

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047031**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.28
- (21) Номер заявки
202391610
- (22) Дата подачи заявки
2021.12.30
- (51) Int. Cl. *A61K 31/5025* (2006.01)
A61K 31/503 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(54) **СОСТАВ АМОРФНОЙ ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИИ**

- (31) **63/131,886**
- (32) **2020.12.30**
- (33) **US**
- (43) **2023.08.23**
- (86) **PCT/CN2021/142759**
- (87) **WO 2022/143844 2022.07.07**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАЙДЖЕН БИОТЕКНОЛОДЖИ
КО., ЛТД.; ТАЙДЖЕН
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.
(БЭЙЦЗИН), ЛТД. (CN)**
- (72) Изобретатель:
Йень Чи-Фэн, Тизнь Фан-Вэй (CN)
- (74) Представитель:
**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)**
- (56) **WO-A1-2019144089
WO-A1-2019220352
WO-A1-2020015669
CN-A-111253391
CA-A1-2871886
CN-A-111217810**

-
- (57) Изобретение обеспечивает аморфную твердую дисперсию, содержащую ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы или его фармацевтически приемлемую соль, для перорального введения, где ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы или его фармацевтически приемлемая соль диспергированы в матрице, образованной из фармацевтически приемлемого полимера. Кроме того, раскрыты способы получения указанной выше аморфной твердой дисперсии и ее применения для лечения вирусной инфекции, а также содержащая ее фармацевтическая композиция.
-

B1

047031

047031

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии (АТД), содержащей противогриппозные соединения, и к способам ее получения. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную выше аморфную твердую дисперсию (АТД), и ее применению для лечения инфекции, вызванной вирусом гриппа.

Уровень техники

Кэп-зависимая эндонуклеаза является важным ферментом в синтезе мРНК вирусов гриппа. Обнаружено, что ингибиторы вирусной кэп-зависимой эндонуклеазы эффективны как против вируса гриппа А, так и против вируса В. Несколько соединений проявляют мощную противовирусную активность против вируса гриппа путем ингибирования активности кэп-зависимой эндонуклеазы. В опубликованной заявке РСТ WO 2019/144089 впервые были описаны новые гетероциклические соединения в качестве мощных ингибиторов кэп-зависимой эндонуклеазы. Однако одним из основных ограничений, связанных с этими гетероциклическими соединениями, является их низкая растворимость в воде. Из-за плохой растворимости задачей в отношении гетероциклического соединения является разработка его как лекарства, которое можно вводить перорально. Пероральное введение остается наиболее желательной лекарственной формой из-за более низкой стоимости производства в целом, предпочтений пациентов и лиц, осуществляющих уход, и в целом более высоких показателей соблюдения режима лечения. Поэтому для нового лекарственного вещества важно найти подходящую пероральную форму на этапах разработки. Настоящее изобретение относится к разработке перорального твердого состава из гетероциклических соединений, раскрытых в WO 2019/144089.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает аморфную твердую дисперсию, содержащую ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство для перорального введения. В одном аспекте также предложен способ ее получения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, содержащей аморфную твердую дисперсию ингибитора кэп-зависимой эндонуклеазы или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство.

В еще одном аспекте настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ лечения или предотвращения вирусной инфекции/заболевания (например, гриппа), включающий введение терапевтически эффективного количества аморфной твердой дисперсии или пероральной фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту.

Подробное описание изобретения

Для облегчения понимания изобретения, изложенного в настоящем документе, ниже определен ряд терминов.

Как правило, терминология, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящем документе, хорошо известны и широко используются в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Термин "приблизительно" означает, что конкретное значение находится в пределах приемлемого диапазона погрешности, определенного специалистами в данной области техники, который частично зависит от того, как значение измеряют или определяют, т.е. от ограничений измерительной системы. Используемый в данном документе термин "измеряемое или вычисляемое значение, такое как количество, временная продолжительность, концентрация, соотношение и т.п." может включать отклонения ± 20 , ± 10 , ± 5 , ± 1 , или $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для выполнения раскрытых способов.

Термины "лечить", "лечение" и "излечение", используемые в данном документе, включают облегчение или устранение расстройства, заболевания или состояния или одного или более симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием; или облегчение или устранение причины (причин) самого расстройства, заболевания или состояния.

Термины "предотвращать", "предотвращение" и "профилактика", используемые в настоящем документе, предназначены для включения способа отсрочки и/или устранения начала расстройства, заболевания или состояния и/или сопутствующих ему симптомов; предотвращения возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния; или снижения риска возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния.

Используемые в настоящем документе термины "пациент", "индивидуум" или "субъект" относятся к человеку или млекопитающему, отличному от человека. Термины "пациент", "индивидуум" или "субъект" могут использоваться взаимозаменяемо в этом описании. В одном воплощении пациент, индивидуум или субъект представляет собой человека.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения, достаточному для предотвращения прогрессирования или облег-

чения до некоторой степени одного или более симптомов расстройства, заболевания или состояния, подвергаемого лечению.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к материалу или носителю, участвующему в переносе или доставке соединения, полезного при введении внутрь или наружно пациенту, так что оно может выполнять свою предполагаемую функцию и не устраняет биологическую активность вводимого соединения. В одном воплощении фармацевтически приемлемый носитель представляет собой полимер.

