

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391840 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.30

(22) Дата подачи заявки  
2022.02.01

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)  
A61P 31/06 (2006.01)  
A61K 31/5365 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)

(54) АМОΡФНАЯ ФОРМА ПРЕТОМАНИДА

(31) 63/144,059

(32) 2021.02.01

(33) US

(86) PCT/US2022/014750

(87) WO 2022/165423 2022.08.04

(71) Заявитель:

ZE GLOBAL ELLAYENS FO TB  
DRAГ DEВЕЛОПМЕНТ, ИНК. (US)

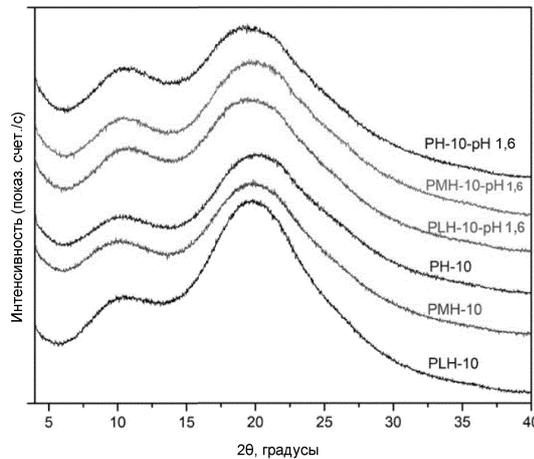
(72) Изобретатель:

Танеджа Раджниш, Панде Пунам Г.  
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к претоманиду в аморфной форме. Настоящее изобретение также относится к способу его применения, например в способе лечения микобактериальной инфекции.



A1

202391840

202391840

A1

## **АМОΡФНАЯ ФОРМА ПРЕТОМАНИДА**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/144059, поданной 1 февраля 2021 года, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к аморфной форме претоманида. Указанная аморфная форма используется в фармацевтических препаратах для лечения туберкулеза.

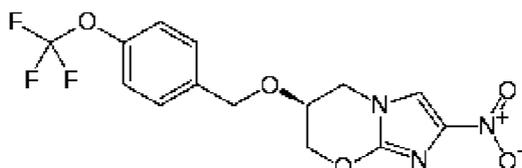
Все публикации, патенты, заявки на патент и другие источники, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки для всех целей и в той же степени, как если бы для каждой отдельной публикации, патента, заявки на патент или другого источника было конкретно и отдельно указано, что они включены в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки для всех целей. Цитирование ссылки в настоящем документе не должно рассматриваться как признание того, что она является предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

*Mycobacterium tuberculosis* является возбудителем туберкулеза («ТБ») - тяжелого инфекционного заболевания. Согласно оценкам, ежегодно во всем мире умирает приблизительно 2 миллиона больных туберкулезом. Невозможность надлежащего лечения туберкулеза вызвала глобальную лекарственную устойчивость у *Mycobacterium tuberculosis*; и, соответственно, некоторые лекарственные средства стали неэффективными.

Претоманид (также известный как «Ра» или «РА-824») представляет собой нитроимидазольный антибактериальный агент. В качестве средства лечения туберкулеза он обладает многими привлекательными характеристиками - прежде всего, его новым механизмом действия, его активностью *in vitro* против всех протестированных клинических изолятов, устойчивых к лекарственным средствам, и его действием в качестве как мощного бактерицидного, так и стерилизующего агента. Кроме того, это соединение не демонстрирует свидетельств мутагенности в стандартной серии исследований генотоксичности, значимых

взаимодействий с цитохромом P450 и значимой активности в отношении широкого круга грамположительных и грамотрицательных бактерий. Название претоманида согласно ИЮПАК - (6*S*)-2-нитро-6-{{4-(трифторметокси)бензил}окси}-6,7-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин. Претоманид производится в кристаллической форме и характеризуется следующей структурой:



Однако в данной области техники существует потребность в форме претоманида, обладающей улучшенной растворимостью.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к аморфной форме претоманида, ее фармацевтическим композициям и способам лечения.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

Чертежи, описанные ниже, предназначены исключительно для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения сущности настоящего изобретения.

На фигуре 1 показано PLM-изображение исходного материала PA-824.

На фигуре 2А показана XPRD дифрактограмма исходного материала PA-824. На фигуре 2В показано наложение графиков ТГА/ДСК исходного материала PA-824. На фигуре 2С показан профиль ВЭЖХ исходного материала PA-824.

На фигуре 3 показана гистограмма результатов кинетической растворимости ASD в SGF и FaSSIF при 37 °С.

На фигуре 4А показана XPRD дифрактограмма ASD Soluplus, полученной посредством нанораспылительной сушки. На фигуре 4В показана XPRD дифрактограмма ASD HPMC-ASLF, полученной посредством нанораспылительной сушки. На фигуре 4С показана XPRD дифрактограмма ASD Soluplus через 1 неделю при температуре окружающей среды. На фигуре 4D показан график ДСК ASD Soluplus через 1 неделю при температуре окружающей среды. На фигуре 4Е показана XPRD дифрактограмма ASD HPMC-ASLF через 1 неделю при температуре окружающей среды. На фигуре 4F показан график ДСК ASD HPMC-ASLF через 1 неделю при

температуре окружающей среды. На фигуре 4G показаны профили результатов кинетической растворимости ASD Soluplus и HPMC-ASLF в FaSSIF при 37 °C.

На фигуре 5A показано PLM-изображение ASD Soluplus с 30% загрузкой лекарственным средством, полученной посредством нанораспылительной сушки. На фигуре 5B показана XPRD дифрактограмма ASD Soluplus с 30% загрузкой лекарственным средством, полученной посредством нанораспылительной сушки. На фигуре 5C показано PLM-изображение ASD Soluplus с 40% загрузкой лекарственным средством, полученной посредством нанораспылительной сушки. На фигуре 5D показана XPRD дифрактограмма ASD Soluplus с 40% загрузкой лекарственным средством, полученной посредством нанораспылительной сушки. На фигуре 5E показано PLM-изображение ASD Soluplus с 50% загрузкой лекарственным средством, полученной посредством нанораспылительной сушки. На фигуре 5F показана XPRD дифрактограмма ASD Soluplus с 50% загрузкой лекарственным средством, полученной посредством нанораспылительной сушки.

На фигуре 6A показано PLM-изображение масштабированной ASD Soluplus с 30% загрузкой лекарственным средством, полученной посредством нанораспылительной сушки. На фигуре 6B показано XPRD дифрактограмма масштабированной ASD Soluplus с 30% загрузкой лекарственным средством, полученной посредством нанораспылительной сушки.

На фигуре 7 показаны профили результатов кинетической растворимости ASD Soluplus в FaSSIF при 37 °C.

На фигуре 8A показан внешний вид ASD Soluplus, полученной экструзией горячего расплава. На фигуре 8B показан внешний вид ASD HPMC-ASLF, полученной экструзией горячего расплава. На фигуре 8C показана кинетическая растворимость ASD HME без просеивания. На фигуре 8D показана кинетическая растворимость ASD HME после просеивания.

На фигуре 9 показан профиль ВЭЖХ ASD PA-824, полученной посредством HME.

На фигуре 10 показан результат PLM ASD Soluplus, полученной посредством HME.

На фигуре 11 показан результат PLM ASD HPMCAS, полученной посредством HME.

На фигуре 12 показано наложение XPRD дифрактограмм ASD HME, Soluplus и HPMC ASLF.

На фигуре 13 показан результат мДСК ASD Soluplus, полученной посредством HME.

На фигуре 14 показан результат мДСК ASD HPMC ASLF, полученной посредством HME.

На фигуре 15 показан результат ТГА ASD Soluplus, полученной посредством HME.

На фигуре 16 показан результат ТГА ASD HPMC ASLF, полученной посредством HME.

На фигуре 17 показан результат ПРД наносuspензии перед лиофилизацией.

На фигуре 18 показан наложение XPRD дифрактограмм лиофилизированных наносуспензионных порошков через 10 дней в различных стрессовых условиях.

На фигуре 19 показана оценка характеристик АФИ РА-824 посредством (А) РД, (В) ДСК.

На фигуре 20 показано сканирование спектра РА-824 (А) и стандартная кривая РА-824 (В).

На фигуре 21 показан микроиспарительный анализ РА824 в фосфатном буфере с рН 6,8 с контрольным полимером (без поверхностно-активного вещества).

На фигуре 22 показан микроиспарительный анализ РА824 в фосфатном буфере с рН 6,8 с Soluplus и различными поверхностно-активными веществами.

На фигуре 23 показан микроиспарительный анализ РА824 в фосфатном буфере с рН 6,8 с контрольным поверхностно-активным веществом (без полимера).

На фигуре 24 показан микроиспарительный анализ РА824 в фосфатном буфере с рН 6,8 с двухполимерными матрицами.

На фигуре 25 показана ДСК-термограмма НРМСАС-L, Kollidon VA64 и Soluplus: (А) ДСК-термограмма только НРМСАС-L, (В) ДСК-термограмма только Kollidon VA64, (С) ДСК-термограмма только Soluplus.

На фигуре 26 показаны ДСК-термограммы SLS, TPGS, полоксамера 407; (А) ДСК-термограмма только SLS; (В) ДСК-термограмма только TPGS; (С) ДСК-термограмма только полоксамера 407.

На фигуре 27 показаны ДСК-термограммы Soluplus + TPGS (60:10), Soluplus + полоксамер 407 (60:10) и Soluplus + SLS (60:10): (А) ДСК-термограмма Soluplus + TPGS (60:10), (В) ДСК-термограмма Soluplus + полоксамер 407 (60:10), (С) ДСК-термограмма Soluplus + SLS (60:10).

На фигуре 28 показаны ДСК-термограммы физических смесей АФИ с матрицами 1, 2 и 3: (А) ДСК-термограмма АФИ + Soluplus (30:70); (В) ДСК-термограмма АФИ + НРМСАС-L (30:70); (С) ДСК-термограмма АФИ + Kollidon VA64 (30:70).

На фигуре 29 показаны ДСК-термограммы физических смесей АФИ с матрицами 4, 5 и 6: (А) ДСК-термограмма АФИ + Soluplus + TPGS (30:60:10); (В) ДСК-термограмма АФИ + Soluplus + полоксамер 407 (30:60:10); (С) ДСК-термограмма АФИ + Soluplus + SLS (30:60:10).

На фигуре 30 показано наложение РД-дифрактограмм SDD для испытаний 1-7.

На фигуре 31 показаны графики РД и ДСК для SDD1: (А) РД и (В) ДСК.

На фигуре 32 показаны графики РД и ДСК для SDD 2: (А) РД и (В) ДСК.

На фигуре 33 показаны графики РД и ДСК для SDD 3: (А) РД и (В) ДСК.

На фигуре 34 показаны графики РД и ДСК для SDD 2: (А) РД и (В) ДСК.

На фигуре 35 показаны графики РД и ДСК для SDD 3: (А) РД и (В) ДСК.

На фигуре 36 показаны средние ( $\pm$  СО) концентрации РА-824 в плазме после перорального введения четырех различных капсульных составов в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян (n=4) с использованием линейно-линейной шкалы (А) и логарифмически-линейной шкалы (В).

На фигуре 37 показаны индивидуальные профили концентрация-время РА-824 в плазме после перорального введения измельченной таблетки в капсуле (С1) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян (А: линейно-линейный график и В: логарифмически-линейный график).

На фигуре 38 показаны индивидуальные профили концентрация-время РА-824 в плазме после перорального введения SDD1 в капсуле (С2) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян (А: линейно-линейный график и В: логарифмически-линейный график).

На фигуре 39 показаны индивидуальные профили концентрация-время РА-824 в плазме после перорального введения SDD2 в капсуле (С3) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян (А: линейно-линейный график и В: логарифмически-линейный график).

На фигуре 40 показаны индивидуальные профили концентрация-время РА-824 в плазме после перорального введения SDD3 в капсуле.

На фигуре 41 показано время индукции РА-824 при 80 мкг/мл в PBS, pH 6,5, в присутствии различных категорий HPMCAS при 100 мкг/мл.

На фигуре 42 показаны PLM-изображения ASD после инкубирования в растворе HCl, pH 1,6, в течение 1 часа (слева) и сдвига до pH 6,5 в течение еще 1 часа (справа).

На фигуре 43 показаны XPRD дифрактограммы ASD до и после 1-часового инкубирования в растворе HCl, pH 1,6.

На фигуре 44 показаны профили растворения ASD PTM при 10% загрузке лекарственным средством с различными категориями HPMCAS (А) в PBS с pH 6,5 и (В) при смещении pH от 1,6 до 6,5.

На фигуре 45 показаны профили растворения ASD PTM при 10% загрузке лекарственным средством с различными категориями HPMCAS в биологически адекватных средах (А) FaSSIF V1 и (В) от FaSSGF до FaSSIF V1.

На фигуре 46 показаны профили растворения ASD PTM при (А) 10% загрузке лекарственным средством и (В) 20% загрузке лекарственным средством с различными категориями HPMCAS в FaSSIF V1.

На фигуре 47 показаны профили растворения ASD PTM при (A) 10% загрузке лекарственным средством и (B) 20% загрузке лекарственным средством с различными категориями HPMCAS в средах FaSSGF - FaSSIF V1.

На фигуре 48 показаны профили растворения ASD PTM при 10% загрузке лекарственным средством (A) в PBS с pH 6,5 и (B) при смещении pH от 1,6 до 6,5.

На фигуре 49 показаны профили растворения ASD PTM при 10% загрузке лекарственным средством в биологически адекватных средах (A) FaSSIF V1 и (B) от FaSSGF до FaSSIF V1.

На фигуре 50 показаны профили растворения ASD PTM при (A) 10%, (B) 15% и (C) 20% загрузке лекарственным средством HPMCAS-HF в FaSSIF V1.

На фигуре 51 показаны профили -растворения ASD PTM при (A) 10%, (B) 15% и (C) 20% загрузке лекарственным средством HPMCAS-HF в средах FaSSGF - FaSSIF V1.

На фигуре 52 показаны профили растворения ASD PTM при 20% загрузке лекарственным средством - солями HPMCAS-HF в биологически адекватных средах (A) FaSSIF V1 и (B) от FaSSGF до FaSSIF V1.

На фигуре 53 показаны профили растворения ASD PTM при (1) 20% загрузке лекарственным средством, (2) 25% загрузке лекарственным средством - перспективными HPMCAS-HF в виде солей и TPGS в биологически адекватных средах (A) FaSSIF V1 и (B) от FaSSGF до FaSSIF V1.

На фигуре 54 показано сравнение профилей растворения ASD PTM при (A) 20% загрузке лекарственным средством, (B) 25% загрузке лекарственным средством - перспективными солями HPMCAS-HF в FaSSIF V1.

На фигуре 55 показано сравнение профилей растворения ASD PTM при 20% и 25% загрузке лекарственным средством - перспективными солями HPMCAS-HF в FaSSIF V2 с pH 5,8.

На фигуре 56 показаны профили растворения эталонных таблеток PA-824 200 мг в биологически адекватных средах.

На фигуре 57 показаны профили растворения ASD, полученных посредством ротационного испарения и распылительной сушки в порошковых, капсульных и таблетированных составах, в FaSSIF.

На фигуре 58 показаны профили растворения (A) ASD, полученных посредством ротационного испарения и распылительной сушки, в FaSSIF.

На фигуре 59 показано растворение ASD PTM-HF-Tris (ротационное испарение) в капсуле 0 размера со смазывающими веществами/без смазывающих веществ.

На фигуре 60 показано растворение ASD в капсулах 0 размера (A) с 2% Aerosil и (B) без Aerosil.

На фигуре 61 показаны профили растворения в FaSSiF, FeSSiF и FaSSGF - FaSSiF (A) эталонных таблеток PA-824, 200 мг, полученных путем распылительной сушки ASD при 20% загрузке лекарственным средством - (B) HPMCAS-HF и (C) солью HPMCAS-HF-Tris.

На фигуре 62 показано растворение полученных путем распылительной сушки таблеток ASD с HPMCAS-HF и солью HPMCAS-HF-Tris в PBS с pH 6,5 с поверхностно-активным веществом, 0,5% СТАВ.

На фигуре 63 показано растворение таблетки ASD PA-824, полученных путем распылительной сушки, в (A) FaSSiF V1 и (B) FaSSGF - FaSSiF V1.

На фигуре 64 показаны данные ЯМР хранимых порошков ASD, полученных путем распылительной сушки.

На фигурах 4A, 4B, 4C, 4E, 5B, 5D, 5F, 6B, 12, 17, 18, 31A, 32A, 33A, 34A и 35A по вертикальной оси отобразена интенсивность, чаще всего в показаниях счетчика, а по горизонтальной оси - 2-тета (°).

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Следует понимать, что описание, приведенное в настоящем изобретении, упрощено, чтобы проиллюстрировать элементы, важные для понимания настоящего изобретения, при этом для ясности исключены многие другие элементы, встречающиеся в типичных фармацевтических композициях. Специалисты в данной области техники должны понимать, что другие элементы и/или этапы являются желательными и/или необходимыми для реализации настоящего изобретения. Однако, поскольку такие элементы и этапы хорошо известны в данной области техники и поскольку они не способствуют лучшему пониманию настоящего изобретения, обсуждение таких элементов и этапов в настоящем документе не представлено. Настоящее изобретение относится ко всем таким вариациям и модификациям таких элементов и способов, известных специалистам в данной области техники. Кроме того, варианты реализации, выделенные и проиллюстрированные в настоящем документе, предназначены исключительно для иллюстративных целей; не следует подразумевать, что они являются исключительными или ограничивающими в описании настоящего изобретения.

#### **Некоторые варианты реализации изобретения**

Настоящее изобретение в целом относится к претоманиду в аморфной форме. Исходный материал - претоманид (PA-824) получали и исследовали с помощью PLM, ПРД, ТГА/ДСК,

ВЭЖХ. Результаты показали, что РА-824 был кристаллическим. Диаграмма ДСК демонстрировала одиночный эндотермический пик с температурой начала 149,77 °С (56,90 Дж/г). Результаты ТГА продемонстрировали одну стадию потери массы - 0,027% потери массы при нагревании от 30°С до 120°С. Чистота исходного материала РА-824 составляла 99,92%.

В эксперименте с растворимостью при перенасыщении равновесная растворимость РА-824 в искусственном кишечном соке натошак (FaSSIF), содержащем 2% ДМСО, составляла 51,40 мкг/мл, а растворимость РА-824 при перенасыщении составляла 53,27 мкг/мл.

