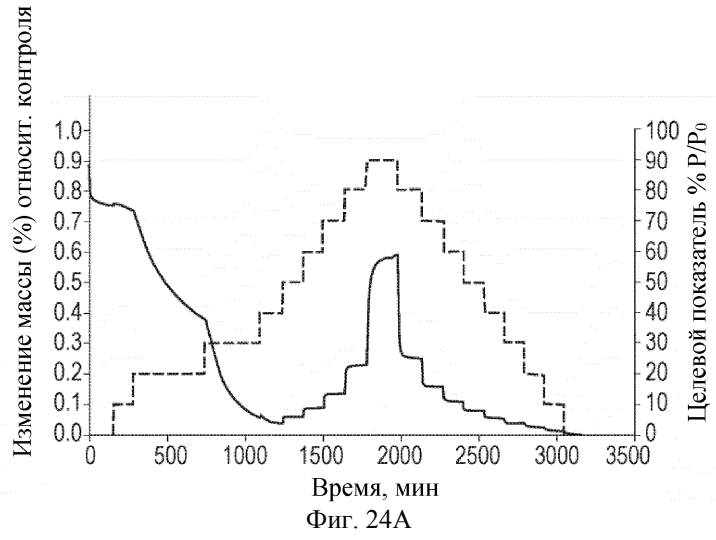
Фиг. 22

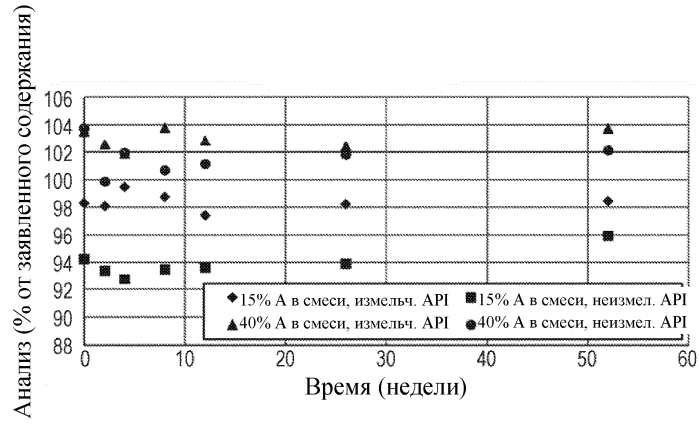


Фиг. 23А

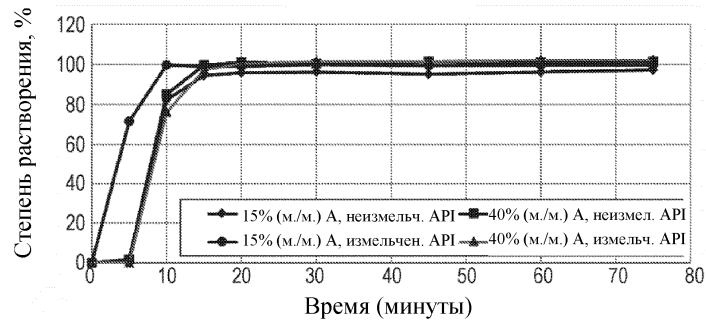


Фиг. 23В

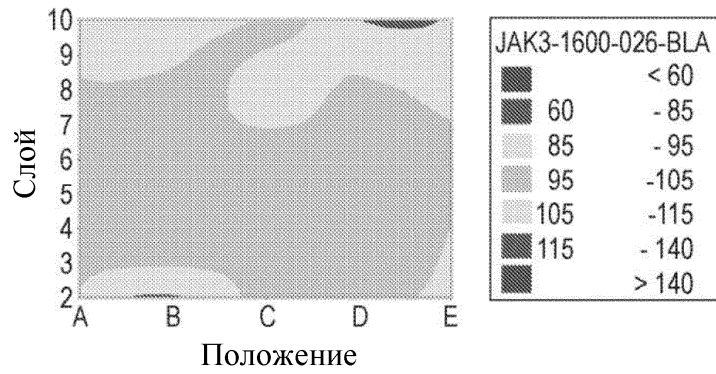




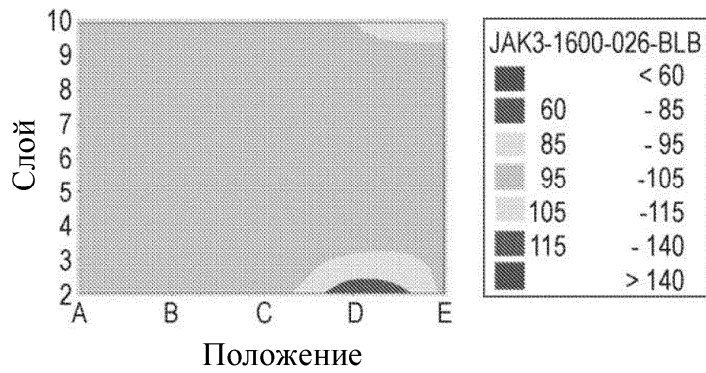
Фиг. 26



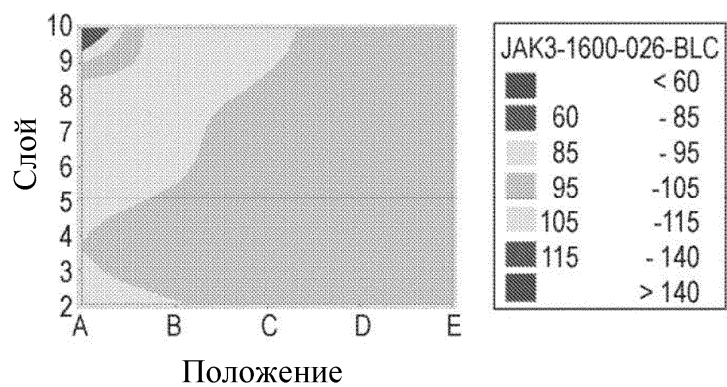
Фиг. 27



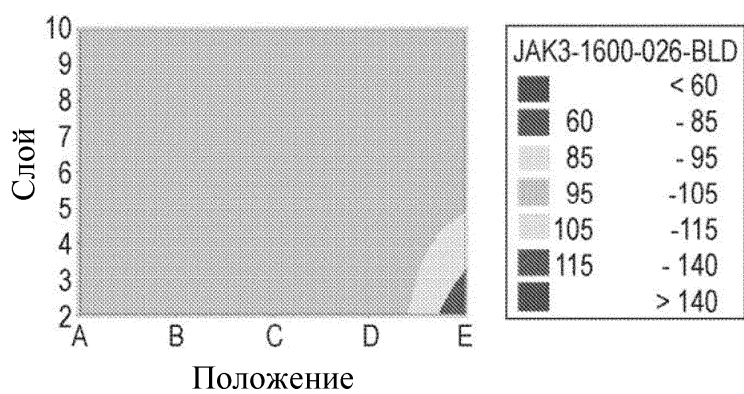
Фиг. 28А



Фиг. 28В



Фиг. 28С



Фиг. 28D