Используемый в настоящем документе термин "один или более" или "один или множество" относится либо к одному, либо к количеству больше единицы (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или больше). Термин "один или более" или "один или множество" могут использоваться взаимозаменяемо в этом описании.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Используемый в настоящем документе термин " C_{1-4} алкил" или " C_{1-8} алкил" относится к насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 (например, от 1 до 2 и от 1 до 3) или от 1 до 8 (например, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6 и от 1 до 7) атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин " C_{1-4} алкоксил" относится к группе $-OR^a$, где R^a представляет собой C_{1-4} алкил. Примеры C_{1-4} алкоксила включают метоксил, этоксил, *n*-пропоксил, изопропоксил, *n*-бутоксил, изобутоксил, втор-бутоксил, трет-бутоксил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин " C_{1-4} алкиламиногруппа" относится к группе $-NHR^b$, где R^b представляет собой C_{1-4} алкил. Примеры C_{1-4} алкиламиногруппы включают метиламиногруппу, этиламиногруппу, изопропиламиногруппу и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "карбоцикл" относится к 3-16-членной циклической углеводородной группе и включает ароматический карбоцикл и неароматический карбоцикл.

Используемый в настоящем документе термин "ароматический карбоцикл" относится к циклической ароматической углеводородной группе, которая представляет собой моноцикл или полицикл, имеющий два или более колец. Примеры включают бензол, нафталин и антрацен.

Используемый в настоящем документе термин "неароматический карбоцикл" относится к насыщенному карбоциклу или ненасыщенному неароматическому карбоциклу, который является моноциклическим или состоит из двух или более колец. "Неароматический карбоцикл", состоящий из двух или более колец, включает конденсированную циклическую группу, в которой неароматический моноциклический карбоцикл или неароматический карбоцикл, состоящий из двух или более колец, конденсирован с кольцом вышеуказанного "ароматического карбоцикла". Кроме того, "неароматический карбоцикл", состоящий из двух или более колец, также включает мостиковую кольцевую систему и спирокольцевую систему.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл" включает ароматический гетероцикл и неароматический гетероцикл.

Используемый в настоящем документе термин "ароматический гетероцикл" относится к ароматическому кольцу, которое является моноциклическим или состоит из двух или более колец, содержащих один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N. "Ароматический гетероцикл" из двух или более колец включает конденсированную циклическую группу, в которой ароматический моноциклический гетероцикл или ароматический гетероцикл, состоящий из двух или более колец, конденсирован с кольцом вышеуказанного "ароматического карбоцикла".

Используемый в настоящем документе термин "неароматический гетероцикл" относится к неароматическому кольцу, которое является моноциклическим или состоит из двух или более колец, содержащих один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N. "Неароматический гетероцикл" состоящий из двух или более колец, включает конденсированную циклическую группу, в которой неароматический моноциклический гетероцикл или неароматический гетероцикл, состоящий из двух или более колец, конденсирован с кольцом вышеуказанного "ароматического карбоцикла", "неароматического карбоцикла" и/или "ароматического гетероцикла". Кроме того, "неароматический гетероцикл", состоящий из двух или более колец, также включает мостиковую кольцевую систему и спирокольцевую систему.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям соединения по настоящему изобретению, которые подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без какой-либо ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. в рамках надежной медицинской оценки диапазона реакции. Этот термин включает фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли и основные аддитивные соли, которые можно эффективно использовать по назначению и которые совместимы с описанными в настоящем документе соединениями. Обзор фармацевтически приемлемых солей представлен в S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Используемый в настоящем документе термин "пролекарство" относится к биообратимому производному молекулы лекарственного средства, которое подвергается ферментативному и/или химическому превращению с высвобождением активного исходного лекарственного средства, которое затем может

оказывать требуемый фармакологический эффект. Например, используемые в настоящем документе соединения могут образовывать пролекарства по гидроксильным функциональным группам с использованием сложноэфирных, амидных, карбонатных, карбонильных, карбаматных и т.д. групп в качестве образующих пролекарство групп.

Используемый в настоящем документе термин "аморфный" относится к твердой форме молекулы и/или иона, которая не является кристаллической. Доза аморфного твердого вещества не имеет четкой рентгенограммы с резкими максимумами.

Используемый в настоящем документе термин "твердая дисперсия" относится к молекулярной дисперсии соединения, в частности лекарственного вещества, в фармацевтически приемлемом носителе (таким как полимер). Термин "твердая дисперсия" в целом означает систему в твердом состоянии, содержащую по меньшей мере два компонента, в которой один компонент диспергирован по существу равномерно в другом компоненте (компонентах). Например, твердые дисперсии могут представлять собой дисперсию одного или более активных ингредиентов в инертном носителе или матрице в твердом состоянии, приготовленную с помощью способов распылительной сушки, экструзии горячего расплава, псевдооживленного слоя или лиофилизации и т.п. Образование твердой дисперсии может обеспечить средство уменьшения размера частиц почти до молекулярного уровня.