Путем испарения растворителя получили восемь аморфных твердых дисперсий («ASD») и исследовали их кинетическую растворимость. На основании данных о кинетической растворимости отмечено, что растворимость улучшалась почти для всех ASD через 1 ч в искусственном желудочном соке (SGF) и через 3 ч в FaSSIF по сравнению с АФИ. ASD с Soluplus показали самую высокую концентрацию как в SGF (41,60 мкг/мл), так и в FaSSIF (52,05 мкг/мл).

Soluplus и HPMC-ASLF в дальнейшем выбрали для получения ASD посредством нанораспылительной сушки. ASD Soluplus и ASD HPMC-ASLF проверяли с помощью ПРД и ВЭЖХ. ASD Soluplus была аморфной, ее чистота составляла 99,82%. ASD HPMC-ASLF также была аморфной, ее чистота составляла 99,79%. На основании этих данных было отмечено, что растворимость улучшалась для обеих ASD в FaSSIF по сравнению с растворимостью АФИ в FaSSIF через 1 ч (23,95 мкг/мл) и 3 ч (24,89 мкг/мл). ASD с Soluplus демонстрировали повышенную концентрацию в FaSSIF.

ASD Soluplus с различной загрузкой лекарственным средством получали посредством нанораспылительной сушки и подвергали оценкам. Результаты исследования кинетической растворимости показали, что ASD Soluplus с 30% АФИ демонстрировали более высокую концентрацию в FaSSIF по сравнению с концентрацией ASD Soluplus с 40% АФИ или 50% АФИ.

ASD с 30% загрузкой лекарственным средством успешно масштабировали посредством нанораспылительной сушки. ASD Soluplus с 30% загрузкой лекарственным средством была аморфной, ее чистота составляла 99,92%.

ASD получали посредством НМЕ с использованием Soluplus и HPMC-ASLF в соотношении 3:7 (масс./масс.). Результаты исследования кинетической растворимости показали, что растворимость в FaSSIF улучшалась для обеих ASD.

Наносуспензию получали с помощью валковой мельницы и планетарной шаровой мельницы (PM400) в среде-носителе 1 (2% ПВП К12 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)), среде-носителе 2 (2% поллоксамера 188 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)), среде-носителе 3 (0,5% HPMC E5 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)) и среде-носителе 4 (2% Soluplus и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)).

В настоящем изобретении предложена аморфная твердая дисперсия, содержащая претоманид или его фармацевтически приемлемую соль. Указанная аморфная твердая дисперсия может содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или полимер.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или полимер представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, сукцинат-ацетат гипромеллозы, сополимер винилпирролидона-винилацетата, коповидон, поливинилпирролидон или повидон, поллоксамер или основной сополимер метакрилата.

Аморфную форму согласно настоящему изобретению можно применять в фармацевтическом составе для лечения ТБ. Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению содержат комбинацию согласно настоящему изобретению вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и, необязательно, другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие действующее вещество, могут быть в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, можно получать таблетки, троше, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры (Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, США). Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получать согласно любому способу, известному в данной области техники для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая антиоксиданты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты в целях получения препарата с приятным вкусом. Таблетки, содержащие действующее вещество в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или вспомогательными агентами,

подходящими для производства таблеток, являются приемлемыми. Подходящие вспомогательные вещества или вспомогательные агенты включают, в числе прочего, например, инертные разбавители, солюбилизаторы, суспендирующие агенты, адъюванты, увлажнители, подсластители, ароматизирующие или вкусоароматические вещества, изотонические вещества, коллоидные диспергаторы и поверхностно-активные вещества, включая, в числе прочего, заряженные фосфолипиды, например, димиристоилфосфатидилглицерин, альгиновую кислоту, альгинаты, аравийскую камедь, гуммиарабик, 1,3-бутиленгликоль, хлорид бензалкония, коллоидный диоксид кремния, цетостерилловый спирт, эмульгирующий воск цетомакрогол, казеин, стеарат кальция, хлорид цетилпиридина, цетиловый спирт, холестерин, карбонат кальция, CRODESTAS F-110, который представляет собой смесь стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы (Croda Inc.), глинистые материалы, каолин и бентонит, производные целлюлозы и ее соли, например, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу и ее соли, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, некристаллическую целлюлозу, фосфат кальция, бромид додецилтриметиламмония, декстран, сложный диалкиловый эфир сульфосукцината натрия (например, AEROSEL OT, American Cyanamid), желатин, глицерин, моностеарат глицерина, глюкозу, п-изонилфеноксиполи(глицид), также известный как поверхностно-активное вещество Olin 10-G или 10-GR (Olin Chemicals, Стэмфорд, штат Коннектикут, США); глюкамиды, например, октаноил-N-метилглюкамид, деканоил-N-метилглюкамид и гептаноил-N-метилглюкамид, лактозу, лецитин (фосфатиды), мальтозиды, например, н-додецилбета-D-мальтозид, маннит, стеарат магния, силикаты алюминия и магния, масла, например, хлопковое масло, растительное масло, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло; парафин, картофельный крахмал, полиэтиленгликоль (например, CARBOWAX 3350, CARBOWAX 1450 и CARBOPOL 9340 (Union Carbide), сложный алкиловый эфир полиоксиэтилена (например, эфиры макрогола, например, CETOMACROGOL 1000), сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтиленсорбита (например, TWEEN, ICI Specialty Chemicals), производные полиоксиэтилена и касторового масла, полиоксиэтиленстеараты, поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), фосфаты, полимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как TYLOXAPOL, SUPERIONE и TRITON), полуксамеры и полаксамины (например, PLURONICS F68LF, F87, F108 и TETRONIC 908, доступные в BASF Corporation,

Маунт Олив, штат Нью-Джерси, США), пиранозиды, например, н-гексил-бета-D-глюкопиранозид, н-децил-бета-D-глюкопиранозид, н-октил-бета-D-глюкопиранозид, четвертичные аммониевые соединения, диоксид кремния, цитрат натрия, производные крахмала, сложные эфиры сорбита, карбонат натрия, твердые полиэтиленгликоли, додецилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия (например, DUPONAL P, DuPont), стеариновую кислоту, сахарозу, тапиоковый крахмал, тальк, тиоглюкозиды, например, н-гептил-бета-D-тиоглюкозид, трагакантовую камедь, триэтаноламин, TRITON X-200 (Rohm and Haas); и т.п.

Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где действующее вещество смешано с инертным твердым разбавителем, например, прежелатинизированным крахмалом, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где действующее вещество смешано с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

В одном варианте реализации предложен способ лечения микобактериальной инфекции, включающий этап введения терапевтически эффективного количества аморфной формы претоманида или аморфной твердой дисперсии нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах реализации указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*. В некоторых вариантах реализации указанный пациент страдает туберкулезом (ТБ), туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), туберкулезом с предсуществующей широкой лекарственной устойчивостью (пред-ШЛУ-ТБ) или туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). В некоторых вариантах реализации указанный пациент таким образом получает лечение.

### **Определения**

В настоящем документе формы единственного числа используются для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта, к которому они относятся.

«Субъект» представляет собой человека, и термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Термин «лечение» в отношении субъекта включает, например, индукцию ингибирования, регрессии или стабилизации заболевания или расстройства; или излечение, улучшение или по меньшей мере частичное облегчение расстройства; или облегчение, уменьшение, подавление, ингибирование, снижение тяжести, устранение или по существу устранение или облегчение симптома заболевания или расстройства. «Ингибирование» прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта означает предотвращение или ослабление прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.

«Симптом», связанный с заболеванием или расстройством, включает любое клиническое или лабораторное проявление, ассоциированное с заболеванием или расстройством, и не ограничивается тем, что субъект может чувствовать или наблюдать.

«Введение субъекту» или «введение (человеку) пациенту» означает выдачу, раздачу или применение лекарственных средств, лекарственных препаратов или лекарств субъекту/пациенту для облегчения, излечения или уменьшения симптомов, ассоциированных с состоянием, например, патологическим состоянием. Введение может быть периодическим.

В настоящем документе «единичная доза», «единичные дозы» и «единичная(ые) лекарственная(ые) форма(ы)» означают единицу(ы) лекарственного средства для разового введения.

В настоящем документе «эффективный» или «терапевтически эффективный» по отношению к количеству вещества, например, лекарственного средства, относится к количеству вещества, достаточному для получения желательной терапевтической реакции. В некоторых вариантах реализации эффективное количество относится к эффективному количеству в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желательного терапевтического или профилактического результата. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции согласно настоящему изобретению (например, аморфной формы) может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела индивида, а также способность указанного соединения или композиции вызывать желательную реакцию у индивида. Терапевтически эффективное количество включает количество, при применении которого терапевтически благоприятные эффекты перевешивают любые токсические или вредные эффекты указанного соединения или композиции.

Если в настоящем документе указано, что твердое вещество находится в «аморфной» форме, это означает, что оно находится в некристаллическом состоянии. Аморфные твердые вещества обычно обладают кристаллоподобной молекулярной структурой ближнего порядка, но не обладают молекулярной упаковкой дальнего порядка, характерной для кристаллических твердых веществ. Состояние твердого вещества, например, лекарственного вещества в аморфной дисперсии, можно определить с помощью микроскопии в поляризованном свете, порошковой рентгеновской дифрактометрии (ПРД), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) или других стандартных методик, известных специалистам в данной области техники.

Аморфное твердое вещество содержит лекарственное вещество в по существу аморфной твердой форме, например, по меньшей мере приблизительно 50% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме, по меньшей мере приблизительно 60% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме, по меньшей мере приблизительно 70% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме, по меньшей мере приблизительно 80% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме, по меньшей мере приблизительно 90% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме и по меньшей мере приблизительно 95% лекарственного вещества в дисперсии находится в аморфной форме.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере приблизительно 90% (например, по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или даже 99,9%, например, от 90% до 99,9%, от 90% до 99,5%, от 90% до 99%, от 90% до 98%, от 90% до 97%, от 90% до 96%, от 90% до 95%, от 95% до 99,9%, от 95% до 99,5%, от 95% до 99%, от 95% до 98%, от 95% до 97% и от 95% до 96%) претоманида находится в аморфной форме.

Полоксамер 407 представляет собой полиэтилен-полипропиленгликоль. Полоксамер 407 представляет собой гидрофильное неионогенное поверхностно-активное вещество, относящееся к общему классу сополимеров, известных как полоксамеры. Полоксамер представляет собой синтетический блок-сополимер этиленоксида и пропиленоксида. Полоксамер 407 представляет собой триблок-сополимер, состоящий из центрального гидрофобного блока полипропиленгликоля, окруженного двумя гидрофильными блоками полиэтиленгликоля (ПЭГ). Приблизительная длина двух блоков ПЭГ составляет, как правило,

101 повторяющуюся единицу, в то время как приблизительная длина блока пропиленгликоля составляет, как правило, 56 повторяющихся единиц.

Eudragit® E PO (EUD EPO) представляет собой основной сополимер метакрилата производства Evonik Röhm GmbH. Этот аминметакрилатный сополимер представляет собой полимеризованный сополимер диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата в соотношении 2:1:1.

Soluplus® представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля.

HPMCAS LF или HPMC ASLF представляют собой сукцинат-ацетат гипромеллозы. Сукцинат-ацетат гипромеллозы представляет собой смесь сложных эфиров уксусной и моноянтарной кислоты и гидроксипропилметилцеллюлозы. В данном документе полимер "сукцинат-ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы" также называют HPMCAS, и он широко известен в области полимеров под номером в реестре CAS 71138-97-1. У HPMCAS много распространенных химических синонимов, например: сукцинат-ацетат гипромеллозы; HPMC-AS; целлюлоза, 2-гидроксипропилметилэфир, ацетат, бутандиоат водорода. Примеры указанного продукта включают HPMCAS, также известный как Shin-Etsu AQOAT. Указанный полимер доступен в тонкодисперсной форме (категории LF, MF, HF) со средним размером частиц 5 микрон (мкм) или гранулированной форме (категории LG, MG, HG) со средним размером частиц 1 мм. В некоторых вариантах реализации указанный полимер находится в форме мелкодисперсных твердых частиц со средним диаметром в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 микрон. Этот пример HPMCAS представляет собой продукт, содержащий не менее 4% и не более 18% сукциноильных групп, которые представляют собой единственные свободные карбоксильные группы в соединении, и не менее 5% и не более 14% ацетильных групп. Степень сукциноильных и ацетильных замен определяет категорию (L, M или H), чем выше содержание ацетильных групп, тем ниже содержание сукциноильных групп. Например, HPMCAS может включать следующие компоненты:

	Ацетил	Сукциноил	Метоксил	Гидроксипрокси
HPMCAS	5-14%	4-18%		
HPMCAS LF	5-9%	14-18%	20-24%	5-9%
HPMCAS MF	7-11%	10-14%	21-25%	5-9%
HPMCAS HF	10-14%	4-8%	22-26%	6-10%

Kollidon VA64 представляет собой сополимер винилпирролидона-винилацетата или коповидон. Коповидон представляет собой сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата в массовом соотношении 3:2. Kollidon K30 представляет собой поливинилпирролидон или повидон. Повидон также классифицируют как синтетический полимер, состоящий по существу из линейных 1-винил-2-пирролидиноновых групп.

Водные суспензии согласно настоящему изобретению содержат действующие материалы в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают суспендирующий агент, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь, и диспергирующие агенты или увлажнители, например, природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия может также содержать один или более консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, например, сахарозу, сукралозу или сахарин.

Масляные суспензии можно составлять путем суспендирования действующего вещества в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, например, жидком парафине. Суспензии для перорального применения могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения лекарственного средства для перорального применения с приятным вкусом можно добавлять подсластители, например, описанные выше, и ароматизаторы. В такие композиции можно добавлять антиоксидант, например, аскорбиновую кислоту, БГТ и т.д.

Диспергируемые порошки и гранулы согласно настоящему изобретению, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают действующее вещество в смеси с диспергирующим агентом или увлажнителем, суспендирующим агентом и одним или

более консервантов. Примерами подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов являются вещества, описанные выше. Кроме того, могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция в форме диспергируемой таблетки. Диспергируемые таблетки предназначены для диспергирования в воде перед введением, что обеспечивает получение однородной дисперсии. Диспергируемые таблетки распадаются, например, в течение 3 минут с использованием воды при температуре 15-25 °С.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут находиться в форме эмульсий типа «масло-в-воде» или липосомных составов. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают природные камеди, например, аравийскую камедь и трагакантовую камедь, природные фосфолипиды, например, лецитин сои, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации этих неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут содержать подсластители, например, глицерин, сорбит или сахарозу. Такие составы также могут содержать разрыхлитель, консервант, ароматизатор или краситель.

Количество действующего вещества, которое можно объединить с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, зависит от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного способа введения. Например, состав с замедленным высвобождением, предназначенный для перорального введения человеку, может содержать от приблизительно 1 до 1000 мг действующего вещества, соединенного с подходящим и удобным количеством материала носителя, которое может варьироваться от приблизительно 5 до приблизительно 95% от общей массы композиций (масса:масса). Фармацевтическую композицию можно получать, обеспечивая легко измеряемое количество композиции для введения. Как отмечено выше, составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения,

могут быть представлены в виде отдельных единиц, например, капсул, саше или таблеток, каждая из которых содержит заданное количество действующего вещества; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа "масло в воде" или жидкой эмульсии типа "вода в масле".

Композиции согласно настоящему изобретению вводят человеку или другому млекопитающему в безопасном и терапевтически эффективном количестве, описанном в настоящем документе. Это безопасное и терапевтически эффективное количество зависит от типа и размера млекопитающего, подвергаемого лечению, и желательных результатов лечения. «Терапевтически эффективное количество» представляет собой, например, количество, эффективное в отношении лечения туберкулеза. Термин «лечение» в отношении субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома расстройства у субъекта. Лечение может заключаться в излечении, улучшении или по меньшей мере частичном облегчении расстройства.

Любой из различных способов, известных специалистам в данной области техники для упаковки таблеток, капсуловидных таблеток или других твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения, не разрушающий компоненты согласно настоящему изобретению, подходит для применения при их упаковке. Комбинации можно упаковывать в стеклянные и пластмассовые бутылки. Таблетки, капсулы или другие твердые лекарственные формы, подходящие для перорального введения, могут быть упакованы и содержаться в различных упаковочных материалах, необязательно содержащих осушитель, например, силикагель. Упаковка может представлять собой блистерную упаковку для единичных лекарственных форм. Например, упаковка может содержать один блистерный блок тенофовира DF и другой блистерный блок пилюль, таблеток, капсуловидных таблеток или капсул эмтрицитабина. Пациент должен принимать одну лекарственную форму, например, таблетку, из одного блока и одну из другого. В качестве альтернативы, упаковка может содержать блистерный блок совместно составленной комбинации тенофовира DF и эмтрицитабина в одной пилуле, таблетке, капсуловидной таблетке или капсуле. Как и в других комбинациях и их упаковках, комбинации согласно настоящему изобретению включают физиологические функциональные производные тенофовира DF и FTC.

Упаковочный материал также может иметь маркировку и информацию, относящуюся к фармацевтической композиции и напечатанную на нем. Кроме того, изделие может содержать брошюру, отчет, уведомление, буклет или листок-вкладыш, содержащие информацию о продукте. Эта форма фармацевтической информации называется в фармацевтической промышленности «вкладышем в упаковку». Вкладыш в упаковку может быть прикреплен к фармацевтическому изделию или включен в его состав. Вкладыш в упаковку и маркировка изделия содержат информацию, относящуюся к фармацевтической композиции. Информация и маркировка представляют собой различные формы информации, используемой медицинскими работниками и пациентами, описывающие композицию, ее дозировку и различные другие параметры, требуемые нормативно-правовыми органами, например, Агентством по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США.

### **ПРИМЕРЫ**

В следующих примерах дополнительно описаны и продемонстрированы конкретные варианты реализации в рамках настоящего изобретения. Способы и составы, как правило, можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, США). Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами; не следует считать, что они ограничивают сущность или рамки настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что данные примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов реализации и, таким образом, не предназначены для ограничения рамок настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам реализации, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или рамок прилагаемой формулы изобретения.

#### **Пример 1**

##### **Исследование исходного материала**

Исходный материал: РА-824 (претоманид) в виде белого порошка. Другие реагенты и вспомогательные вещества представляли собой: (название, категория, производитель) вода, очищенная, WuXi; ДМСО, для ВЭЖХ, SIGMA, SGF (pH 1,8), н/п, WuXi; FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF, биологически адекватный порошок, н/п, Biorelevant; FaSSIF (pH 6,51), н/п, WuXi; ацетонитрил, для ВЭЖХ, Merck; ТФУК, для ВЭЖХ, Merck; Kollidon 30 (ПВП К30),

н/п, BASF; Kollidon VA64 (ПВП VA64), н/п, BASF; Soluplus, н/п, BASF; гидроксипропилцеллюлоза Methocel E5 Premium LV (HPMC E5), н/п, BASF; HPMCAS (HPMC-ASLF), н/п, Shin-Etsu или HPMCAS (LF), н/п, Ashland; Eudragit E PO, н/п, Evonik; Eudragit L100, н/п, Evonik; полиэтиленгликоль 8000, н/п, The Dow Chemical Company, Kollidon 12 (ПВП K12), н/п, BASF; Tween 80, н/п, Fluka; полоксамер 188, н/п, BASF.

### Приготовление испытательной среды

Стандартные буферные растворы можно получать с помощью соответствующих комбинаций. Подробная информация представлена в таблице 1.

**Таблица 1 Подробная информация о приготовлении буферных растворов**

Буфер	Подробная информация
SGF (pH 1,8)	Переносили приблизительно 950 мл деионизованной воды в мерную колбу объемом 1 л. Добавляли 1,4 мл концентрированной HCl (12 н.) и 2 г NaCl и перемешивали для обеспечения однородности. Разбавляли до 1 л деионизованной водой. Проверяли pH, он должен был составлять 1,8.
FaSSIF (pH 6,5)	Взвешивали 0,042 г гранул гидроксида натрия, 0,3438 г одноосновного фосфата натрия (безводного), 0,6186 г хлорида натрия в приблизительно 0,09 л очищенной воды. Доводили pH до 6,5 с помощью 1 н. гидроксида натрия или 1 н. соляной кислоты. Доводили до метки (0,1 л) очищенной водой при комнатной температуре. Добавляли 0,224 г биологически адекватного порошка FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF к приблизительно 0,05 л буфера. Перемешивали до полного растворения порошка. Доводили до метки (0,1 л) буфером при комнатной температуре.

### Исследование физико-химических свойств

Исходный материал соединения исследовали с помощью РЛМ, ПРД, ТГА/ДСК. Результаты приведены на фигурах 1, 2А и 2В, соответственно. РА-824 представляло собой белый порошок, он демонстрировал двойное лучепреломление при микроскопии в поляризованном свете (фигура 1) и, согласно ПРД, являлся кристаллическим (фигура 2А). Диаграмма ДСК (фигура 2В) демонстрировала эндотермический пик с температурой начала 149,77 °С (56,90 Дж/г). Результаты ТГА (фигура 2В) демонстрировали одну стадию потери массы - 0,027% при повышении температуры от 30 °С до 120 °С.

### Проверка чистоты

2 мг соединения надлежащим образом точно взвешивали в стеклянном флаконе, затем добавляли разбавитель (АСН/вода, 50/50) и обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут с целью разбавления до целевой концентрации 0,2 мг/мл. Раствор уравнивали до комнатной температуры и затем анализировали с помощью ВЭЖХ. Исходя из полученного результата,

чистота исходного материала РА-824 в полученном виде составила 99,92%. Типичный профиль ВЭЖХ показан на фигуре 2С.

### **Измерение растворимости при перенасыщении**

Приблизительно 5 мг РА-824 взвешивали в стеклянном флаконе с последующим добавлением определенного объема FaSSIF, содержащего 2% ДМСО, с получением целевой концентрации 5 мг/мл, затем перемешивали при 700 об/мин, 25°C в течение 18 ч, затем центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 минут, и анализировали надосадочную жидкость с помощью ВЭЖХ. Равновесная растворимость РА-824 в FaSSIF, содержащем 2% ДМСО, составляла 51,40 мкг/мл.

Приблизительно 100 мг РА-824 взвешивали в стеклянном флаконе с последующим добавлением ДМСО с получением целевой концентрации 50 мг/мл, обрабатывали ультразвуком с получением прозрачного раствора, затем разбавляли раствор ДМСО, получая базовые растворы с 8 различными концентрациями. Затем 20 мкл каждого базового раствора ДМСО добавляли к FaSSIF в соотношении 1:49, получая конечную концентрацию ДМСО 2% об./об. Образцы перемешивали при комнатной температуре в течение 16 мин, центрифугировали и анализировали надосадочную жидкость с помощью ВЭЖХ. В таблице 2 показано, что растворимость РА-824 при перенасыщении составляла 53,27 мкг/мл.

**Таблица 2 Результаты определения растворимости РА-824 при перенасыщении в FaSSIF с 2% ДМСО**

<b>№</b>	<b>Целевая концентрация (мкг/мл)</b>	<b>Измеренная концентрация (мкг/мл)</b>
1	51,40	53,08
2	102,80	53,27
3	205,60	30,82
4	411,20	32,98
5	514,00	29,48
6	616,80	28,71
7	771,00	30,31
8	1028,00	30,32

### **Пример 1, часть А**

#### **Приготовление и оценка аморфных твердых дисперсий посредством вакуумной сушки**

#### **Получение ASD посредством вакуумной сушки**

Для получения ASD выбрали восемь полимеров, а именно ПВП К30, ПВП VA64, Soluplus, НРМСЕ5, НРМС-ASLF, EUD EPO, EUD L100 и ПЭГ8000. Для получения ASD использовали соотношения АФИ к полимеру 1:4 (масс./масс.). Для получения ASD приблизительно 20 мг

соединения и 80 мг соответствующих полимеров взвешивали во флаконах объемом 40 мл, добавляли 2 мл растворителя (ДХМ/MeOH = 1/1 об./об.) и растворяли, раствор выпаривали в вакууме при 35 °С в течение ночи; полученные твердые вещества представляли собой ASD.

Eudragit® E PO (EUD EPO) представляет собой основной сополимер метакрилата производства Evonik Röhm GmbH. Этот аминометакрилатный сополимер представляет собой полимеризованный сополимер диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата в соотношении 2:1:1.

### Проверка кинетической растворимости ASD в биологически адекватных средах

10 мл SGF добавляли в 8 флаконов, каждый из которых содержал ASD, полученную посредством вакуумной сушки, как описано выше, затем суспензии встряхивали с использованием термомиксера при 37 °С и 100 об/мин, через 1 ч отбирали по 300 мкл суспензий и регистрировали значения pH. После этого к суспензиям, содержащим SGF, добавляли 10 мл FaSSIF, через 1 ч и 3 ч отбирали по 300 мкл суспензий и также регистрировали значения pH через 3 ч. Образцы суспензий центрифугировали в 96-луночных планшетах при 3000 об/мин в течение 2 мин. Супернатанты разбавляли разбавителем (ACN/вода, 50/50) и анализировали с помощью ВЭЖХ. В таблице 3 показаны результаты кинетической растворимости восьми ASD в SGF и FaSSIF. На фигуре 3 показаны гистограммы данных анализа кинетической растворимости. На основании данных отметили, что растворимость улучшилась почти для всех ASD через 1 ч в SGF и через 3 ч в FaSSIF по сравнению с АФИ. ASD с Soluplus показали самую высокую концентрацию как в SGF (41,60 мкг/мл), так и в FaSSIF (52,05 мкг/мл).

**Таблица 3 Результаты анализа кинетической растворимости ASD в SGF и FaSSIF при 37 °С**

№	Состав ASD	Внешний вид	SGF		FaSSIF		
			Конц. (мкг/мл) (1 ч)	pH через 1 ч	Конц. (мкг/мл) (1 ч)	Конц. (мкг/мл) (3 ч)	pH через 3 ч
1	АФИ + ПВП К30	белый порошок	16,48	2,28	22,46	21,87	6,39
2	АФИ + ПВП VA64	белый порошок	18,72	2,27	28,25	27,17	6,15
3	АФИ + EUD EPO	белый порошок	24,86	2,51	25,28	27,60	6,47

4	АФИ + EUD L100	Гелевая пленка	18,53	2,27	33,01	41,76	5,85
5	АФИ + НРМС Е5	белый порошок	23,26	2,26	37,94	36,76	6,14
6	АФИ + НРМС ASLF	Гелевая пленка	20,17	2,28	58,05	42,56	5,93
7	АФИ + ПЭГ 8000	белый порошок	18,62	2,27	24,62	24,59	6,18
8	АФИ + Soluplus	белый порошок	41,60	2,27	50,28	52,05	6,18
9	АФИ	белый порошок	12,46	2,27	23,95	24,89	6,18

### Пример 1, часть В

#### Приготовление и оценка аморфных твердых дисперсий посредством нанораспылительной сушки

Soluplus и НРМС-ASLF дополнительно выбрали для получения ASD. Для получения ASD использовали соотношение АФИ к полимеру, равное 1:4 (масс./масс.). Для получения ASD приблизительно 200 мг соединения и 800 мг соответствующих полимеров взвешивали и растворяли в ацетоне (для Soluplus) или метаноле (для НРМС-ASLF) из расчета концентрации общего твердого вещества 10 мг/мл и 5 мг/мл, соответственно. После этого растворители удаляли посредством нанораспылительной сушки. Продукты собирали и хранили в вакуумной сушильной печи при 35 °С в течение ночи. ASD исследовали с помощью ПРД, ДСК и ВЭЖХ (таблицы 4 и 5).

**Таблица 4** Подробная информация об ASD, полученных посредством нанораспылительной сушки

Название образца	Внешний вид	Выход (%)	Загрузка лекарственным средством (%)	Чистота (%)	ПРД
ASD Soluplus	Белый порошок	48,92	20,79	99,82	Фигура 4А
ASD НРМС-ASLF	Белый порошок	70,94	22,28	99,79	Фигура 4В

**Таблица 5** Подробная информация о ASD, полученных посредством нанораспылительной сушки, при температуре окружающей среды в течение 1 недели

Название образца	Внешний вид	Чистота (%)	ПРД	ДСК
ASD Soluplus	Белый порошок	99,71	Фигура 4С	Фигура 4D
ASD HPMC-ASLF	Белый порошок	99,63	Фигура 4Е	Фигура 4F

### Проверка кинетической растворимости ASD в биологически адекватных средах

10 мл FASSIF добавляли в 8 флаконов, каждый из которых содержал ASD, полученную ранее посредством нанораспылительной сушки, соответственно, затем суспензии встряхивали с использованием термомиксера при 37 °С и 100 об/мин, и через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 180 минут отбирали по 300 мкл суспензий. Образцы суспензий центрифугировали в 96-луночных планшетах при 3000 об/мин в течение 5 мин. Супернатанты разбавляли разбавителем (ACN/вода, 50/50) и анализировали с помощью ВЭЖХ. Таблица 6 представляет собой результаты исследования кинетической растворимости ASD в FaSSIF.

На фигуре 4G показаны профили данных о кинетической растворимости. На основании этих данных отметили, что растворимость улучшилась для обеих ASD в FaSSIF по сравнению с растворимостью АФИ в FaSSIF. ASD с Soluplus демонстрировали повышенную концентрацию в FaSSIF.

**Таблица 6 Результаты исследования кинетической растворимости ASD в FaSSIF при 37 °С**

Образцы	Растворимость (мкг/мл)						
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	180 мин
АФИ	22,15	23,66	26,05	26,33	23,64	-	24,44
ASD: 20% АФИ + 80% Soluplus	59,21	62,79	65,91	68,46	82,46	106,15	107,69
ASD: 20% АФИ + 80% HPMC-ASLF	36,53	37,06	36,37	36,93	32,00	52,05	53,55

### Пример 1, часть С

#### Приготовление и оценка ASD Soluplus с различной загрузкой лекарственным средством, полученных посредством нанораспылительной сушки

Соотношения АФИ и Soluplus, приведенные в таблице 7, использовали для приготовления ASD. Для получения ASD определенное количество соединения и Soluplus взвешивали и растворяли в ацетоне из расчета общей концентрации твердого вещества 10 мг/мл. После этого

растворители удаляли нанораспылительной сушкой с использованием параметров, приведенных в таблице 4. Продукты собирали и хранили в вакуумной сушильной печи при 30 °С в течение ночи. ASD исследовали с помощью PLM, ПРД и ВЭЖХ.

**Таблица 7 Подробная информация об ASD Soluplus с различной загрузкой лекарственным средством, полученных посредством нанораспылительной сушки**

№	Соотношение АФИ к Soluplus	Внешний вид	Выход (%)	Загрузка лекарственным средством (%)	Чистота (%)	PLM	ПРД
1	30% АФИ + 70% Soluplus	Белый порошок	52,05	30,24	99,9	Фигура 5А	Фигура 5В
2	40% АФИ + 60% Soluplus	Белый порошок	59,73	40,05	99,9	Фигура 5С	Фигура 5D
3	50% АФИ + 50% Soluplus	Белый порошок	17,26	44,07	99,9	Фигура 5Е	Фигура 5F
СО		н/п			99,9	н/п	

**Проверка кинетической растворимости ASD Soluplus в биологически адекватных средах**

10 мл FaSSIF добавляли в 3 флакона, каждый из которых содержал ASD (эквивалент 5 мг АФИ), полученную посредством нанораспылительной сушки, соответственно, затем суспензии встряхивали с использованием термосмесителя при 37 °С при 100 об/мин, и через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 180 минут отбирали по 300 мкл суспензий. Образцы суспензий центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин. Надосадочную жидкость разбавляли разбавителем (ACN/вода, 75/25) и анализировали с помощью ВЭЖХ. В таблице 8 представлены результаты исследования кинетической растворимости ASD в FaSSIF.

На фигуре 7 показаны профили данных о кинетической растворимости. На основании этих данных отметили, что ASD с 30% АФИ и 70% Soluplus демонстрировала самую высокую концентрацию в FaSSIF.

**Таблица 8 Результаты исследования кинетической растворимости ASD Soluplus в FaSSIF при 37 °С**

ASD	Растворимость (мкг/мл)						
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	180 мин
АФИ	22,15	23,66	26,05	26,33	23,64	-	24,44
20% АФИ+ 80% Soluplus	59,21	62,79	65,91	68,46	82,46	106,15	107,69
30% АФИ+ 70% Soluplus	108,64	102,77	97,45	97,28	104,19	129,68	135,52
40% АФИ+60% Soluplus	83,27	84,43	84,73	85,72	83,13	89,51	93,18
50% АФИ+50% Soluplus	94,40	70,94	75,51	79,22	75,66	85,04	98,05

### Пример 1, часть D

#### Масштабирование ASD посредством нанораспылительной сушки

ASD с 30% АФИ и 70% Soluplus дополнительно выбрали для масштабирования. Для получения ASD 3 г соединения и 7 г Soluplus взвешивали и растворяли в ацетоне из расчета общей концентрации твердого вещества 10 мг/мл. После этого растворители удаляли посредством нанораспылительной сушки. Продукты собирали и хранили в вакуумной сушильной печи при 30 °С в течение ночи. ASD исследовали с помощью PLM, ПРД и ВЭЖХ.

На основании этих данных (таблица 9) сделали вывод, что характеристики масштабированной ASD с 30% загрузкой лекарственным средством были аналогичны характеристикам ранее полученной ASD с 30% загрузкой лекарственным средством.

**Таблица 9 Подробная информация о масштабированных ASD Soluplus, полученных посредством нанораспылительной сушки**

Соотношение АФИ к Soluplus	Внешний вид	Выход (%)	Загрузка лекарственным средством (%)	Чистота (%)	PLM	ПРД
30% АФИ + 70% Soluplus	Белый порошок	59,21	31,17	99,92	Фигура 6А	Фигура 6В

#### Заполнение капсул ASD PA-824

Каждую из тридцати пяти капсул (размера «0», окрашенные красителем Swedish orange) заполняли приблизительно 100 мг ( $\pm 7\%$ ) ASD PA-824. Для проверки ДТ выбрали три капсулы. Кроме того, каждую из трех капсулы (размера «0», белые) заполняли приблизительно 100 мг ( $\pm 7\%$ ) ASD PA-824 в качестве контроля для проверки ДТ. Каждую из трех капсул (размера «0»,

белые) заполняли приблизительно 100 мг ( $\pm 7\%$ ) ASD PA-824 и приблизительно 30 мг МСС в качестве контроля для проверки ДТ.

#### **Заполнение капсул измельченными таблетками PA-824**

Таблетки PA-824 сначала измельчали, а затем пропускали через сито с размером ячеек 18 меш с получением белого порошка. Каждую из тридцати пяти капсул (размера «2») заполняли приблизительно 120 мг ( $\pm 7\%$ ) указанного белого порошка. Для проверки ДТ выбрали три капсулы. Затем вышеуказанные капсулы (размера «2») заменяли капсулами (размера «0») с тем же порошком. Для проверки распадаемости (ДТ) выбрали три капсулы.

Результаты проверки ДТ показаны в таблице 10.

**Таблица 10 Результаты проверки распадаемости двух видов капсул**

<b>Содержимое капсулы*</b>	<b>Размер капсулы</b>	<b>Цвет капсулы</b>	<b>Масса содержимого (мг)</b>	<b>ДТ</b>
ASD PA-824	0	Окрашенные красителем Swedish orange	100	4'30"
ASD PA-824	0	Белые	100	5'00"
ASD PA-824 и 30 мг МСС	0	Белые	130*	3'30"
Измельченные таблетки PA-824	2	Синие	120	2'30"
Измельченные таблетки PA-824	0	Белые	120	2'30"

\*Эквивалентно 30 мг PA-824

В качестве конечных продуктов выбрали белые капсулы размера 0, заполненные ASD и МСС или измельченными таблетками. Тридцать капсул каждого вида упаковали во флаконы из ПЭВП.

#### **Пример 1, часть Е**

##### **Получение ASD посредством экструзии горячего расплава (НМЕ)**

Soluplus и НРМС-ASLF выбрали для получения ASD. Для получения ASD использовали соотношение АФИ к полимеру, равное 3:7 (масс./масс.). Для получения ASD приблизительно 1,2 г соединения и 2,8 г соответствующих полимеров взвешивали и смешивали с помощью вихревого смесителя. Затем указанную смесь вносили в Pharma Mini НМЕ. Прибор

предварительно нагревали до 170 °С, устанавливали скорость вращения шнека 100 об/мин. Наконец, получали 2,4 г (РА-824:Soluplus 3:7) ASD НМЕ и 2,6 г (РА-824: НРМС-ASLF 3:7) ASD НМЕ. Продукты ASD измельчали с помощью мельницы. ASD исследовали в отношении внешнего вида, а также посредством PLM, мДСК, ТГА, ПРД и ВЭЖХ (таблицы 11 и 12).