Как используют в этом документе, поливинилпирролидон (также называемый PVP) относится к высокомолекулярным соединениям, полученным полимеризацией N-винил-2-пирролидона. Примеры поливинилпирролидона включают PVP-K17, PVP-K25, PVP-K30, PVP-K40, PVP-K50, PVP-K60, PVP-K70, PVP-K80, PVP-K85, PVP-K90, PVP-K120, и т.п.

Как используют в этом документе, сополимер поливинилпирролидона/винилацетата (также называемый ПВП-ВА) относится к сополимеру мономеров винилпирролидона (ВП) и винилацетата (ВА). Примеры сополимера поливинилпирролидона/винилацетата включают PVP-VA64 и т.п.

Как используют в этом документе, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата относится к сополимеру, полученному из сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты. Eudragit® представляет собой торговое наименование широкого ассортимента сополимеров метакриловой кислоты и метилметакрилата. Примеры сополимеров метакриловой кислоты и сополимера метилметакрилата включают Eudragit® EPO, Eudragit® E100, Eudragit® RS100, Eudragit® RL100, Eudragit® L100, Eudragit® NE, Eudragit® NM, Eudragit® FS и т.п.

Как используют в этом документе, полиэтиленгликоль (также называемый PEG) относится к полимеру, содержащему мономерные звенья этиленгликоля формулы $-O-CH_2-CH_2-$. Примеры полиэтиленгликоля включают PEG1000, PEG1500, PEG2000, PEG2500, PEG3000, PEG3350, PEG3500, PEG4000, PEG5000, PEG6000, PEG8000 и т.п.

Как используют в этом документе, сополимер полиэтиленоксида и полипропиленоксида относится к сополимеру, который имеет как мономерные звенья этиленоксида, так и мономерные звенья пропиленоксида. Подходящие сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида могут иметь любую длину цепи или молекулярную массу и могут включать разветвления. Концы цепи могут иметь свободные гидроксильные группы или могут иметь одну или более гидроксильных групп, этерифицированных низшим алкилом или карбоксильной группой. Соплимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида могут также включать другие мономеры, которые сополимеризуются и образуют часть основной цепи. В некоторых воплощениях сополимер полиэтиленоксида и полипропиленоксида выпускается BASF Performance Chemicals под торговым наименованием Pluronic® и содержит группу поверхностно-активных веществ, обозначенных названием, присвоенным Ассоциацией по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам (CTFA), Poloxamer 108, 124, 188, 217, 237, 238, 288., 338, 407, 101, 105, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 212, 231, 282, 331, 401, 402, 185, 215, 234, 235, 284, 333, 334, 335 и 403.

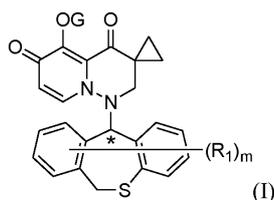
Используемую в этом документе гидроксипропилцеллюлозу также называют HPC. Примеры гидроксипропилцеллюлозы включают HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L, HPC-M, HPC-H и т.п. в соответствии с их средней молекулярной массой.

Используемую в этом документе гидроксипропилметилцеллюлозу также называют HPMC. Примеры гидроксипропилметилцеллюлозы включают HPMC E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E16, HPMC E30, HPMC E50, HPMC E50Lv и т.п. в зависимости от их вязкости.

Как используют в этом документе, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (также называемый HPMCAS) относится к смеси сложных эфиров уксусной кислоты и моноянтарной кислоты с гидроксипропилметилцеллюлозой. В одном воплощении HPMCAS включает различные типы, такие как HPMCAS-LF, HPMCAS-LG, HPMCAS-MF, HPMCAS-MG, HPMCAS-HF, HPMCAS-HG и т.п.

Используемый в этом документе фталат гидроксипропилметилцеллюлозы также называют HPMCP. Примеры HPMCP включают HPMCP HP-50, HPMCP HP-55, HPMCP HP-55S и т.п.

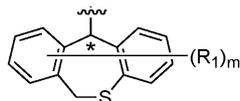
В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает аморфную твердую дисперсию, содержащую ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы для перорального введения, где ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы представлен формулой (I) или его фармацевтически приемлемой солью:



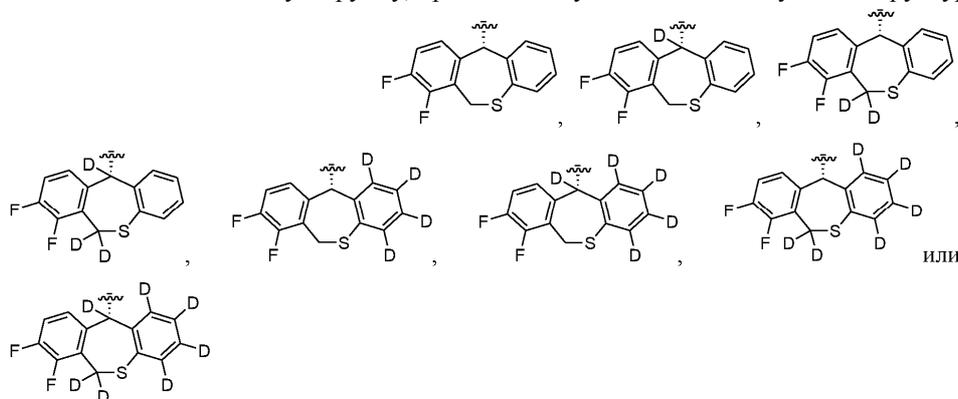
где G представляет собой водород или группу пролекарства; R₁ представляет собой галоген, дейтерий или C₁₋₄ алкил; m представляет собой целое число от 1 до 9, и звездочка (*) показывает хиральный центр.