**Таблица 11 Результаты определения чистоты и загрузки лекарственным средством для ASD НМЕ**

Образец	Чистота	Нагрузка лекарственным средством	Количество
РА-824 + Soluplus (3/7, масс./масс.)	100%	31,50%	2,4 г
РА-824 + НРМС-ASLF (3/7, масс./масс.)	100%	30,23%	2,6 г

**Таблица 12 Исследование характеристик ASD НМЕ**

ASD НМЕ	Внешний вид	PLM	ПРД	(м)ДСК	ТГА	ВЭЖХ
ASD Soluplus	Фигура 8А	Фигура 10	Фигура 12	Фигура 13	Фигура 15	Фигура 9
ASD НРМС ASLF	Фигура 8В	Фигура 11	Фигура 12	Фигура 14	Фигура 16	Фигура 9

#### **Проверка кинетической растворимости ASD НМЕ в FaSSIF**

10 мл FaSSIF добавляли в 4 флакона, каждый из которых содержал ASD (эквивалент 5 мг АФИ), полученные экструзией горячего расплава, соответственно, затем суспензии встряхивали с использованием термомиксера при 37 °С и 100 об/мин, и через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 180 минут отбирали по 300 мкл суспензий. Образцы суспензий центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость разбавляли разбавителем (АСН/вода, 50/50) и анализировали с помощью СВЭЖХ. В таблице 13 показаны результаты исследования кинетической растворимости ASD в FaSSIF. На основании этих данных отметили, что НМЕ смогла улучшить растворимость РА-824 в FaSSIF.

**Таблица 13 Результаты исследования кинетической растворимости ASD НМЕ в FaSSIF при 37 °С**

ASD	Растворимость (мкг/мл)						
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	180 мин
АФИ	37,16	41,26	-	46,25	41,33	41,43	40,71

<b>30% АФИ+ 70% Soluplus</b>	24,79	44,18	59,22	66,30	67,17	69,30	66,60
<b>30% АФИ+ 70% НРМС-AS LF</b>	39,05	53,39	60,96	63,94	62,44	60,97	59,27

Кинетическая растворимость ASD НМЕ без просеивания показана на фигуре 8С. Измельченные продукты ASD просеивали с помощью сита с размером ячеек 60 меш, и, кроме того, в отношении просеянных продуктов ASD выполняли проверку кинетической растворимости (таблица 14). Кинетическая растворимость ASD НМЕ после просеивания показана на фигуре 8D.

**Таблица 14 Результаты исследования кинетической растворимости ASD НМЕ после просеивания в FaSSiF при 37 °C**

ASD	Растворимость (мкг/мл)						
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	180 мин
<b>АФИ</b>	31,72	31,23	32,76	33,53	32,65	39,58	31,55
<b>30% АФИ+ 70% Soluplus</b>	71,55	74,61	69,86	66,38	64,86	62,92	59,38
<b>30% АФИ+ 70% НРМС-AS LF</b>	51,89	55,58	52,81	53,34	52,43	52,69	50,04

#### **Проверка стабильности ASD, полученных посредством НМЕ**

Приблизительно 10 мг ASD взвешивали в 3 флаконах и помещали в печь при температуре 4°C (закрытую), 25°C/60% ОВ (закрытую), 40°C/75% ОВ (закрытую), через 1 неделю образец анализировали с помощью СВЭЖХ для проверки чистоты (таблица 15).

**Таблица 15 Данные о стабильности ASD при 3 условиях через 1 неделю (чистота)**

Условие	Момент времени	Чистота (%)	Наблюдение
<b>4°C (закрытая)</b>	<b>1 неделя</b>	100	Белый порошок
<b>25°C/60% ОВ (закрытая)</b>		100	Белый порошок
<b>40°C/75% ОВ (закрытая)</b>		100	Белый порошок
<b>4°C (закрытая)</b>		100	Белый порошок

<b>25°C/60% ОВ (закрытая)</b>		100	Белый порошок
<b>40°C/75% ОВ (закрытая)</b>		100	Белый порошок

**Пример 1, часть F**

**Получение ASD посредством наносuspendирования**

Среды-носители 1-4, использованные для получения ASD PA-824 с помощью наносuspendирования, приведены в таблице 16.

**Таблица 16 Среды-носители, использованные для получения ASD PA-824 с помощью наносuspendирования**

<b>Среда-носитель</b>	<b>Композиция</b>
Среда-носитель 1	2% ПВП К12 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)
Среда-носитель 2	2% полоксамера 188 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)
Среда-носитель 3	0,5% НРМС Е5 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)
Среда-носитель 4	2% Soluplus и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)

**Получение среды-носителя 1:**

Приблизительно 0,05 г Tween 80 и 2 г ПВП К12 взвешивали в мерной колбе объемом 100 мл и добавляли приблизительно 90 мл очищенной воды для растворения. Порошок перемешивали в течение ночи до полного растворения. Объем доводили до 100 мл очищенной водой при комнатной температуре.

**Получение среды-носителя 2:**

Приблизительно 0,05 г Tween 80 и 2 г полоксамера 188 взвешивали в мерной колбе объемом 100 мл и добавляли приблизительно 90 мл очищенной воды для растворения. Порошок перемешивали в течение ночи до полного растворения. Объем доводили до 100 мл очищенной водой при комнатной температуре.

**Получение среды-носителя 3:**

Приблизительно 0,05 г Tween 80 и 0,5 г НРМС Е5 взвешивали в мерной колбе объемом 100 мл и добавляли приблизительно 90 мл очищенной воды для растворения. Порошок перемешивали в течение ночи до полного растворения. Объем доводили до 100 мл очищенной водой при комнатной температуре.

**Получение среды-носителя 4:**

Приблизительно 0,05 г Tween 80 и 2 г Soluplus взвешивали в мерной колбе объемом 100 мл и добавляли приблизительно 90 мл очищенной воды для растворения. Порошок перемешивали

в течение ночи до полного растворения. Объем довели до 100 мл очищенной водой при комнатной температуре.

Примечание: масса реагентов, показанных в вышеописанной процедуре, указывает на стандартный метод из фармакопеи США или других литературных источников. Фактические данные взвешивания могут варьироваться в разумном диапазоне.

### **Получение ASD посредством наносuspendирования с использованием планетарной шаровой мельницы**

Определенное количество соединения взвешивали в четырех 12 мл банках из нержавеющей стали, а затем измельчали гранулы и добавляли каждую среду-носитель (1:4). Каждую суспензию измельчали в течение 7 часов в планетарной шаровой мельнице. Размер частиц суспензий регистрировали с использованием устройства для измерения дзета-потенциала и размера частиц (ZPPS) (таблица 17).

**Таблица 17 Размер частиц для наносуспензии ASD PA-824 после измельчения в течение 7 часов в планетарной шаровой мельнице**

№	№ образца	Целевая концентрация	Размер частиц	
			D50 (нм)	D90 (нм)
1	2% ПВП К12 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)	30 мг/мл	1519,6	4035,7
2	2% полоксамера 188 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)		2678,8	7376,8
3	0,5% НРМС Е5 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)		1741,3	4430,2
4	2% Soluplus и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)		2437,3	7593,4

### **Пример 1, часть G**

### **Получение ASD посредством наносuspendирования с использованием валковой мельницы**

Определенное количество соединения взвешивали в четырех небольших пластмассовых флаконах объемом 20 мл, а затем в каждый флакон добавляли измельченные гранулы (0,5 мм) и одну среду-носитель (1:4). Каждую суспензию измельчали в течение 6 суток в валковой

мельнице. Гранулометрический состав суспензий регистрировали с помощью ZPPS (таблица 18).

Поскольку наносуспензии в среде-носителе 3 (0,5% НРМС Е5 и 0,05% Tween 80 в воде), полученные с использованием как планетарной мельницы, так и валковой мельницы, характеризовались наименьшим гранулометрическим составом, наносуспензии, полученные в этой среде-носителе, исследовали с помощью ПРД до лиофилизации (фигура 17).

**Таблица 18 Размер частиц для наносуспензии ASD PA-824 после измельчения в течение 6 суток в валковой мельнице**

№	Целевая конц. мг/мл	Среда-носитель	Размер частиц	
			D50 (нм)	D90 (нм)
1	40 мг/мл	2% ПВП К12 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)	4181,6	10930,6
2		2% полоксамера 188 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)	11052,8	56951,4
3		0,5% НРМС Е5 и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)	1649,5	4482,7
4		2% Soluplus и 0,05% Tween 80 в воде (масс./об.)	2139,1	5667,3

#### **Пример 1, часть Н**

#### **Лиофилизация наносуспензии и оценка**

Приблизительно 2 мл каждой наносуспензии, полученной в среде-носителе 3 (НРМС Е5) с использованием валковой мельницы и планетарной шаровой мельницы, добавляли в два флакона для лиофилизации. 2 флакона по 2 мл помещали в сублимационную сушилку, и в один из флаконов с каждой наносуспензией помещали температурный датчик. Лиофилизованные образцы анализировали на предмет загрузки лекарственным средством с помощью ВЭЖХ (таблица 19). Приблизительно 3 мг каждого лиофилизованного образца взвешивали во флаконах, затем добавляли 1 мл воды, наблюдали за диспергируемостью и тестировали с помощью анализатора гранулометрического состава (таблица 19). Лиофилизованные продукты демонстрировали хорошую повторную диспергируемость.

**Таблица 19 Размер частиц и загрузка лекарственным средством лиофилизованной наносуспензии PA-824, полученной в среде-носителе 3 (НРМС Е5)**

№ образца	Нагрузка лекарственным средством	Размер частиц	
		D50 (нм)	D90 (нм)
Повторная диспергируемость лиофилизированного порошка (валковая мельница)	79,21%	1597,1	4541,2
Повторная диспергируемость лиофилизированного порошка (планетарная шаровая мельница)	87,28%	1788,4	6035,5

### Проверка кинетической растворимости наносуспензии после лиофилизации в FaSSIF

10 мл FaSSIF добавляли в 2 флакона, содержащие 2 партии наносуспензии после лиофилизации (эквивалент 2 мг АФИ), затем суспензии встряхивали с использованием термосмесителя при 37 °С и 100 об/мин, и через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 180 минут отбирали по 300 мкл суспензий. Образцы суспензий центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость разбавляли разбавителем (ACN/вода, 50/50) и анализировали с помощью СВЭЖХ. В таблице 20 показаны результаты исследования кинетической растворимости наносуспензии после лиофилизации в FaSSIF. На основании этих данных отметили, что наносуспендирование не смогло улучшить растворимость PA-824 в FaSSIF.

**Таблица 20** Результаты исследования кинетической растворимости наносуспензии после лиофилизации в FaSSIF при 37 °С

Нано-суспензия	Растворимость (мкг/мл)						
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин	120 мин	180 мин
АФИ (исходный материал)	31,72	31,23	32,76	33,53	32,65	39,58	31,55
Ллиофилизированный порошок (валковый смеситель)	20,49	20,91	21,73	22,85	24,08	26,85	27,66
Ллиофилизированный порошок (планетарная шаровая мельница)	18,15	18,21	18,53	19,48	20,87	21,90	23,98

### Проверка стабильности наносуспензии после лиофилизации

1. Приблизительно 10 мг 2 партий наносuspензии после лиофилизации взвешивали в 2 флакона и помещали в холодильник с температурой 4°C (открытый), через 10 дней образцы анализировали с помощью ПРД, а также на предмет чистоты и размера частиц.
2. Приблизительно 10 мг 2 партий наносuspензии после лиофилизации взвешивали в 2 флакона и помещали в условия 25°C/60% ОВ (открытый контейнер), через 10 дней образец анализировали с помощью ПРД, а также на предмет чистоты и размера частиц.
3. Приблизительно 10 мг 2 партий наносuspензии после лиофилизации взвешивали в 2 флакона и помещали в условия 40 °C/75% ОВ (открытый контейнер), через 10 дней образец анализировали с помощью ПРД, а также на предмет чистоты и размера частиц.

Данные о внешнем виде и чистоте образцов для исследования стабильности представлены в таблице 21, а данные о размерах частиц представлены в таблице 22. Результаты ПРД для образцов для исследования стабильности представлены на фигуре 18.

**Таблица 21 Результаты исследования стабильности в отношении чистоты лиофилизованного порошка в различных стрессовых условиях**

Образцы	Условие	Момент времени	Чистота (%)	Наблюдение
1 (валковый смеситель)	4°C (открытый)	1 день	100	Белый порошок
		10 суток	100	Белый порошок
	25°C/60% ОВ (открытый)	1 день	100	Белый порошок
		10 суток	100	Белый порошок
	40°C/75% ОВ (открытый)	1 день	100	Белый порошок
		10 суток	100	Белый порошок
2 (планетарная шаровая мельница)	4°C (открытый)	1 день	100	Белый порошок
		10 суток	100	Белый порошок
	25°C/60% ОВ (открытый)	1 день	100	Белый порошок
		10 суток	100	Белый порошок
	40°C/75% ОВ (открытый)	1 день	100	Белый порошок
		10 суток	100	Белый порошок

**Таблица 22 Размер частиц для наносuspензии после лиофилизации через 10 дней в различных стрессовых условиях**

Образец	Условие	Размер частиц	
		D50 (нм)	D90 (нм)
1 (валковый смеситель)	4°C (открытый)	1745,8	4842,1
	25°C/60% ОВ (открытый)	790,0	1802,1
	40°C/75% ОВ (открытый)	1795,6	4844,6

<b>2</b> <b>(планетарная шаровая мельница)</b>	<b>4°C (открытый)</b>	1537,4	3930,6
	<b>25°C/60% ОВ (открытый)</b>	1863,6	5199,7
	<b>40°C/75% ОВ (открытый)</b>	1010,8	3107,3

### Пример 2

#### Исследования аморфной твердой дисперсионной матрицы

##### *Приготовление стандартных растворов РА-824*

Для оценки повторно растворенного РА-824 из образцов микроиспарительной дисперсии разработали УФ-спектрофотометрический анализ. Для построения стандартных кривых приготовили стандартные растворы РА-824. Раствор лекарственного средства в концентрации 250 мкг/мл готовили в метаноле. Из этого базового раствора готовили 5 стандартов с использованием серийных разведений 1:2 с концентрациями 3,90625-62,5 мкг/мл.

##### *Исследования микроиспарения*

Исследовали различные дисперсионные составы. Комбинации растворов АФИ и полимера-кандидата готовили в микроцентрифужных пробирках. Растворитель удаляли из образцов сушкой в вакуумном концентраторе. Сухие образцы разводили фосфатным буфером, рН 6,8, и перемешивали в течение 4, 10, 30 и 60 минут. Характеристики повторного растворения АФИ измеряли с помощью УФ-спектрометрии с целью определения эксплуатационных качеств полимерной матрицы. Полимерные матрицы и композиция, прошедшие скрининг, показаны в таблице 23.

**Таблица 23 Составы ASD, прошедшие скрининг в ходе исследований микроиспарения**

Состав	Композиция состава
Матрица 1	АФИ - НРМСАС-L (30-70)
Матрица 2	АФИ – Soluplus (30-70)
Матрица 3	АФИ – Kollidon VA 64 (30-70)
Матрица 4	АФИ – Soluplus – TPGS (30-60-10)
Матрица 5	АФИ – Soluplus – полуксамер 407 (30-60-10)
Матрица 6	АФИ – Soluplus – SLS (30-60-10)
Матрица 7	АФИ - Kollidon VA 64 – Soluplus (30-56-14)

<b>Состав</b>	<b>Композиция состава</b>
Матрица 8	АФИ - Kollidon VA 64 – Soluplus (30-14-56)
Матрица 9	АФИ - Kollidon VA 64 – Soluplus (30-35-35)

Для получения образцов двойных или тройных комбинаций АФИ, полимера и поверхностно-активных веществ приготовили следующие растворы:

1. Раствор АФИ в концентрации 1 мг/мл путем взвешивания 100 мг АФИ в мерной колбе объемом 100 мл. Добавляли 100 мл MeOH. Обработывали ультразвуком до растворения.
2. Раствор НРМСАС-L в концентрации 20 мг/мл путем взвешивания 200 мг в сцинтилляционном флаконе. Добавляли 10 мл MeOH. Обработывали ультразвуком до растворения.
3. Раствор Kollidon VA64 в концентрации 20 мг/мл путем взвешивания 200 мг в сцинтилляционном флаконе. Добавляли 10 мл MeOH. Обработывали ультразвуком до растворения.
4. Раствор Soluplus в концентрации 20 мг/мл путем взвешивания 200 мг в сцинтилляционном флаконе. Добавляли 10 мл MeOH. Обработывали ультразвуком до растворения.
5. Раствор сукцината D- $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликоля (TPGS) в концентрации 10 мг/мл путем взвешивания 100 мг в сцинтилляционном флаконе. Добавляли 10 мл MeOH. Обработывали ультразвуком до растворения.
6. Раствор полоксамера 407 в концентрации 10 мг/мл путем взвешивания 100 мг в сцинтилляционном флаконе. Добавляли 10 мл MeOH. Обработывали ультразвуком до растворения.
7. Раствор додецилсульфата натрия (SLS) в концентрации 10 мг/мл путем взвешивания 100 мг в сцинтилляционном флаконе. Добавляли 10 мл MeOH. Обработывали ультразвуком до растворения.
8. Раствор SLS – 10 мг/мл (в EtOH) путем взвешивания 99,6 мг SLS в сцинтилляционном флаконе. Добавляли 10 мл EtOH. Обработывали ультразвуком до растворения.
9. Раствор SLS – 5 мг/мл (в EtOH) путем взвешивания 99,6 мг SLS в сцинтилляционном флаконе. Добавляли 20 мл EtOH. Обработывали ультразвуком до растворения.

*Приготовление образца для скрининговых исследований микроиспарения*

В 1,5-мл центрифужных пробирках получали отдельные образцы для каждого из следующих моментов времени: 4 мин, 10 мин, 30 мин, 60 мин. Образцы, содержавшие только АФИ с номинальной концентрацией 1000 мкг/мл, получали в качестве контроля. Образцы матриц без АФИ получали в качестве холостых растворов. Образцы "АФИ + матрикс" получали в двух повторностях для каждого момента времени в соответствии с составом, приведенным в таблице 23. Скрининговые исследования микроиспарения выполняли в четырех разных частях; соответствующий полученный образец и объем каждого компонента матрицы, добавляемого в каждую пробирку для каждой части исследования, перечислены ниже.

#### Часть I: Эксперименты для сравнения

- Контроль - только АФИ РА-824: 1000 мкл раствора АФИ
- Холостой раствор - матрица 1: 166,6 мкл раствора НРМСАС-L
- Холостой раствор - матрица 2: 166,6 мкл раствора Soluplus
- Холостой раствор - матрица 3: 166,6 мкл раствора Kollidon VA64
- АФИ + матрица 1: 1000 мкл раствора АФИ + 166,6 мкл раствора НРМСАС-L
- АФИ + матрица 2: 1000 мкл раствора АФИ + 166,6 мкл раствора Soluplus
- АФИ + матрица 3: 1000 мкл раствора АФИ + 166,6 мкл раствора Kollidon VA64

#### Часть II: Полимерная матрица с поверхностно-активным веществом

- Контроль - только АФИ РА-824: 1000 мкл раствора АФИ
- Холостой раствор - матрица 4: 100 мкл раствора Soluplus + 33 мкл раствора TPGS
- Холостой раствор - матрица 5: 100 мкл раствора Soluplus + 33 мкл раствора полоксамера 407
- Холостой раствор - матрица 6: 100 мкл раствора Soluplus + 33 мкл раствора SLS
- АФИ + матрица 4: 1000 мкл раствора АФИ + 100 мкл раствора Soluplus + 33 мкл раствора TPGS
- АФИ + матрица 5: 1000 мкл раствора АФИ + 100 мкл раствора Soluplus + 33 мкл раствора полоксамера 407
- АФИ + матрица 6: 1000 мкл раствора АФИ + 100 мкл раствора Soluplus + 33 мкл раствора SLS

#### Часть III: Контрольные поверхностно-активные вещества

- Контроль - только АФИ РА-824: 1000 мкл раствора АФИ
- Поверхностно-активное вещество в холостом растворе матрицы 4: 33 мкл TPGS

- Поверхностно-активное вещество в холостом растворе матрицы 5: 33 мкл раствора полоксамера 407
- Поверхностно-активное вещество в холостом растворе матрицы 6: 66 мкл раствора SLS
- АФИ + поверхностно-активное вещество в матрице 4: 1000 мкл раствора АФИ + 33 мкл раствора TPGS
- АФИ + поверхностно-активное вещество в матрице 5: 1000 мкл раствора АФИ + 33 мкл раствора полоксамера 407
- АФИ + поверхностно-активное вещество в матрице 6: 1000 мкл раствора АФИ + 66 мкл раствора SLS

#### Часть IV: Две полимерные матрицы

- Контроль - только АФИ РА-824: 1000 мкл раствора АФИ
- Холостой раствор - матрица 7: 93 мкл раствора Kollidon VA 64 + 23 мкл раствора Soluplus
- Холостой раствор - матрица 8: 23 мкл раствора Kollidon VA 64 + 93 мкл раствора Soluplus
- Холостой раствор - матрица 9: 58 мкл раствора Kollidon VA 64 + 58 мкл раствора Soluplus
- АФИ + матрица 7: 1000 мкл раствора АФИ + 93 мкл раствора Kollidon VA 64 + 23 мкл раствора Soluplus
- АФИ + матрица 8: 1000 мкл раствора АФИ + 23 мкл раствора Kollidon VA 64 + 93 мкл раствора Soluplus
- АФИ + матрица 9: 1000 мкл раствора АФИ + 58 мкл раствора Kollidon VA 64 + 58 мкл раствора Soluplus.

#### *Разведение и УФ-анализ для скрининговых исследований микроиспарения*

Все центрифужные пробирки помещали в вакуумный концентратор при температуре 37 °С в ручном режиме, РС включали на период от 45 минут до часа. После испарения всего растворителя в каждую пробирку добавляли 1 мл фосфатного буфера, рН 6,8. Все пробирки помещали в дезинтегратор на 4 мин, 10 мин, 30 мин и 60 мин. После достижения каждого момента времени в дезинтеграторе пробирки помещали в микроцентрифугу на 4 минуты при 15000 об/мин. Из каждой пробирки удаляли надосадочную жидкость. Аликвоту надосадочной жидкости разбавляли в соотношении 1:10 фосфатным буфером, рН 6,8, и добавляли в

отдельные лунки 96-луночного планшета. 96-луночный планшет анализировали на планшетном УФ-ридере при АФИ лямбда макс.: 320 нм.

#### *ДСК-анализ физических смесей АФИ и полимерных матриц*

Физическую смесь АФИ с полимерами и комбинациями полимер-поверхностно-активное вещество загружали в ДСК-калориметр и оценивали на предмет смешиваемости с матрицей. Физические смеси загружали в поддон для ДСК с 3-10 мг образца. Для физических смесей АФИ, полимера и поверхностно-активного вещества использовали цикл нагревание-охлаждение-нагревание.

#### *Приготовление образца для ДСК-скрининга физических смесей АФИ и полимерных матриц*

Физические смеси АФИ с некоторыми из матриц, перечисленных в таблице 23, взвешивали в 1,5 мл микроцентрифужных пробирках. Холостые контрольные образцы каждого компонента матрицы также взвешивали в 1,5 мл центрифужных пробирках. Каждую пробирку перемешивали на вихревом смесителе в течение 10 секунд. Для образцов, содержащих ТPGS, сначала смешивали ТPGS с Soluplus в ступке с пестиком из-за его воскоподобной консистенции. Затем образец перемешивали на вихревом смесителе в течение 10 секунд. Количество АФИ и компонента матрицы, взвешенных в каждой пробирке, указано ниже.

Контрольные матрицы:

- Матрица 1 АФИ + Soluplus (30:70): 30,084 мг АФИ + 70,094 мг Soluplus
- Матрица 2: АФИ + НРМСАС-L (30:70): 30,106 мг АФИ + 70,074 мг НРМСАС-LG
- Матрица 3: АФИ + Kollidon VA64 (30:70): 30,097 мг АФИ + 70,028 мг Kollidon VA64

Полимерные матрицы с поверхностно-активным веществом:

- Матрица 4 АФИ + Soluplus + ТPGS (30:60:10): 30,043 мг АФИ + 60,085 мг Soluplus + 10,559 мг ТPGS.
- Матрица 5 АФИ + Soluplus + полоксамер 407 (30:60:10): 30,054 мг АФИ + 60,090 мг Soluplus + 10,057 мг полоксамера 407
- Матрица 6 АФИ + Soluplus + SLS (30:60:10): 30,067 мг АФИ + 60,065 мг Soluplus + 10,065 мг SLS

Холостые контрольные образцы: Только НРМСАС-L; только Kollidon VA64; только Soluplus; только SLS; только ТPGS; только полоксамер 407; Soluplus + ТPGS (60:10): 59,957 мг Soluplus + 10,023 мг ТPGS; Soluplus + полоксамер 407 (60:10): 60,124 мг Soluplus + 10,089 мг полоксамера 407; Soluplus + SLS (60:10): 60,071 мг Soluplus + 10,061 мг SLS.

#### **Результаты/ Обсуждение**

## **Моделирование смешиваемости и исследование характеристик РА-824**

### *Теоретическая оценка АФИ и смешиваемости с полимерами*

Выбор полимерной матрицы обусловлен максимальной смешиваемостью АФИ и полимера. Предполагается, что выбор полимера может быть основан на значении разности HSP (параметра растворимости Хансена) АФИ и полимера, причем предпочтительным является значение менее 2,0 МПа<sup>0,5</sup>. Eudragit L100, L100-55, Kollidon VA64, ПВП К30, НРМСАС-М и Soluplus в комбинации с Kollidon VA64 исследовали на предмет совместимости с АФИ на основе этого критерия.

### *Исследование АФИ*

Результаты ДСК и ПРД АФИ РА-824 показаны на фигуре 19 (А и В). ДСК-термограмма АФИ РА-824 демонстрировала два эндотермических явления; первое эндотермическое явление происходило при приблизительно 105 °С, а второе - приблизительно 151 °С. Первое эндотермическое явление (приблизительно 105 °С) соответствовало переходу "твердое вещество-твердое вещество" формы I в форму II АФИ и являлось обратимым. Второе эндотермическое явление (приблизительно 151 °С) соответствовало плавлению формы II и являлось необратимым.

Выявили и исследовали четыре различные твердотельные формы АФИ. Форма I АФИ является кристаллической, несольватированной и наиболее термодинамически стабильной при температуре и давлении окружающей среды. Форма II АФИ является кристаллической, несольватированной и существует только при повышенных температурах (выше 100 °С). Определение длины волны максимальной оптической плотности ( $\lambda_{\text{макс}}$ ) для РА-824. Обнаружили, что длина волны максимальной оптической плотности ( $\lambda_{\text{макс}}$ ) РА-824 составляет 320 нм, как показано на фигуре 20А.

В таблице 24 приведены показания оптической плотности для стандартных растворов РА-824. На фигуре 20В показана стандартная кривая АФИ с уравнением регрессии.

**Таблица 24: Показания оптической плотности для стандартных растворов РА-824**

<b>Конц (мкг/мл)</b>	<b>Оптическая плотность</b>	<b>Нормированная оптическая плотность</b>
0	0,049	0
62,5	0,57	0,521
31,25	0,311	0,262
15,625	0,189	0,14

7,8125	0,127	0,078
3,90625	0,082	0,033

*Скрининговые исследования аморфной твердой дисперсионной матрицы*

На фигурах 21-24 показаны результаты исследований микроиспарения для частей I – IV исследования, соответственно. Концентрацию АФИ определяли с помощью уравнения стандартной кривой АФИ. Образцы АФИ + матрицы готовили и измеряли в двух повторностях в каждый момент времени.

В части I матрицы, содержащие Soluplus и НМPCAS-L, включили в данное исследование в качестве положительных контролей, а матрицу, содержащую Kollidon VA64, включили в качестве отрицательного контроля. Часть II данного исследования выполняли с использованием анализируемых матриц полимер Soluplus + поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества, добавленные в анализируемые матрицы, действовали как солюбилизатор + ингибитор разделения фаз; таким образом, выполняли оценку способности матриц полимера и поверхностно-активного вещества демонстрировать повышенные концентрации АФИ и/или устойчиво повышенные концентрации АФИ с течением времени. Часть III данного исследования выполняли с использованием контрольных образцов АФИ + поверхностно-активное вещество (без полимера).

По сравнению с образцами, содержащими только АФИ, оценку которых выполняли в частях I, II, III и IV, все матрицы АФИ + полимер, а также АФИ + полимер + поверхностно-активное вещество демонстрировали повышенную концентрацию АФИ и, таким образом, улучшали солюбилизацию АФИ с течением времени. Кроме того, результаты данного исследования демонстрировали преимущества Soluplus и НМPCAS-L. Soluplus фактически демонстрировал максимальную солюбилизацию АФИ. Kollidon VA 64 обеспечивал наиболее низкую солюбилизацию АФИ.

В части III настоящего исследования в контрольном образце АФИ + TPGS обнаружили более высокую концентрацию АФИ, чем в АФИ + Soluplus + TPGS из части II. Однако АФИ + поверхностно-активное вещество (без полимера) не является наиболее предпочтительным составом аморфной твердой дисперсии и, таким образом, не включено в ранжирование матриц. Следует отметить, что образцы, исследованные в части III, получали в другую дату, чем образцы, исследованные в части I и части II; со свежими исходными растворами АФИ и

поверхностно-активного вещества, что может способствовать некоторым различиям результатов для части II и части III. Концентрацию АФИ рассчитывали по уравнению стандартной кривой для УФ-спектрофотометрии.

Примечательно, что в части II данного исследования добавление поверхностно-активных веществ к матрице АФИ + Soluplus привело к стойкой солюбилизации АФИ в течение 60 минут. В частности, добавление поверхностно-активного вещества SLS к матрице АФИ + Soluplus продемонстрировало более эффективное повторное растворение АФИ по сравнению с самой матрицей АФИ + Soluplus. Кроме того, более эффективное повторное растворение АФИ сохранялось в течение 60 минут; в то время как для самой матрицы АФИ + Soluplus повторное растворение АФИ уменьшалось с течением времени. Таким образом, можно сделать вывод, что матрица Soluplus + SLS более стабильна по сравнению с контрольной и другими анализируемыми матрицами.

В исследованиях ФК на животных матрица аморфной дисперсии АФИ + Soluplus не демонстрировала различий в биодоступности по сравнению с составом кристаллических таблеток. Безотносительно к теоретическим представлениям предполагается, что неспособность аморфной дисперсии улучшать биодоступность обусловлена тем, что аморфный АФИ, вводимый в виде дисперсии, высушенной посредством распылительной сушки, в исследованиях ФК на животных перекристаллизовывался в желудочно-кишечном тракте при пероральном введении, возможно, вследствие разделения АФИ и полимерной фазы дисперсии. Вместе с тем, на основании результатов данного примера, показывающих, что матрица АФИ + Soluplus + SLS обеспечивала наиболее эффективное повторное растворение АФИ, которое сохранялось в течение 60 минут, можно сделать вывод, что SLS подавляет разделение АФИ и полимерной фазы дисперсии. Состав аморфной дисперсии АФИ + Soluplus + SLS улучшал биодоступность, чего нельзя было ожидать на основании опубликованных литературных данных.

Часть IV данного исследования выполнили после того, как испытания SDD 1 и SDD 2 продемонстрировали остаточную кристалличность (как описано ниже), и для предотвращения перекристаллизации АФИ потребовалась стабилизация полимерной матрицы. Для стабилизации полимерной матрицы предложили использовать двухполимерную систему, в которой Soluplus должен действовать в качестве солюбилизатора. Kollidon VA64 выбрали в качестве первичного полимера, поскольку он демонстрировал хорошую смешиваемость с АФИ

при ДСК-скрининге (как показано выше) и при моделировании смешиваемости. Хотя двухполимерные матрицы в данной части исследования обеспечивали более низкую концентрацию АФИ, чем матрицы в части II (полимер + поверхностно-активное вещество), две полимерные матрицы продемонстрировали более эффективное повторное растворение по сравнению с матрицами АФИ + HPMCAS-L и АФИ + Kollidon VA 64 в части I. Это указывает на то, что двухполимерная система может помочь стабилизировать полимерную матрицу и, таким образом, представляет собой состав для улучшения биодоступности.

#### *Скрининговое исследование микроиспарения*

На фигуре 21 показаны результаты исследования микроиспарения для образцов, использованных в части I. Концентрация АФИ улучшилась (превышала концентрацию в образцах, содержащих только АФИ) для трех проанализированных матриц SDD. Матрица АФИ + Soluplus продемонстрировала максимальную концентрацию АФИ; 80 мкл/мл и 83 мкг/мл через 4 и 10 минут, соответственно (приблизительно 4-кратное увеличение по сравнению с образцами, содержащими только АФИ); небольшое снижение до 60 мкг/мл через 60 минут. Матрицы АФИ + HPMCAS-L и АФИ + Kollidon VA 64 продемонстрировали небольшое увеличение концентрации по сравнению с образцами, содержащими только АФИ.

На фигуре 22 показаны результаты исследований микроиспарения для образцов, использованных в части II. Концентрация АФИ улучшилась (превышала концентрацию в образцах, содержащих только АФИ) для трех проанализированных комбинаций полимерная матрица SDD + поверхностно-активное вещество. По сравнению с матрицей АФИ + Soluplus из части I, добавление SLS к матрице АФИ + Soluplus обеспечило отсутствие снижения концентрации АФИ с течением времени и ее поддержание на уровне 87 мкг/мл через 60 минут. Аналогичную тенденцию наблюдали при добавлении поверхностно-активного вещества полоксамер 407 к матрице Soluplus, однако концентрация АФИ была ниже по сравнению с Soluplus + SLS. Добавление поверхностно-активного вещества TPGS, по-видимому, не поддерживало концентрацию АФИ до момента времени 60 минут.

На фигуре 23 показаны результаты исследований микроиспарения для образцов, использованных в части III. Для контроля АФИ + поверхностно-активное вещество TPGS концентрация АФИ улучшилась по сравнению с концентрацией в образцах, содержащих только АФИ; имело место приблизительно 3-кратное увеличение концентрации. Для

полоксамера 407 и SLS концентрация АФИ также улучшилась по сравнению с образцами, содержащими только АФИ, но увеличилась приблизительно в 2 раза.

На фигуре 24 показаны результаты исследований микроиспарения для образцов, использованных в части IV (с двухполимерными матрицами). АФИ + Kollidon VA64 + Soluplus (30:56:14) и (30:35:35) демонстрировали приблизительно в 3 раза более высокую концентрацию АФИ, чем образцы, содержавшие только АФИ.

#### *ДСК-скрининг физических смесей АФИ и полимерных матриц*

В следующих разделах показаны полученные ДСК-термограммы для образцов, описанных ранее в данном примере. Следует отметить, что для циклов нагревание-охлаждение-нагревание для всех образцов, кроме образцов, содержавших только АФИ, во время холодного прогона при температуре приблизительно 65 °С наблюдался артефакт. Этот артефакт исходил от датчика ДСК и не являлся фактическим тепловым явлением.

На фигуре 25 показана ДСК-термограмма для холостых контрольных образцов, содержавших только полимер: НРМСАС-L, Kollidon VA 64 и Soluplus. ДСК-термограмма для НРМСАС-L демонстрировала стеклование (Tg) для НРМСАС-L при 118,46 °С во время второго теплового прогона. ДСК-термограмма для Kollidon VA64 демонстрировала стеклование (Tg) для Kollidon VA64 при 105,28 °С во время второго теплового прогона. ДСК-термограмма для Soluplus демонстрировала стеклование (Tg) для Soluplus при 71,38 °С во время второго теплового прогона.

На фигуре 26 показана ДСК-термограмма для холостых контрольных образцов, содержавших только поверхностно-активное вещество: только SLS, TPGS и полоксамер 407. ДСК-термограмма для SLS демонстрировала эндотермический пик при 91,37 °С и второй острый эндотермический пик при 190,31 °С. Во время холодного прогона наблюдали экзотермический пик при 138,93 °С. ДСК-термограмма для TPGS демонстрировала острый пик эндотермического плавления при 38,05 °С во время первого теплового прогона. ДСК-термограмма для полоксамера 407 демонстрировала острый эндотермический пик плавления при 56,57 °С во время первого теплового прогона.