В одном воплощении R₁ представляет собой галоген, дейтерий или метил. В другом воплощении R₁ представляет собой галоген или дейтерий. В еще одном воплощении R₁ представляет собой фтор или дейтерий.

В одном воплощении циклическая группа в формуле (I), представленная формулой:



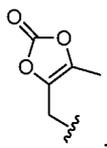
представляет собой циклическую группу, представленную любой из следующих структур:



G представляет собой водород или -C(R₂R₂')-O-C(=O)-O-R₃; каждый из R₂ и R₂' независимо представляет собой водород или C₁₋₄ алкил, и R₃ представляет собой C₁₋₄ алкил.

В одном воплощении m составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9.

В одном воплощении G выбран из группы, состоящей из водорода, -C(R₂R₂')-O-C(=O)-R₃, -C(R₂R₂')-O-C(=O)-O-R₃, -C(R₂R₂')-O-C(=O)-C(R₂R₂')-NR₄-C(=O)-O-C(R₂R₂')-R₃', -C(R₂R₂')-C(R₂R₂')-O-C(=O)-R₃, -C(R₂R₂')-R₃', -C(=O)-R₃, -C(=O)-NR₃R₄ и



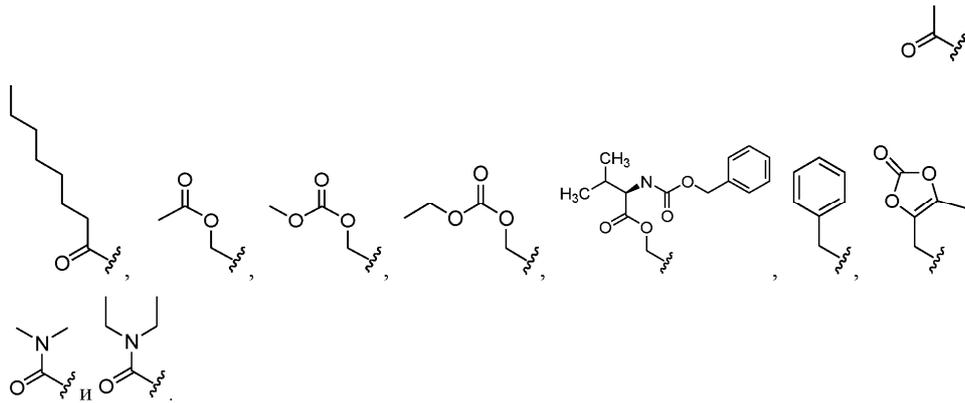
где каждый из R₂, R₂' и R₄ независимо представляет собой водород или C₁₋₈ алкил; каждый из R₃ и R₃' независимо представляет собой C₁₋₈ алкил, C₃₋₁₀ карбоцикл или C₃₋₁₀ гетероцикл. В другом воплощении G выбран из водорода, -C(R₂R₂')-O-C(=O)-R₃, -C(R₂R₂')-O-C(=O)-O-R₃, -C(R₂R₂')-R₃', -C(=O)-R₃ и -C(=O)-NR₃R₄. В еще одном воплощении G представляет собой водород -C(R₂R₂')-O-C(=O)-O-R₃.

В одном воплощении каждый из R₂, R₂' и R₄ независимо представляет собой водород или C₁₋₄ алкил. В другом воплощении каждый из R₂, R₂' и R₄ независимо представляет собой водород, метил, этил, пропил или изопропил.

В одном воплощении R₃ представляет собой C₁₋₄ алкил. В другом воплощении R₃ представляет собой метил, этил, пропил или гептил.

В одном воплощении R₃' представляет собой C₃₋₁₀ карбоцикл. В другом воплощении R₃' представляет собой арил. В еще одном воплощении R₃' представляет собой фенил.

В одном воплощении G выбран из группы, состоящей из водорода,



В одном воплощении соединение формулы (I) представляет собой 1'-((11S)-7,8-дифтор-6Н, 11Н-дibenzo[b,e]тиепин-11-ил)-1',2'-дигидро-5'-гидрокси-спиро[циклопропан-1,3'-(3Н)пиридо[1,2-b]пиридазин-4',6'-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении соединение формулы (I) представляет собой [1'-((11S)-7,8-дифтор-(6Н, 11Н-дibenzo[c,f]тиепин-11-ил))-4,6-диоксовпиро[1,2,3,9-тетрагидропиридино[1,2-е]пиридазин-3,1'-циклопропан]-5-илокси]метилметоксиформат или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами/процедурами, раскрытыми в опубликованной заявке РСТ № WO 2019/144089 или № WO 2021/239126, которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

В одном воплощении настоящее изобретение обеспечивает аморфную твердую дисперсию соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый полимер.