На фигуре 27 показана ДСК-термограмма для холостых контрольных образцов Soluplus + поверхностно-активное вещество: Soluplus + TPGS (60:10), Soluplus + полоксамер 407 (60:10) и Soluplus + SLS (60:10). ДСК-термограмма для Soluplus + TPGS демонстрировала стеклование

(Tg) для Soluplus при 71,10 °С во время второго теплового прогона. ДСК-термограмма для Soluplus + полоксамер 407 демонстрировала острый эндотермический пик плавления для полоксамера 407 при 53,84 °С во время первого теплового прогона. ДСК-термограмма для Soluplus + SLS демонстрировала стеклование (Tg) при 70,75 °С и эндотермический пик при 99,45 °С во время первого теплового прогона. Во время холодного прогона наблюдали экзотермический пик при 77,21 °С.

На фигуре 28 показана ДСК-термограмма для матриц 1, 2 и 3. ДСК-термограмма для матрицы 1, АФИ + Soluplus (30:70) демонстрировала эндотерму при 104,75 °С и еще одну широкую эндотерму при 141,44 °С во время первого теплового прогона. Отсутствие пиков плавления АФИ показывало, что АФИ был полностью растворен в матрице и существовал в виде аморфной формы. ДСК-термограмма для матрицы 2, АФИ + НРМСАС-М (30:70) демонстрировала эндотерму при 104,82 °С и 150,19 °С во время первого теплового прогона. Во время второго теплового прогона имела место небольшая эндотерма при 145,95 °С. Кроме того, по наблюдениям во время второго теплового прогона обнаружили, что НРМСАС-Л значительно смещал пик плавления и уменьшал кристалличность АФИ в физической смеси. ДСК-термограмма для матрицы 3, АФИ + Kollidon VA64 (30:70) демонстрировала эндотерму при 105,11 °С и еще одну широкую эндотерму при 125,60 °С во время первого теплового прогона. Отсутствие пиков плавления АФИ при втором прогоне показывало, что АФИ был полностью растворен в матрице и существовал в виде аморфной формы.

На фигуре 29 показана ДСК-термограмма для матриц 4, 5 и 6. ДСК-термограмма для матрицы 4, АФИ + Soluplus + TRGS (30:60:10) демонстрировала малую эндотерму при 106,17 °С во время первого теплового прогона. Отсутствие пиков плавления АФИ при втором прогоне показывало, что АФИ был полностью растворен в матрице и существовал в виде аморфной формы. ДСК-термограмма для матрицы 5, АФИ + Soluplus + полоксамер 407 (30:60:10) демонстрировала эндотерму при 51,85 °С, 99,82 °С и 137,47 °С во время первого теплового прогона. Отсутствие пиков плавления АФИ при втором прогоне показывало, что АФИ был полностью растворен в матрице и существовал в виде аморфной формы. ДСК-термограмма для матрицы 6, АФИ + Soluplus + SLS (30:60:10) демонстрировала эндотерму при 104,68 °С и еще одну широкую эндотерму при 141,09 °С во время первого теплового прогона. Во время холодного прогона и второго теплового прогона, соответственно, наблюдали экзотермический

пик кристаллизации при приблизительно 75 °С и широкий эндотермический пик при 79,82 °С, что могло быть связано с перекристаллизацией АФИ.

Ниже в таблице 25 показаны сводные данные по ДСК-термограммам, собранные во время второго теплового прогона физических смесей с АФИ и при нагревании образца, содержавшего только АФИ. Для образцов, содержавших только АФИ РА824, энтальпию плавления из 1 и 2 пиков объединяли как общую энтальпию плавления. Матрицы 2 и 4 являлись по существу аморфными, их остаточная кристалличность составляла менее 5%.

**Таблица 25 Сводные данные по второму тепловому прогону для физических смесей с АФИ (образцы 1-7) с полимерами и Soluplus с поверхностно-активными веществами**

№ матрицы	Композиция	№ фигуры	Второй тепловой прогон		
			Tm (°C)	Энтальпия плавления (Дж/г)	Кристалличность (%)
-	Только АФИ РА824 (взято из этапа нагревания)	19	1-й пик: 105,81 2-й пик: 151,40	1-й пик: 24,25 2-й пик: 59,32 Всего: 83,57 (1 пик и 2 пик вместе)	100%
1	АФИ + Soluplus (30:70)	28 А	-	-	Аморфный
2	АФИ + НРМСАС-L (30:70)	28 В	145,95	1,106	4,4%
3	АФИ + Kollidon VA64 (30:70)	28 С	-	-	Аморфный
4	АФИ + Soluplus + ТРGS (30:60:10)	29 А	-	-	Аморфный
5	АФИ + Soluplus + поллоксамер 407 (30:60:10)	29 В	-	-	Аморфный
6	АФИ + Soluplus + SLS (30:60:10)	29 С	79,82	1,103	4,4%

ДСК-термограммы для физических смесей АФИ + Soluplus и АФИ + Kolidon VA64 демонстрировали отсутствие пиков плавления АФИ во время вторых тепловых прогонов, что

указывало на то, что АФИ был полностью растворен в матрице и существовал в виде аморфной формы. Установлено, что ДСК-термограмма для физической смеси АФИ + НРМСАС-L значительно смещала пик плавления АФИ (для формы II; 151,40 °С) и уменьшала кристалличность АФИ в смеси; кристалличность, рассчитанная по энтальпии плавления, составила 4,4%.

ДСК-термограмма для физических смесей АФИ + Soluplus + полоксамер 407 и АФИ + Soluplus + TPGS демонстрировала отсутствие пиков плавления АФИ во втором тепловом прогоне, что указывало на то, что АФИ был полностью растворен в матрице и существовал в виде аморфной формы. ДСК-термограмма для АФИ + Soluplus + SLS содержала эндотермический пик приблизительно при 79 °С, что указывало на значительный сдвиг пика плавления АФИ и снижение кристалличности АФИ в физической смеси. Кристалличность, рассчитанная по энтальпии плавления, составила 4,4%.

На основании данных, полученных при ДСК образцов, содержащих только АФИ, и физических смесей с АФИ, АФИ PA824 демонстрировал хорошую смешиваемость со всеми тремя полимерными матрицами; при этом матрицы Soluplus и Kollidon VA64 демонстрировали несколько лучшую смешиваемость, чем матрица НРМСАС-L. Эти результаты демонстрировали, что Soluplus обеспечивал превосходные результаты в составах с аморфной твердой дисперсией (ASD). Кроме того, исходя из данных для физических смесей с АФИ и характера плавления образцов, содержащих только АФИ, предположили, что получение составов ASD с использованием экструзии горячего расплава (HME) должно привести к тому, что эти составы будут обладать выгодными свойствами.

Полимерные матрицы АФИ + Soluplus + SLS и АФИ + Soluplus + полоксамер 407 продемонстрировали наилучшее повторное растворение в исследованиях микроиспарения, и, таким образом, эти два состава получили в качестве прототипов SDD и выполнили дополнительную оценку их аморфной природы и характера повторного растворения в следующем примере.

### **Пример 3**

#### **Дисперсионные составы, подвергнутые распылительной сушке**

##### *Получение прототипа SDD PA-824 для испытаний*

Получение прототипов дисперсий PA-824, подвергнутых распылительной сушке (SDD), выполняли с использованием распылительной сушилки Buchi B-290 и лучших полимерных

матриц, выявленных в результате моделирования смешиваемости и скрининговых исследований матриц ASD. Композиция составов прототипов SDD приведена ниже в таблице 26. Раствор для распыления каждого состава получали путем растворения вначале необходимого количества АФИ в 100 мл растворителя, затем поверхностно-активного вещества и, наконец, полимера. Выбор растворителя для распылительной сушки был основан на растворимости АФИ, полимера и поверхностно-активного вещества. Температура на входе и выходе является одним из наиболее важных параметров процесса распылительной сушки; температура на входе пропорционально увеличивает температуру на выходе. Кроме того, температуру на выходе устанавливают на основе температуры испарения растворителя (для MeOH она составляет 64,6 °C); температура на выходе является достаточно высокой, чтобы растворитель испарялся с контролируемой скоростью, но не слишком высокой для того, чтобы вызвать разложение состава. SDD, полученную в ходе каждого испытания, исследовали с помощью ПРД с целью определения остаточной кристалличности или проверки сохранения аморфного состояния АФИ.

**Таблица 26 Испытания прототипа SDD PA-824**

<b>Испытание прототипа SDD</b>	<b>Композиция состава</b>	<b>Раствор для распыления</b>	<b>Содержание твердого вещества (% масс./об.)</b>
SDD - испытание 1	PA-824 – Soluplus – SLS (30-60-10)	ДХМ:MeOH (1:1)	5%
SDD - испытание 2	PA-824 – Soluplus – полоксамер 407 (30-60-10)	MeOH	10%
SDD - испытание 3	PA-824 – Soluplus – SLS (30-60-10)	MeOH	5%
SDD - испытание 4	PA-824 – Kollidon VA 64 – Soluplus (30-35-35)	MeOH	5%
SDD - испытание 5	PA-824 – Soluplus – SLS (15-75-10)	MeOH	5%
SDD - испытание 6	PA-824 – Kollidon VA 64 – Soluplus (10-63-27)	MeOH	5%

SDD - испытание 7	PA-824 – HPMCAS-M 10-90	MeOH	5%
-------------------------	----------------------------	------	----

*Получение прототипов SDD для ФК-исследования*

Для ФК-исследования выбрали три состава SDD PA-824. Прототипы SDD получали с использованием распылительной сушилке Buchi B-290. Композиция составов прототипов SDD приведена ниже в таблице 27. Раствор для распыления каждого состава получали путем растворения вначале необходимого количества АФИ в 400 мл растворителя, затем поверхностно-активного вещества и, наконец, полимера. Нефасованный материал SDD помещали в вакуумную печь для сушки при 35°C в течение 24 часов. Каждый прототип SDD исследовали с помощью РД и ДСК для определения остаточной кристалличности или проверки сохранения аморфного состояния АФИ. Анализ на предмет остаточного растворителя также выполняли для каждого прототипа SDD после 24 часов сушки в вакуумной печи.

**Таблица 27 SDD PA-824 для ФК-исследования**

<b>Код прототипа SDD</b>	<b>Композиция состава</b>	<b>Раствор для распыления</b>	<b>Содержание твердого вещества (% масс./об.)</b>
SDD 1	PA-824 – Soluplus – SLS (15-75-10)	MeOH	5%
SDD 2	PA-824 – Kollidon VA 64 – Soluplus (10-63-27)	MeOH	5%
SDD 3	PA-824 – HPMCAS-M (10-90)	MeOH	5%

*Заполнение капсул измельченными таблетками PA-824 для ФК-исследования*

Измельченной таблетке PA-824, помещенной в капсулу с дозировкой 30 мг, присваивали идентификатор состава/название продукта: Измельченные таблетки PA-824 в капсулах. Таблетки PA-824 200 мг (общая масса таблетки 800 мг) измельчали в порошок с использованием ступки и пестика и пропускали через сито с размером ячеек 18 меш. Для дозировки 30 мг PA-824 на капсулу в каждую капсулу помещали 120 мг +/- 1,5% порошка. Тип капсулы: V Caps Plus, размер 0, белые непрозрачные, Coni Snap. Шесть (6) капсул выбрали случайным образом для испытания на распадаемость. 10 капсул из числа оставшихся помещали во флакон из ПЭВП объемом 60 см<sup>3</sup>.

*Заполнение капсул прототипами SDD PA-824 для ФК-исследования*

Каждый состав SDD смешивали с микрокристаллической целлюлозой (МСС); композиция состава для каждой SDD, помещенной в капсулы, приведена ниже в таблицах 28-32. Для

получения каждой серии для заполнения капсул необходимое количество SDD PA-824 взвешивали во флакон из ПЭВП объемом 60 см<sup>3</sup>. Необходимое количество MCC взвешивали и добавляли во флакон, а затем смешивали с использованием смесителя в течение 3 минут.

*Заполнение капсул SDD1, дозировка 30 мг (идентификатор состава PA-824 SDD1 – C2)*

Целевой размер серии составлял в общей сложности 35 капсул (в общей сложности 9,1 г смеси SDD1 + MCC). Для капсул SDD1-C2 с дозировкой 30 мг PA-824 на капсулу в каждую капсулу помещали 259,7 мг +/- 10 мг смеси порошков. Тип капсулы: V Caps Plus, размер 0, белые непрозрачные, Coni Snap. Шесть (6) капсул выбрали случайным образом для испытания на распадаемость. 10 капсул из числа оставшихся помещали во флакон из ПЭВП объемом 60 см<sup>3</sup>.

**Таблица 28 Заполнение капсул SDD1, дозировка 30 мг**

<b>Название продукта:</b>	PA-824 SDD1 – C2	
<b>Дозировка</b>	30 мг PA-824 на капсулу	
<b>Тип капсулы</b>	V Caps Plus, размер 0, белые непрозрачные, Coni Snap	
<b>Содержимое капсулы</b>	SDD1 PA-824 (PA-824 – Soluplus – SLS 15-75-10 № партии: 2020-159-054) + MCC. 259,7 мг +/- 10 мг смеси порошков помещали в каждую капсулу.	
<b>Композиция состава PA-824 SDD1 – C2</b>		
<b>Материал</b>	<b>Композиция (%)</b>	<b>Масса (мг)</b>
АФИ PA-824	11,6%	30,0
Soluplus	57,8%	150,0
Лаурилсульфат натрия (SLS)	7,7%	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза (MCC)	23,0%	59,7
<b>Всего</b>	100,0%	259,7

*Заполнение капсул SDD2, дозировка 30 мг (идентификатор состава PA-824 SDD2 – C3)*

Целевой размер серии составлял в общей сложности 30 капсул (в общей сложности 11,7 г смеси SDD2 + MCC). Для капсул SDD2 -C3 с дозировкой 30 мг PA-824 на капсулу в каждую капсулу помещали 389,6 мг +/- 15 мг смеси порошков. Тип капсулы: V Caps Plus, размер 00, окрашены красителем Swedish Orange, Coni Snap. 6 капсул выбрали случайным образом для испытания на распадаемость. 10 капсул из числа оставшихся помещали во флакон из ПЭВП объемом 60

см<sup>3</sup>. Из-за ограничений, связанных с введением обезьянам капсул размера 00, эти капсулы не использовали для исследования ФК у обезьян.

**Таблица 29 Заполнение капсул SDD2, дозировка 30 мг**

<b>Название продукта:</b>	РА-824 SDD2 – С3	
<b>Дозировка</b>	30 мг РА-824 на капсулу	
<b>Тип капсулы</b>	V Caps Plus, размер 00, окрашены красителем Swedish Orange, Coni Snap	
<b>Содержимое капсулы</b>	SDD2 РА-824 (РА-824 – Kollidon VA64 – Soluplus 10-63-27) + МСС. 389,6 мг +/- 15 мг смеси порошков вносили в каждую капсулу.	
<b>Композиция состава РА-824 SDD2 – С3</b>		
<b>Материал</b>	<b>Композиция (%)</b>	<b>Масса (мг)</b>
АФИ РА-824	7,7%	30,0
Kollidon VA64	48,5%	189,0
Soluplus	20,8%	81,0
Микрокристаллическая целлюлоза (МСС)	23,0%	89,6
<b>Всего</b>	100,0%	389,6

*Заполнение капсул SDD3, дозировка 30 мг (идентификатор состава РА-824 SDD3-С4)*

Целевой размер серии составлял в общей сложности 30 капсул (в общей сложности 11,7 г смеси SDD3 + МСС). Для капсул SDD3 -С4 с дозировкой 30 мг РА-824 на капсулу в каждую капсулу помещали 389,6 мг +/- 15 мг смеси порошков. Тип капсулы: V Caps Plus, размер 00, окрашены красителем Swedish Orange, Coni Snap. Шесть капсул выбрали случайным образом для испытания на распадаемость. Десять капсул из числа оставшихся помещали во флакон из ПЭВП объемом 60 см<sup>3</sup>. Из-за ограничений, связанных с введением обезьянам капсул размера 00, эти капсулы не использовали для исследования ФК у обезьян.

**Таблица 30 Заполнение капсул SDD3, дозировка 30 мг**

<b>Название продукта:</b>	РА-824 SDD3 – С4	
<b>Дозировка</b>	30 мг РА-824 на капсулу	
<b>Тип капсулы</b>	V Caps Plus, размер 00, окрашены красителем Swedish Orange, Coni Snap	
<b>Содержимое капсулы</b>	SDD3 РА-824 (РА-824 – НРМСАС-М (10-90) № партии: 2020-159-058) + МСС. 389,6 мг +/- 15 мг смеси порошков вносили в каждую капсулу.	
<b>Композиция состава РА-824 SDD3 – С4</b>		
<b>Материал</b>	<b>Композиция (%)</b>	<b>Масса (мг)</b>
АФИ РА-824	7,7%	30,0
НРМСАС-М	69,3%	270,0

Микрокристаллическая целлюлоза (МСС)	23,0%	89,6
<b>Всего</b>	100,0%	389,6

*Заполнение капсул SDD2, дозировка 15 мг (идентификатор состава PA-824 SDD2 – C3)*

Целевой размер серии составлял в общей сложности 51 капсулу (в общей сложности 10,0 г смеси SDD2 + МСС). Для капсул SDD2 -C3 с дозировкой 15 мг PA-824 на капсулу в каждую капсулу помещали 194,8 мг +/- 10 мг смеси порошков. Тип капсулы: V Caps Plus, размер 0, белые непрозрачные, Coni Snap; 6 капсул выбрали случайным образом для испытания на распадаемость. Для достижения общей дозы 30 мг PA-824 при введении вводили две капсулы. 20 капсул из числа оставшихся помещали во флакон из ПЭВП объемом 60 см<sup>3</sup>.

**Таблица 31 Заполнение капсул SDD2, дозировка 15 мг**

<b>Название продукта:</b>	PA-824 SDD2 – C3	
<b>Дозировка</b>	15 мг PA-824 на капсулу	
<b>Тип капсулы</b>	V Caps Plus, размер 0, белые непрозрачные, Coni Snap	
<b>Содержимое капсулы</b>	SDD2 PA-824 (PA-824 – Kollidon VA64 – Soluplus 10-63-27, № партии: 2020-159-068) + МСС. 194,8 мг +/- 10 мг смеси порошков вносили в каждую капсулу.	
<b>Композиция состава PA-824 SDD2 – C3</b>		
<b>Материал</b>	<b>Композиция (%)</b>	<b>Масса (мг)</b>
АФИ PA-824	7,7%	15,0
Kollidon VA64	48,5%	94,5
Soluplus	20,8%	40,5
Микрокристаллическая целлюлоза (МСС)	23,0%	44,8
<b>Всего</b>	100,0%	194,8

*Заполнение капсул SDD3, дозировка 15 мг (идентификатор состава PA-824 SDD3-C4)*

Целевой размер серии составлял в общей сложности 51 капсулу (в общей сложности 10,0 г смеси SDD3 + МСС). Для капсул SDD3 -C4 с дозировкой 15 мг PA-824 на капсулу в каждую капсулу помещали 194,8 мг +/- 10 мг смеси порошков. Тип капсулы: V Caps Plus, размер 0, белые непрозрачные, Coni Snap; 6 капсул выбрали случайным образом для испытания на распадаемость. Для достижения общей дозы 30 мг PA-824 при введении вводили две капсулы. 20 капсул из числа оставшихся помещали во флакон из ПЭВП объемом 60 см<sup>3</sup>.