В другом воплощении в настоящем документе раскрыта аморфная твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый полимер, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль диспергированы в полимерной матрице, образованной фармацевтически приемлемым полимером в его твердом состоянии.

Фармацевтически приемлемый полимер, используемый в аморфной твердой дисперсии по настоящему изобретению, представляет собой водорастворимый полимер. Подходящий водорастворимый полимер должен действовать как водорастворимый носитель, чтобы придать гидрофильность активному ингредиенту, тем самым улучшая его растворимость, а также он помогает поддерживать твердые дисперсии в аморфном состоянии. Некоторые распространенные примеры водорастворимого полимера включают, но не ограничиваются перечисленным, виниловые полимеры и сополимеры, поливинилпирролидон (PVP), сополимер поливинилпирролидона/винилацетата (PVP-VA), поливиниловые спирты (PVA), сополимеры поливинилового спирта и поливинилацетата, сополимеры полиэтилена и поливинилового спирта, поливинилкапролактама и поливинилацетат, привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (также называемый Soluplus), сополимеры акрилата и метакрилата, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (такой как Eudragit®), полиэтиленгликоль (PEG), сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида (также называемые полоксамеры), производные целлюлозы, ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCA), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), Kollidon SR (поливинилацетат 80% и поливинилпирролидон 20%), карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), фталат ацетата целлюлозы (САР), ацетат-сукцинат целлюлозы (САС), ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAP), ацетат-тримеллитат целлюлозы (САР), ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAT), ацетат-бутират карбоксиметилцеллюлозы (СМСАВ) или их сочетания.

В одном воплощении фармацевтически приемлемый полимер представляет собой поливинилпирролидон/винилацетат (PVP-VA), привитой сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля (Soluplus), сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), полиэтиленгликоль (PEG) или Kollidon SR. В другом воплощении сополимер поливинилпирролидона/винилацетата представляет собой PVP-VA64, HPC представляет собой HPC-SSL, HPMCA представляет собой HPMCA-MG или HPMCA-HG, HPMCP представляет собой HPMCP HP-55, PEG представляет собой PEG3350, а сополимер метакриловой кислоты представляет собой Eudragit® EPO.

В одном воплощении фармацевтически приемлемый полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозу (HPC) или ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS). В другом воплощении фармацевтиче-

ски приемлемый полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, HPC-SSL, HPMCAS-MG или HPMCAS-HG. В еще одном воплощении фармацевтически приемлемый полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля или HPC-SSL.

В одном воплощении фармацевтически приемлемый полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля. В другом воплощении фармацевтически приемлемый полимер представляет собой HPC-SSL.

В одном воплощении в настоящем документе раскрыта аморфная твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый полимер, где массовое отношение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому полимеру составляет примерно 4:1, 3,5:1, 3:1, 2,5:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5, 1:6, 1:6,5, 1:7, 1:7,5, 1:8, 1:8,5, 1:9, 1:9,5 или 1:10. В другом воплощении массовое отношение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому полимеру находится в диапазоне между любыми двумя указанными выше отношениями, например, от 2:1 до 1:7, от 1:1 до 1:7, от 1:1 до 1:6,5, от 1:1 до 1:6, от 1:1 до 1:5,5, от 1:1 до 1:5, от 1:1 до 1:4,5, от 1:1 до 1:4, от 1:1 до 1:3,5, от 1:1 до 1:3, от 1:1 до 1:2,5, от 1:1 до 1:2, от 1:1,5 до 1:7, от 1:1,5 до 1:6,5, от 1:1,5 до 1:6, от 1:1,5 до 1:5,5, от 1:1,5 до 1:5, от 1:1,5 до 1:4,5, от 1:1,5 до 1:4, от 1:1,5 до 1:3,5, от 1:1,5 до 1:3, от 1:2 до 1:5, от 1:2 до 1:4 или от 1:2 до 1:3.

В одном воплощении количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в аморфной твердой дисперсии обычно составляет 10-60, 10-55, 10-50, 10-45, 10-45, 40, 15-60, 15-55, 15-50, 15-45 или 15-40% по массе. Например, количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в аморфной твердой дисперсии (содержание лекарственного средства) составляет примерно 15, 25, 33, 40 или 50% по массе. В одном воплощении аморфная твердая дисперсия соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли содержит 10-60% мас./мас. (проценты по массе) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и 40-90% мас./мас. (проценты по массе) фармацевтически приемлемого полимера. В другом воплощении аморфная твердая дисперсия соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли содержит 15-50% мас./мас. (проценты по массе) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и 50-85% мас./мас. (проценты по массе) фармацевтически приемлемого полимера.

В другом аспекте аморфная твердая дисперсия, описанная в настоящем документе, может быть введена перорально субъекту (например, человеку), нуждающемуся в этом, для лечения или профилактики инфекционных заболеваний, таких как грипп.

В одном воплощении аморфная твердая дисперсия по настоящему изобретению может быть приготовлена способами, хорошо известными в данной области техники, такими как способы сушки распылением, экструзии горячего расплава, псевдооживленного слоя или лиофилизации. В одном воплощении аморфную твердую дисперсию готовят способом распылительной сушки.