**Таблица 32 Заполнение капсул SDD3, дозировка 15 мг**

<b>Название продукта:</b>	PA-824 SDD3 – C4	
<b>Дозировка</b>	15 мг PA-824 на капсулу	
<b>Тип капсулы</b>	V Caps Plus, размер 0, белые непрозрачные, Coni Snap	
<b>Содержимое капсулы</b>	SDD3 PA-824 (PA-824 – HPMCAS-M (10-90) № партии: 2020-159-070) + MCC. 194,8 мг +/- 10 мг смеси порошков вносили в каждую капсулу.	
<b>Композиция состава PA-824 SDD3 – C4</b>		
<b>Материал</b>	<b>Композиция (%)</b>	<b>Масса (мг)</b>
АФИ PA-824	7,7%	15,0
HPMCAS-M	69,3%	135,0
Микрокристаллическая целлюлоза (MCC)	23,0%	44,8
<b>Всего</b>	100,0%	194,8

**Получение прототипов дисперсий, подвергнутых распылительной сушке**

Получение прототипов SDD PA-824 для испытаний

Ниже в таблице 33 показаны данные по испытаниям прототипов SDD. На фигуре 30 показаны XPRD дифрактограммы для каждого испытания SDD с наложенным графиком для АФИ. Состав SDD для испытания 1 демонстрировал лучшие результаты в скрининговых исследованиях микроиспарения. Эта SDD является по существу аморфной, она характеризовалась некоторой остаточной кристалличностью. Состав SDD для испытания 2 представлял собой вторую по эффективности полимерную матрицу в скрининговом исследовании микроиспарения, однако демонстрировал большую остаточную кристалличность, чем SDD, использованная в испытании 1. Состав SDD для испытания 1 дополнительно подвергли оценке как SDD для испытания 3 с использованием другого растворителя (MeOH) и с пониженным содержанием твердого вещества (5%), однако он демонстрировал остаточную кристалличность. Состав SDD для испытания 4 представлял собой двухполимерную матрицу с Kollidon VA 64 в качестве первичного/стабилизирующего полимера и Soluplus в качестве солюбилизатора, однако он демонстрировал остаточную кристалличность. SDD для испытания 3 и испытания 4 дополнительно подвергли оценке со сниженной загрузкой лекарственным средством как испытание 5 и испытание 6,

соответственно. Как SDD для испытания 5, так и SDD для испытания 6 демонстрировали некоторую остаточную кристалличность, но не столь значительную, как соответствующие материалы для испытаний с более высокой загрузкой лекарственным средством. На фигуре 30 показано наложение РД-дифрактограмм для SDD для испытаний 1-7, на которых остаточные кристаллические пики коррелировали с кристаллическими пиками АФИ. Состав SDD для испытания 7 представлял собой еще один из лучших полимеров из скрининговых исследований микроиспарения, однако со сниженной загрузкой лекарственным средством, и вместо остаточной кристалличности демонстрировал гало, указывающее на сохранение АФИ в аморфном состоянии. Составы матриц SDD для испытаний 5, 6 и 7 выбрали для ФК-исследования. Считается, что каждый из составов SDD для испытаний 1-7 являлся по меньшей мере по существу аморфным и демонстрировал или предположительно демонстрировал преимущества по сравнению с кристаллическими формами.

**Таблица 33 Результаты испытаний 1 - 7 прототипов SDD PA-824**

<b>Испытание прототипа SDD</b>	<b>Композиция состава</b>	<b>Результат РД</b>
SDD - испытание 1	PA-824 – Soluplus – SLS (30-60-10)	Остаточная кристалличность
SDD - испытание 2	PA-824 – Soluplus – полоксамер 407 (30-60-10)	Остаточная кристалличность
SDD - испытание 3	PA-824 – Soluplus – SLS (30-60-10)	Остаточная кристалличность
SDD - испытание 4	PA-824 – Kollidon VA 64 – Soluplus (30-35-35)	Остаточная кристалличность
SDD - испытание 5	PA-824 – Soluplus – SLS (15-75-10)	Остаточная кристалличность
SDD - испытание 6	PA-824 – Kollidon VA 64 - Soluplus (10-63-27)	Остаточная кристалличность
SDD - испытание 7	PA-824 – HPMCAS-M (10-90)	Аморфный

Ниже в таблице 34 показаны код прототипа SDD, композиция и остаточный растворитель (после 24-часовой сушки в вакуумной печи) для составов матриц SDD, выбранных для

заполнения капсул и выполнения ФК-исследования на обезьянах. SDD 1 представляла собой матрицу из скрининговых исследований микроиспарения со сниженной загрузкой лекарственным средством для предотвращения перекристаллизации. SDD 2 представляла собой матрицу с Kollidon VA 64 в качестве первичного/стабилизирующего полимера и Soluplus в качестве солюбилизатора со сниженной загрузкой лекарственным средством для предотвращения перекристаллизации. SDD 3 представляла собой матрицу на основе HSP из моделирования смешиваемости со сниженной загрузкой лекарственным средством для предотвращения перекристаллизации. Вторую серию SDD2 и SDD3 готовили для заполнения капсул размера 0. На фигурах 31-35 показаны результаты РД- и ДСК-анализа для каждого из прототипов SDD. Для SDD1 на ДСК-термограмме наблюдали широкую эндотерму при 109 °С, а при РД-анализе наблюдали некоторые кристаллические пики, что указывало на некоторую остаточную кристалличность. Для SDD2 и SDD3 при ДСК-анализе не наблюдали пика плавления АФИ, а при РД-анализе наблюдали аморфное гало, что указывало на аморфную природу этих прототипов.

**Таблица 34 Результаты анализа прототипов SDD PA-824 для ФК-исследования**

<b>Код прототипа SDD</b>	<b>Композиция состава</b>	<b>Остаточный растворитель MeOH (м.д.)</b>	<b>Tg из ДСК</b>
SDD 1	PA-824 – Soluplus – SLS (15-75-10)	273	-
SDD 2	PA-824 – Kollidon VA 64 – Soluplus (10-63-27)	321	91,5°С
SDD 3	PA-824 – HPMCAS-M (10-90)	253	90,11°С
SDD 2	PA-824 – Kollidon VA 64 – Soluplus (10-63-27)	0	89,25°С
SDD 3	PA-824 – HPMCAS-M (10-90)	0	92,35°С

*Заполнение капсул измельченными таблетками PA-824 для ФК-исследования*

Ниже в таблице 35 показана итоговая средняя масса содержимого и время распадаемости измельченной таблетки PA-824, помещенной в капсулу. Эту серию капсул включили в ФК-исследование на обезьянах в качестве контрольной группы.

**Таблица 35 Результаты исследования измельченных таблеток PA-824**

<b>Название продукта капсулы</b>	<b>Масса содержимого капсулы</b>	<b>Время распадаемости</b>
----------------------------------	----------------------------------	----------------------------

Измельченные таблетки РА-824 в капсуле	Мин.: 119,3 мг Макс.: 121,8 мг Среднее значение: 120,7 мг RSD: 0,5%	3:32 (мин:с)
--	---	--------------

*Заполнение капсул прототипами SDD РА-824 для ФК-исследования*

Ниже в таблице 36 показана итоговая средняя масса содержимого и время распадаемости для каждой серии SDD, помещенной в капсулы. Эти три серии SDD, помещенные в капсулы, включили в ФК-исследование на обезьянах.

**Таблица 36 Подробная информация о содержимом капсул и времени распадаемости**

Название продукта капсулы	Размер капсулы	Дозировка РА- 824 на капсулу	Масса содержимого капсулы	Время распадаемости
РА-824 SDD1 – С2	Размер 0	30 мг	Мин.: 258,8 мг Макс.: 263,3 мг Среднее значение: 260,4 мг RSD: 0,5%	7:50 (мин:с)
РА-824 SDD2 – С3	Размер 00	30 мг	Мин.: 387,4 мг Макс.: 401,8 мг Среднее значение: 389,5 мг RSD: 0,7%	7:14 (мин:с)
РА-824 SDD3 – С4	Размер 00	30 мг	Мин.: 385,4 мг Макс.: 397,0 мг Среднее значение: 388,1 мг RSD: 0,54%	6:55 (мин:с)
РА-824 SDD2 – С3	Размер 0	15 мг	Мин.: 192,2 мг Макс.: 198,2 мг Среднее значение: 194,6 мг RSD: 0,74%	6:43 (мин:с)
РА-824 SDD3 – С4	Размер 0	15 мг	Мин.: 190,9 мг Макс.: 196,9 мг Среднее значение: 194,2 мг RSD: 0,55%	5:24 (мин:с)

Таким образом, добавление поверхностно-активного вещества к полимерной матрице с Soluplus демонстрировало более высокую концентрацию АФИ, чем для образцов, содержащих только Soluplus. Однако при получении этих двух лучших матриц как SSD для испытания 1 и SSD для испытания 2 наблюдали остаточную кристалличность. Снижение загрузки лекарственным средством при испытаниях SDD уменьшало количество остаточной кристалличности для тех же составов. Показано, что SDD для испытания 7 с HPMCAS-M являлась аморфной. Остаточная кристалличность, наблюдаемая в составах SDD, вероятно, снижала их биодоступность по мере перекристаллизации АФИ.

#### **Пример 4**

**Фармакокинетическое исследование претоманида (РА-824) после однократного перорального приема четырех различных капсульных составов у не наивных яванских макаков.**

##### *Цель*

Цель данного исследования заключалась в оценке и сравнении фармакокинетических свойств четырех различных капсульных составов претоманида (РА-824), образованных в примере 3, у не наивных яванских макаков после перорального введения четырем самцам не наивных яванских макаков с использованием перекрестной схемы.

Фармакокинетику РА-824 оценивали после перорального введения четырех различных капсульных составов четырем самцам яванских макаков. Между введением составов имел место семидневный период вымывания.

Состав "измельченная таблетка РА-824 в капсуле" (С1) и состав "SDD1 РА-824 в капсуле" (С2), состоящие из 30 мг РА-824 на капсулу, вводили самцам обезьян перорально в однократной дозе 30 мг РА-824 на обезьяну. Состав "SDD2 РА-824 в капсуле" (С3) и состав "SDD3 РА-824 в капсуле" (С4), состоящие из 15 мг РА-824 на капсулу, вводили самцам обезьян перорально в однократной дозе 30 мг РА-824 на обезьяну. Дополнительную информацию об этих капсулах можно найти в предыдущих примерах. Капсулы вводили обезьянам натощак с 5 мл/кг воды. Между приемом доз имел место 7-дневный период вымывания.

Образцы крови собирали из головной вены в пробирки с К<sub>3</sub>ЭДТА для переработки в плазму и оценки концентрации лекарственного средства в следующие моменты времени: перед

введением дозы и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения РА-824. Концентрации РА-824 в плазме определяли с использованием ЖХ-МС/МС с пределом количественного определения (НПКО) 1,00 нг/мл. Фармакокинетические параметры определяли с помощью некомпартментного анализа с использованием WinNonlin 8.0.

### **Результаты и обсуждение**

В случае измельченной таблетки РА-824 в капсуле (С1) и SDD1 РА-824 в капсуле (С2) обезьянам вводили 1 капсулу/обезьяну (30 мг/обезьяну). Для SDD2 РА-824 в капсуле (С3) и SDD3 РА-824 в капсуле (С4) обезьянам вводили 2 капсулы/обезьяну (30 мг/обезьяну). Параметры ФК рассчитывали на основании номинального уровня дозы 30 мг/обезьяну. После перорального введения РА-824 самцам обезьян в капсульных составах "измельченная таблетка РА-824 в капсуле" (С1), "SDD1 РА-824 в капсуле" (С2), "SDD2 РА-824 в капсуле" (С3) и "SDD3 РА-824 в капсуле" (С4) ППК<sub>0-t</sub> РА-824 составляла 9739, 11461, 11295 и 13425 ч\*нг/мл, соответственно, соответствующие ППК<sub>0-t</sub> составляли 9892, 11675, 11448 и 13661 ч\*нг/мл. С<sub>макс</sub> в капсульных составах "измельченная таблетка РА-824 в капсуле" (С1), "SDD1 РА-824 в капсуле" (С2), "SDD2 РА-824 в капсуле" (С3) и "SDD3 РА-824 в капсуле" (С4) у самцов обезьян составляли 1063, 1118, 1225 и 1618 нг/мл, соответственно, через 3,25, 4,50, 3,00 и 3,00 ч, причем периоды полувыведения составляли 3,53, 3,70, 3,72 и 3,55 ч, соответственно.

Отдельные концентрации РА-824 в плазме после перорального введения приведены в таблице 37 (измельченная таблетка РА-824 в капсуле (С1)), таблице 38 (SDD1 РА-824 в капсуле (С2)), таблице 39 (SDD2 РА-824 в капсуле (С3)) и таблице 40 (SDD3 РА-824 в капсуле (С4)). Соответствующие кривые зависимости концентрации РА-824 в плазме от времени после перорального введения показаны на фигуре 37 (измельченная таблетка РА-824 в капсуле (С1)), фигуре 38 (SDD1 РА-824 в капсуле (С2)), фигуре 39 (SDD2 РА-824 в капсуле (С3)) и фигуре 40 (SDD3 РА-824 в капсуле (С4)). Фармакокинетические параметры для отдельных животных после перорального введения РА-824 приведены в таблице 41 (измельченная таблетка РА-824 в капсуле (С1)), таблице 42 (SDD1 РА-824 в капсуле (С2)), таблице 43 (SDD2 РА-824 в капсуле (С3)), таблице 44 (SDD3 РА-824 в капсуле (С4)). Средние ФК-параметры ± СО и соответствующие кривые зависимости концентрации в плазме от времени приведены в таблице 45.

**Таблица 37: Индивидуальная и средняя концентрация РА-824 в плазме после перорального введения состава "измельченная таблетка в капсуле" (С1) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян**

Претоманид (РА-824) п/о 30 мг/обезьяну_измельченная таблетка в капсуле (С1)							
Время (ч)	Рассчитанная концентрация (нг/мл)						
	Обезьяна №10	Обезьяна №11	Обезьяна №12	Обезьяна №13	Среднее значение	СО	CV %
До введения дозы	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	Н/п	Н/п	Н/п
0,25	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	Н/п	Н/п	Н/п
0,5	14,9	6,61	НПКО	24,2	11,4	10,5	91,6
1	586	236	38,9	923	446	3905	87,5
2	1080	1380	356	909	931	430	46,2
4	1010	1180	799	662	913	229	25,0
8	339	553	869	257	505	273	54,1
24	7,98	27,8	63,0	9,56	27,1	25,6	94,4

НПКО - ниже предела количественного определения (1,00 нг/мл), для расчета среднего значения использовали ноль;  
н/п – неприменимо

**Таблица 38: Индивидуальная и средняя концентрация РА-824 в плазме после перорального введения SDD1 в капсуле (С2) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян**

Претоманид (РА-824) п/о 30 мг/обезьяну_SDD1 в капсуле (С2)							
Время (ч)	Рассчитанная концентрация (нг/мл)						
	Обезьяна №10	Обезьяна №11	Обезьяна №12	Обезьяна №13	Среднее значение	СО	CV %
До введения дозы	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	Н/п	Н/п	Н/п
0,25	НПКО	НПКО	2,68	НПКО	0,67	Н/п	Н/п
0,5	6,06	2,36	6,60	НПКО	3,76	3,13	83,4
1	166	579	35,0	1,77	195	265	136
2	782	919	252	32,1	496	422	85,1

4	705	1260	1270	1140	1094	26 6	24,3
8	351	654	1290	499	699	41 3	59,2
24	9,29	53,9	67,3	20,6	37,8	27, 3	72,3

НПКО - ниже предела количественного определения (1,00 нг/мл), для расчета среднего значения использовали ноль.