В одном воплощении аморфную твердую дисперсию по настоящему изобретению получают путем растворения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в достаточном количестве органического растворителя и смешивания полученного раствора с раствором, содержащим фармацевтически приемлемый полимер. Таким образом, получают распыляемый раствор. Затем растворитель можно выпаривать, оставляя лекарство диспергированным/растворенным в матрице. Можно использовать любой органический растворитель, который может растворять или диспергировать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый полимер, описанный выше. Примеры органического растворителя включают спирты с низким количеством атомов углерода (например, метанол, этанол, пропанол, или зопропанол), кетон (например, ацетон, метилэтилкетон или метилизобутилкетон), галогеналкан (например, дихлорметан, хлороформ или четыреххлористый углерод), уксусную кислоту, этилацетат, N,N-диметилформамид, ДМСО, тетрагидрофуран или их смесь.

В одном воплощении получение аморфной твердой дисперсии включает следующие стадии: (i) растворение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого полимера в растворителе и (ii) сушку раствора, полученного на стадии (i).

В одном воплощении стадия (i) включает: растворение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в достаточном количестве органического растворителя; растворение фармацевтически приемлемого полимера в растворителе и смешивание двух растворов.

В одном воплощении стадия (ii) включает распылительную сушку. В другом воплощении стадия (ii) включает распылительную сушку в сочетании с псевдооживленным слоем. В другом воплощении стадия (ii) включает выпаривание растворителя с использованием роторного испарителя.

Термин "распылительная сушка" используется традиционно и в широком смысле относится к процессам, включающим дробление жидких смесей на мелкие капли (распыление) и быстрое удаление растворителя из смеси в устройстве для сушки распылением (например, в форсунке), где имеется мощная движущая сила для испарения растворителя из капель. В типичном процессе распылительной сушки исходная жидкость может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию, гель или пасту, при условии, что ее можно подавать насосом и распылять.

Свойства аморфной твердой дисперсии по настоящему изобретению можно охарактеризовать с помощью микроскопии в поляризованном свете (МПС), порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), термогравиметрического анализа (ТГА) и распределения частиц по размерам (РЧР). Термохимические свойства аморфной твердой дисперсии анализируют с помощью дифференциального сканирующего калориметра (ДСК). Результаты показывают, что аморфная твердая дисперсия соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли имеет только одну температуру стеклования и не показывает никакого эндотермического пика (пика плавления), что подтверждает, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль является аморфным в аморфной твердой дисперсии. Полученная аморфная твердая дисперсия может быть включена в состав фармацевтических композиций, обладающих высокой биодоступностью.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в форме аморфной твердой дисперсии. В одном воплощении фармацевтические композиции, содержащие аморфную твердую дисперсию по настоящему изобретению, представляют собой составы для перорального или ингаляционного введения в форме капсул, таблеток, порошков, пеллет, пилюль, суспензий, гранул или средств для ингаляции. Форма используемой фармацевтической композиции может быть покрыта, например, энтеросолюбильным покрытием. Фармацевтические композиции можно вводить в виде однократных или многократных доз путем перорального или ингаляционного введения.

В одном воплощении фармацевтическая композиция содержит аморфную твердую дисперсию по настоящему изобретению и возможно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые не обладают биологической активностью и не реагируют с активным соединением. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают связующие, способствующие скольжению вещества, пластификаторы, солюбилизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, разбавители, поверхностно-активные вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, наполнители, смачивающие вещества, подсластители, красители, ароматизаторы или их смеси. В некоторых воплощениях, когда композиция представляет собой порошок, фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В некоторых воплощениях, когда композиция находится в форме таблетки, активный компонент (т.е. аморфную твердую дисперсию) смешивают с фармацевтически приемлемым эксципиентом в подходящих пропорциях и прессуют до требуемой формы и размера. В некоторых воплощениях, когда композиция находится в форме капсулы, в данной области техники известны капсулы различных типов. Например, можно использовать капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы или желатина.

Дополнительно, настоящее изобретение можно понять при рассмотрении следующих неограничивающих примеров.

Пример 1. Получение [1-((11S)-7,8-дифтор(6H,11H-добензо[c,f]тиепин-11-yl))-4,6-дидоксоспиро[1,2,3,9-тетрагидропиридино[1,2-e]пиридазин-3,1'-циклопропан]-5-илокси]метилметоксиформат (соединение А).

[1-((11S)-7,8-дифтор(6H,11H-добензо[c,f]тиепин-11-yl))-4,6-дидоксоспиро[1,2,3,9-тетрагидропиридино[1,2-e] пиридазин-3,1'-циклопропан]-5-илокси]метилметоксиформат (соединение А) получали по маршруту синтеза и процедурам, описанным в Hsu et al., WO 2019/144089 или Chen et al., WO2021/239126. Ниже показаны результаты масс-спектропии (MS) и ядерного магнитного резонанса соединения А: MS: m/z 541,0 (M⁺+1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,31 (d, 1H), 7,06-7,00 (m, 4H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,49-1,48 (m, 1H), 0,88-0,76 (m, 2H).

Пример 2. Получение аморфных твердых дисперсий.

Аморфные твердые дисперсии по настоящему изобретению были получены с помощью распылительной сушки, хорошо известной в данной области техники. Например, см. Singh et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 100, 27-50. Различные фармацевтически приемлемые полимеры, такие как PVP-VA64, Soluplus, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG, Eudragit® EPO, HPC-SSL, HPMCP HP-55, Kollidon SR и PEG3350 использовали для получения аморфных твердых дисперсий по настоящему изобретению. Для получения аморфных твердых дисперсий использовали распылительную сушилку 4M8-Trix. Концентрацию соединения А при распылительной сушке устанавливали равной 25 мг/мл. Соединение А смешивали с различными фармацевтически приемлемыми полимерами в различных соотношениях и растворяли в растворителях, таких как ацетон, в стеклянных бутылках, чтобы получить раствор для подачи. Полученный раствор для подачи пропускали через форсунку в виде мелкораспыленной струи в камеру, где растворитель быстро испарялся с образованием частиц, содержащих соединение А и соответствующий полимер. Полученный высушенный распылением порошок дополнительно сушили для удаления остаточных растворителей в статической сушилке.

Пример 3. Оценки растворения.

Количество соединения А (примерно 6 мг) и аморфной твердой дисперсии (эквивалентное пример-

но 6 мг соединения А) взвешивали в отдельной бутылке емкостью 8 мл и добавляли (целевая концентрация 1,0 мг/мл) 6 мл FaSSIF (кишечная жидкость, имитирующая состояние натощак). Суспензии перемешивали с помощью термомиксера при 37°C и 600 об/мин и отбирали 200 мкл суспензий через заданные интервалы времени (например, 5 мин), а затем центрифугировали при 14000 об/мин в течение 4 мин. Затем 100 мкл надосадочной жидкости разбавляли 500 мкл LACN (ацетонитрила) для предотвращения осаждения и анализировали с помощью ВЭЖХ.

FaSSIF получали следующим образом: 1) помещали 0,1024 г гидроксида натрия, 0,7518 г безводного дигидрофосфата натрия и 1,5470 г хлорида натрия в мерную колбу на 250 мл, добавляли примерно 225 мл воды и доводили рН до 6,5 с помощью 1N гидроксида натрия или 1N соляной кислоты. Доводили до объема (250 мл) чистой водой. 2) 0,4480 г SIF Powder Original помещали и растворяли в 100 мл буфера (со стадии 1) в мерной колбе на 200 мл, добавляли воды до нужного объема и хорошо перемешивали.

Растворимость соединения А и аморфных твердых дисперсий, отобранных вручную через 5 и 15 мин в FaSSIF приведена в табл. 1.

Таблица 1

Растворимость соединения А и его аморфной твердой дисперсии (ASD)						
№ образца	Состав	Лекарственное средство	Полимер	Массовое отношение (Лекарственное средство: полимер)	Растворимость (мкг/мл)	
					5 мин	15 мин
1	-	Соединение А	-	-	4,95	4,89
2	ASD	Соединение А	HPCMCP HP-55	1:1	64,60	12,27
3	ASD	Соединение А	Kollidon SR	1:1	16,65	12,46
4	ASD	Соединение А	PEG3350	1:1	6,63	6,51
5	ASD	Соединение А	PVP-VA64	1:1	115,30	10,82
6	ASD	Соединение А	Soluplus	1:1	131,80	130,00
7	ASD	Соединение А	Soluplus	1:1,5	128,20	135,10
8	ASD	Соединение А	Soluplus	1:2	138,30	136,00
9	ASD	Соединение А	Eudragit® EPO	1:1	65,73	73,08
10	ASD	Соединение А	HPCAS-MG	1:1	130,90	133,40
11	ASD	Соединение А	HPCAS-HG	1:1	100,40	102,90
12	ASD	Соединение А	HPC-SSL	1:1	112,80	119,10
13	ASD	Соединение А	HPC-SSL	1:1,5	125,80	118,90
14	ASD	Соединение А	HPC-SSL	1:3	140,00	75,9
15	ASD	Соединение А	HPC-SSL	1:5	126,30	-

Пример 4. Исследование стабильности аморфных твердых дисперсий.

Аморфные твердые дисперсии хранили при 4°C (закрытые), 20°C/60% относительной влажности (закрытое и открытое состояние) или 40°C/75% относительной влажности (закрытое и открытое состояние). Спустя 10 суток или 4 недели образцы наблюдали с помощью камеры, определяли их характеристики методом ПРД и анализировали методом ВЭЖХ на чистоту и кинетическую растворимость. Все образцы для закрытых условий хранения помещали в прозрачные стеклянные флаконы с прокладками и завинчивающимися крышками. Все образцы для открытых условий хранения помещали в прозрачные стеклянные флаконы без крышки, а горлышко флаконов закрывали алюминиевой фольгой с отверстиями во избежание перекрестного загрязнения. Общий уровень примесей (т.е. TRS%, общее количество сопутствующих веществ) для АТД после испытаний на стабильность показан в табл. 2. Номер образца в табл. 2 соответствует номеру образца в табл. 1.

Таблица 2

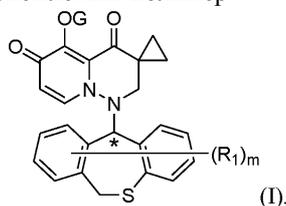
Номер образца	полимер	Исходное	4°C		20°C/60%RH		40°C/75%RH	
			Закрытый на 4 недели	Закрытый на 4 недели	Открытый на 4 недели	Закрытый на 4 недели	Закрытый на 10 суток [#] / 4 недели	
			TRS %					
2	HPMCP HP-55	0,90	-	-	-	4,72	5,58	
4	PEG3350	0,82	-	-	-	0,86	0,82	
5	PVP-VA64	0,80	0,78	-	-	-	1,50	
6	Soluplus	0,78	0,77	0,80	-	0,92	1,22	
9	Eudragit® EPO	0,91	1,46	-	-	-	45,31 [#]	
10	HPMCAS-MG	0,78	0,86	1,22	-	3,05	4,48	
11	HPMCAS-HG	0,78	-	0,99	1,09	1,95	2,80	
12	HPC-SSL	0,77	0,78	-	-	-	1,35	

Другие воплощения.

Все признаки, раскрытые в этом описании, могут быть объединены в любой комбинации. Каждый признак, раскрытый в этом описании, может быть заменен альтернативным признаком, служащим той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если не указано иное, каждый раскрытый признак является только примером ряда эквивалентных или подобных признаков. Из вышеприведенного описания специалист в данной области техники может легко установить существенные признаки настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аморфная твердая дисперсия, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый полимер



где G представляет собой водород или $-C(R_2R_2')-O-C(=O)-O-R_3$,
каждый из R_2 и R_2' независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;
 R_3 представляет собой C_{1-4} алкил;
 R_1 представляет собой галоген, дейтерий или C_{1-4} алкил; m представляет собой целое число от 1 до 9, и

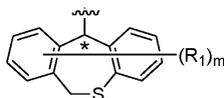
звездочка (*) показывает хиральный центр;

где фармацевтически приемлемый полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозу (HPC) или ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), и

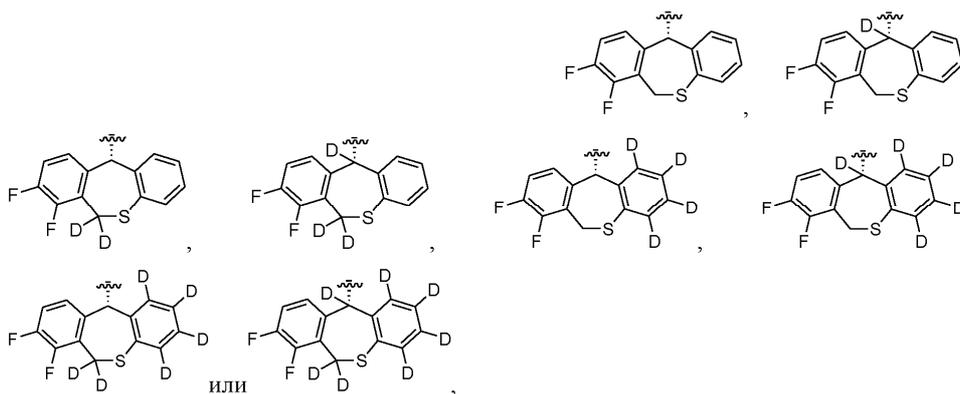
массовое отношение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому полимеру составляет от 1:1 до 1:5.

2. Аморфная твердая дисперсия по п. 1, в которой фармацевтически приемлемый полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, HPC-SSL, HPMCAS-MG или HPMCAS-HG.

3. Аморфная твердая дисперсия по п. 1, в которой циклическая группа в формуле (I), представленная формулой:



представляет собой циклическую группу, представленную любой одной из следующих структур:



предпочтительно соединение представляет собой [1-((11S)-7,8-дифтор(6H, 11H-дibenзо[с, f]тиепин-11-ил))-4,6-диоксоспиро[1,2,3,9-тетрагидропиридино[1,2-е]пиридазин-3,1'-циклопропан]-5-илокси]метилметоксиформат или 1'-((11S)-7,8-дифтор-6,11-дигидроксидibenзо[б, е]тиепин-11-ил)-1',2'-дигидро-5'-гидрокси-спиро[циклопропан-1,3'-(3H)пиридо[1,2-б]пиридазин-4',6'-дион].

4. Аморфная твердая дисперсия по п.1, в которой массовое отношение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому полимеру составляет от 1:1 до 1:3.

5. Аморфная твердая дисперсия по п.1, где содержание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в аморфной твердой дисперсии составляет 10-60% по массе, и предпочтительно 15-50% по массе.

6. Аморфная твердая дисперсия по любому из пп.3-5, в которой фармацевтически приемлемый полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля или гидроксипропилцеллюлозу (HPC).

7. Фармацевтическая композиция, содержащая аморфную твердую дисперсию по любому из пп.1-6 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, таблетки, порошка, пеллеты, пилюли, суспензии, гранулы или средства для ингаляции.

9. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из связующих, способствующих скольжению веществ, пластификаторов, солюбилизаторов, стабилизаторов, антиоксидантов, разбавителей, поверхностно-активных веществ, разрыхлителей, смазывающих веществ, наполнителей, смачивающих веществ, подсластителей, красителей, ароматизаторов или их смесей.