Н/п – неприменимо

**Таблица 39: Индивидуальная и средняя концентрация РА-824 в плазме после перорального введения SDD2 в капсуле (С3) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян**

Претоманид (РА-824) п/о 30 мг/обезьяну_SDD2 в капсулах (С3)							
Время (ч)	Рассчитанная концентрация (нг/мл)						
	Обезьяна №10	Обезьяна №11	Обезьяна №12	Обезьяна №13	Среднее значение	СО	CV %
До введения дозы	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	Н/п	Н/п	Н/п
0,25	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	Н/п	Н/п	Н/п
0,5	3,36	8,56	НПКО	НПКО	2,98	Н/п	Н/п
1	202	328	4,57	84,0	155	14 1	91,3
2	511	864	91,7	1120	647	44 6	69,0
4	469	1800	1470	948	1172	58 5	49,9
8	290	903	975	415	646	34 4	53,2
24	15,6	32,2	47,5	19,1	28,6	14, 5	50,6

НПКО - ниже предела количественного определения (1,00 нг/мл), для расчета среднего значения использовали ноль;

Н/п – неприменимо

**Таблица 40: Индивидуальная и средняя концентрация РА-824 в плазме после перорального введения SDD3 в капсуле (С4) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян**

Претоманид (РА-824) п/о 30 мг/обезьяну_SDD3 в капсуле (С4)	
	Рассчитанная концентрация (нг/мл)

Время (ч)	Обезьяна №10	Обезьяна №11	Обезьяна №12	Обезьяна №13	Среднее значение	CO	CV %
До введения дозы	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	Н/п	Н/п	Н/п
0,25	НПКО	НПКО	1,44	НПКО	0,36	Н/п	Н/п
0,5	НПКО	176	7,65	12,0	48,9	84,9	174
1	262	1730	302	233	632	733	116
2	1560	1800	1540	500	1350	579	42,9
4	1270	1710	1840	1270	1523	296	19,5
8	384	858	701	464	602	217	36,1
24	7,44	98,5	30,2	14,3	37,6	41,7	111

НПКО - ниже предела количественного определения (1,00 нг/мл), для расчета среднего значения использовали ноль

Н/п – неприменимо

**Таблица 41: Некомпаратментные фармакокинетические параметры РА-824 после перорального введения измельченной таблетки в капсуле (С1) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян**

Параметры	Обезьяна №10	Обезьяна №11	Обезьяна №12	Обезьяна №13	Среднее значение	CO
Фактическая доза (мг/кг)	8,11	7,14	6,98	6,98	7,30	0,54
T <sub>1/2</sub> (ч)	2,89	3,70	4,23	3,30	3,53	0,57
T <sub>макс</sub> (ч)	2,00	2,00	8,00	1,00	3,25	3,20
C <sub>макс</sub> (нг/мл)	1080	1380	869	923	1063	230
C <sub>посл</sub> (нг/мл)	7,98	27,8	63,0	9,56	27,1	25,6
ППК <sub>посл</sub> (ч*нг/мл)	8551	11543	12164	6700	9739	2568
ППК <sub>0-∞</sub> (ч*нг/мл)	8584	11691	12548	6746	9892	2702
ППК <sub>Ext</sub> (%)	0,388	1,27	3,06	0,674	1,35	1,20
CL/F (мл/мин/кг)	15,7	10,2	9,27	17,2	13,1	4,0
MRT <sub>0-∞</sub> (ч)	5,29	6,19	8,28	5,20	6,24	1,43

ППК <sub>0-∞</sub> /D (ч*кг*нг/мл/мг)	1058	1637	1798	966	1365	414
T <sub>посл</sub> (ч)	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	0,0

**Таблица 42: Некомпаратментные фармакокинетические параметры РА-824 после перорального введения SDD1 в капсуле (С2) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян**

Параметры	Обезьяна №10	Обезьяна №11	Обезьяна №12	Обезьяна №13	Среднее значение	СО
Фактическая доза (мг/кг)	7,89	7,14	6,82	6,98	7,21	0,48
T <sub>1/2</sub> (ч)	3,16	4,41	3,76	3,46	3,70	0,54
T <sub>макс</sub> (ч)	2,00	4,00	8,00	4,00	4,50	2,52
C <sub>макс</sub> (нг/мл)	782	1260	1290	1140	1118	233
C <sub>посл</sub> (нг/мл)	9,29	53,9	67,3	20,6	37,8	27,3
ППК <sub>посл</sub> (ч*нг/мл)	7000	12565	17656	8625	11461	4745
ППК <sub>0-∞</sub> (ч*нг/мл)	7042	12908	18020	8728	11675	4897
ППК <sub>Ехтг</sub> (%)	0,601	2,66	2,02	1,18	1,62	0,91
CL/F (мл/мин/кг)	18,7	9,22	6,31	13,3	11,9	5,4
MRT <sub>0-∞</sub> (ч)	5,96	7,08	7,93	6,95	6,98	0,80
ППК <sub>0-∞</sub> /D (ч*кг*нг/мл/мг)	893	1808	2642	1250	1648	762
T <sub>посл</sub> (ч)	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	0,0

**Таблица 43: Некомпаратментные фармакокинетические параметры РА-824 после перорального введения SDD2 в капсуле (С3) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян**

Параметры	Обезьяна №10	Обезьяна №11	Обезьяна №12	Обезьяна №13	Среднее значение	СО
Фактическая доза (мг/кг)	7,89	7,50	6,82	6,98	7,30	0,49
T <sub>1/2</sub> (ч)	3,99	3,41	3,93	3,57	3,72	0,28
T <sub>макс</sub> (ч)	2,00	4,00	4,00	2,00	3,00	1,15
C <sub>макс</sub> (нг/мл)	511	1800	1470	1120	1225	551
C <sub>посл</sub> (нг/мл)	15,6	32,2	47,5	19,1	28,6	14,5
ППК <sub>посл</sub> (ч*нг/мл)	5351	16234	14682	8911	11295	5062
ППК <sub>0-∞</sub> (ч*нг/мл)	5441	16392	14951	9009	11448	5123
ППК <sub>Ехтг</sub> (%)	1,65	0,967	1,80	1,09	1,38	0,41
CL/F (мл/мин/кг)	24,2	7,63	7,60	12,9	13,1	7,8
MRT <sub>0-∞</sub> (ч)	6,65	6,55	7,56	6,06	6,70	0,63

ППК <sub>0-∞</sub> /D (ч*кг*нг/мл/мг)	690	2186	2192	1291	1590	734
T <sub>посл</sub> (ч)	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	0,0

**Таблица 44: Некомпаратментные фармакокинетические параметры РА-824 после перорального введения SDD3 в капсуле (С4) в дозе 30 мг/обезьяну самцам обезьян**

Параметры	Обезьяна №10	Обезьяна №11	Обезьяна №12	Обезьяна №13	Среднее значение	СО
Фактическая доза (мг/кг)	7,89	7,50	6,82	6,98	7,30	0,49
T <sub>1/2</sub> (ч)	2,73	4,93	3,42	3,12	3,55	0,96
T <sub>макс</sub> (ч)	2,00	2,00	4,00	4,00	3,00	1,15
C <sub>макс</sub> (нг/мл)	1560	1800	1840	1270	1618	263
C <sub>посл</sub> (нг/мл)	7,44	98,5	30,2	14,3	37,6	41,7
ППК <sub>посл</sub> (ч*нг/мл)	10312	18584	15311	9495	13425	4294
ППК <sub>0-∞</sub> (ч*нг/мл)	10341	19284	15460	9559	13661	4572
ППК <sub>Emr</sub> (%)	0,283	3,63	0,963	0,673	1,39	1,52
CL/F (мл/мин/кг)	12,7	6,48	7,35	12,2	9,68	3,22
MRT <sub>0-∞</sub> (ч)	5,14	7,08	6,02	6,13	6,09	0,80
ППК <sub>0-∞</sub> /D (ч*кг*нг/мл/мг)	1311	2571	2267	1370	1880	636
T <sub>посл</sub> (ч)	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0	0,0

На фигуре 36 также представлены результаты этого эксперимента.

Таким образом, после перорального введения РА-824 в четырех различных капсульных составах, конкретно, "измельченная таблетка РА-824 в капсуле" (С1), "SDD1 РА-824 в капсуле" (С2), "SDD2 РА-824 в капсуле" (С3) и "SDD3 РА-824" в капсуле (С4), четырем самцам не наивных яванских макаков с использованием перекрестной схемы ППК<sub>0-t</sub> РА-824 составляла 9739, 11461, 11295 и 13425 ч\*нг/мл, соответственно. T<sub>макс</sub> составляло 3,25, 4,50, 3,00 и 3,00 ч для капсул РА-824, содержащих составы "измельченная таблетка РА-824 в капсуле" (С1), "SDD1 РА-824 в капсуле" (С2), "SDD2 РА-824 в капсуле" (С3) и "SDD3 РА-824 в капсуле" (С4), соответственно. Четыре различных капсульных состава характеризовались сходными периодами полувыведения РА-824, находившимися в диапазоне от 3,53 до 3,72 ч после перорального введения 4 видов капсульных составов самцам обезьян.

**Таблица 45 Средние ( $\pm$  CO) некомпартментные фармакокинетические параметры PA-824 у самцов обезьян (n=4) после перорального введения**

Идентификатор состава	Измельченная таблетка PA-824 в капсуле (C1)	SDD1 PA-824 в капсуле (C2)	SDD2 PA-824 в капсуле (C3)	SDD3 PA-824 в капсуле (C4)
Доза (мг/обезьяну)	30	30	30	30
T <sub>макс</sub> (ч)	3,25 $\pm$ 3,20	4,50 $\pm$ 2,52	3,00 $\pm$ 1,15	3,00 $\pm$ 1,15
C <sub>макс</sub> (нг/мл)	1063 $\pm$ 230	1118 $\pm$ 233	1225 $\pm$ 551	1618 $\pm$ 263
T <sub>посл</sub> (ч)	24	24	24	24
ППК <sub>0-t</sub> (ч*нг/мл)	9739 $\pm$ 2568	11461 $\pm$ 4745	11295 $\pm$ 5062	13425 $\pm$ 4294
ППК <sub>0-∞</sub> (ч*нг/мл)	9892 $\pm$ 2702	11675 $\pm$ 4897	11448 $\pm$ 5123	13661 $\pm$ 4572
ППК% <sub>ext</sub> (%)	1,35 $\pm$ 1,20	1,62 $\pm$ 0,91	1,38 $\pm$ 0,41	1,39 $\pm$ 1,52
T <sub>1/2</sub> (ч)	3,53 $\pm$ 0,57	3,70 $\pm$ 0,54	3,72 $\pm$ 0,28	3,55 $\pm$ 0,96
MRT <sub>0-∞</sub> (hr)	6,24 $\pm$ 1,43	6,98 $\pm$ 0,80	6,70 $\pm$ 0,63	6,09 $\pm$ 0,80
CL/F (мл/мин/кг)	13,1 $\pm$ 4,0	11,9 $\pm$ 5,4	13,1 $\pm$ 7,8	9,68 $\pm$ 3,22

#### Способы

##### Материалы для капсул

Измельченная таблетка PA-824 в капсуле (C1), SDD1 PA-824 в капсуле (C2), SDD2 PA-824 в капсуле (C3) и SDD3 PA-824 в капсуле (C4).

##### Материалы для стандарта

Использовали порошок лекарственного вещества PA-824.

##### Животные

Прижизненную часть этого исследования выполнили в Suzhou Xishan Zhongke Laboratories. В данном исследовании использовали в общей сложности четыре самца яванских макаков (масса тела: 3,7-4,4 кг). Масса тела отдельных животных и даты введения приведены в таблице 46. Корм предоставляли на протяжении всей прижизненной части исследования, за исключением ночного голодания перед введением дозы и в течение 4 часов после введения дозы. Питьевая вода была доступна ежедневно всем животным вволю.

##### Дизайн исследования

Данное исследование характеризовалось перекрестным дизайном. Все четыре животных получали PA-824 в четырех различных капсулах в дозе 30 мг/обезьяну.

**Таблица 46:            Подробная информация о дизайне ФК-исследования**

Состав	Идентификатор животного	Масса тела (кг)	Дозировка
<b>Измельченная таблетка РА-824 в капсуле (30 мг/капсула) (С1)</b>	Обезьяна 10	3,7	1 капсула
	Обезьяна 11	4,2	1 капсула
	Обезьяна 12	4,3	1 капсула
	Обезьяна 13	4,3	1 капсула
<b>SDD1 РА-824 в капсуле (30 мг/капсула) (С2)</b>	Обезьяна 10	3,8	1 капсула
	Обезьяна 11	4,2	1 капсула
	Обезьяна 12	4,4	1 капсула
	Обезьяна 13	4,3	1 капсула
<b>SDD2 РА-824 в капсуле (15 мг/капсула) (С3)</b>	Обезьяна 10	3,8	2 капсулы
	Обезьяна 11	4,0	2 капсулы
	Обезьяна 12	4,4	2 капсулы
	Обезьяна 13	4,3	2 капсулы
<b>SDD3 РА-824 в капсуле (15 мг/капсула) (С4)</b>	Обезьяна 10	3,8	2 капсулы
	Обезьяна 11	4,0	2 капсулы
	Обезьяна 12	4,4	2 капсулы
	Обезьяна 13	4,3	2 капсулы

Каждой обезьяне перорально вводили одну капсулу или две капсулы РА-824 в соответствии с таблицей 46. Капсулы вводили обезьянам натошак с 5 мл/кг воды. Между дозами имел место 7-дневный период вымывания.

#### *Отбор образцов*

Образцы крови (приблизительно 1 мл) собирали из головной вены в пробирки с К<sub>3</sub>ЭДТА до введения дозы и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения РА-824. Образцы крови помещали на лед и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут при температуре 4 °С в течение 30 минут после сбора, затем образцы плазмы переносили в пробирку и хранили при температуре -80 °С до анализа с помощью ЖХ-МС/МС.

#### **Анализ**

##### *Подготовка образца*

50-мкл аликвоту образца плазмы смешивали с 200 мкл метанола/ацетонитрила (1:1, об./об.), содержащего внутренний стандарт (терфенадин: 5 нг/мл). Образец перемешивали на вихревом смесителе и центрифугировали в течение 15 минут, затем переносили 50 мкл надосадочной жидкости и 5-кратно разбавляли смесью метанол/вода (1:1, об./об., с 0,1% FA) для ЖХ-МС/МС-анализа.

### *ЖХ-МС/МС-анализ*

Все разделения выполняли на колонке Kinetex 2,6 мкм C18 100A (50 мм \* 3,00 мм) при 40 °С со скоростью потока 0,5 мл/мин. В качестве подвижной фазы А использовали 0,05% муравьиную кислоту с 5 мМ ацетата аммония в воде, а в качестве подвижной фазы В использовали 0,1% муравьиную кислоту в ацетонитриле. При хроматографии использовали линейный градиент, поддерживая 5% подвижной фазы В в течение 0,4 минуты, от 5 до 95% подвижной фазы В в течение 1,6 минуты, с последующей промывкой 95% подвижной фазой В в течение 0,4 минуты, падением до 5% подвижной фазы В в течение 0,01 минуты и повторным уравниванием в течение 0,59 минуты. Общая продолжительность цикла составляла 3 минуты. Объем инъекции составлял 2 мкл.

Масс-спектрометр (АФИ-6500, Applied Biosystems/MDS SCIEX Instruments, Фостер-Сити, штат Калифорния, США) работал в режиме мониторинга множественных реакций положительных ионов (MRM). Массовый переход составил 360,23/175,10 для РА-824 и 472,40/436,40 для терфенадина (IS). Время удерживания РА-824 и терфенадина (IS) составило 1,98 мин и 1,92 мин, соответственно.

### *Анализ данных.*

Стандартные образцы и образцы для контроля качества (КК) готовили в холостой плазме обезьяны. Диапазоны стандартных кривых составляли 1,00-2000 нг/мл с нижним пределом количественного определения (НПКО) 1,00 нг/мл (использовали три образца для КК с концентрациями 2, 500, 1600 нг/мл с контролем качества разбавления 8000 нг/мл). Для серии с более чем 10 образцами включили два набора стандартной кривой и КК. Если серия содержала 10 или менее образцов, включали только одну стандартную кривую и два набора КК. Для каждой аналитической серии более 75% рассчитанных значений стандартной кривой отклонялись от номинальных концентраций не более чем на 20% с использованием взвешенной линейной регрессии  $1/x^2$  на основе отношения площадей пиков анализируемого соединения и внутреннего стандарта, более двух третей значений КК находились в пределах 20% от номинальных концентраций, и 50% значений КК в одной концентрации должны были находиться в пределах 20% от номинальной концентрации. При получении значения концентрации в плазме ниже нижнего предела количественного определения 1,00 нг/мл для расчетов среднего значения использовали ноль.

### *Фармакокинетический анализ*

Фармакокинетические параметры РА-824 определяли с помощью некомпартментного анализа с использованием WinNonlin версии 8.0 (Pharsight, Маунтин-Вью, штат Калифорния, США). Площадь под кривой с момента введения дозы до последней измеряемой концентрации,  $ППК_{0-t}$ , рассчитывали по линейному правилу трапеций. Площадь под кривой «концентрация-время», экстраполированную до бесконечности,  $ППК_{0-\infty}$ , рассчитывали следующим образом:

$$ППК_{0-\infty} = ППК_{0-t} + C_{\text{послед}}/k$$

Где  $C_{\text{послед}}$  - последняя измеряемая концентрация, а  $k$  - константа скорости первого порядка, ассоциированная с конечной фазой выведения, рассчитанная посредством линейной регрессии логарифмической концентрации в зависимости от времени.

$$ППК_{\%ext} = C_{\text{послед}}/k / ППК_{0-\infty} * 100\%$$

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) конечной фазы выведения оценивали по следующему уравнению:

$$T_{1/2} = 0,693/k$$

Дополнительные параметры рассчитывали следующим образом:

$$CL/F = \text{доза} / ППК_{0-\infty}$$

Где  $CL$  представляет собой клиренс РА-824 в л/ч/кг, доза представляет собой введенную дозу в мг/кг.

Среднее время удержания (MRT) рассчитывали следующим образом:

$$MRT_{0-\infty} = ППКМ_{0-\infty} / ППК_{0-\infty}$$

Где площадь под кривой статического момента, экстраполированную до бесконечности ( $ППКМ_{0-\infty}$ ), вычисляли следующим образом:

$$ППКМ_{0-\infty} = ППКМ_{\text{послед}} + t_{\text{послед}} * C_{\text{послед}}/k + C_{\text{послед}}/k^2$$

Для всех фармакокинетических расчетов использовали номинальное время, поскольку значимая задержка на сбор образцов отсутствовала.

### Пример 5

#### УСИЛЕНИЕ РАСТВОРЕНИЯ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ.

##### *Ингибирование кристаллизации РА-824 в присутствии НРМСАС*

Время индукции кристаллизации определяли в присутствии НРМСАС трех категорий: LF, MF и HF, в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS), pH 6,5. Исследуемая концентрация лекарственного средства составляла 80 мкг/мл, а концентрация полимера -

100 мкг/мл и 10 мкг/мл. На основании результатов выбранную категорию HPMCAS дополнительно тестировали на предмет ингибирования кристаллизации в PBS, pH 6,5, в искусственном кишечном соке натошак (FaSSIF V1) и с концентрацией полимера 1 мг/мл. Характер кристаллизации на двух этапах растворения наблюдали с помощью PLM-изображений и путем регистрации картины SEM и ПРД.

*Получение ASD PA-824 для исследования растворения*

ASD PA-824 получали посредством испарения растворителя с использованием роторного испарителя. Используемый растворитель представлял собой 1:1 дихлорметан:метанол с загрузкой лекарственным средством 10-25% и с различными полимерными композициями, описанными ниже, при общем содержании твердого вещества 10% масс./об. Используемые полимеры включали HPMCAS-HF (далее PH), HPMCAS-HF с HPMCAS-MF (далее PMH) для сравнения с примером 3. Кроме того, анализировали соли HPMCAS-HF, добавляя основания для образования солей полимера. Исследуемыми факторами являлись тип полимера, загрузка лекарственным средством, добавки (поверхностно-активные вещества) и соли полимеров. Некоторые примеры составов представлены в таблицах 47 и 48. Дополнительные исследуемые составы, представленные на фигурах, были основаны на этих составах с учетом изменения указанных факторов, например, загрузки лекарственным средством, но не ограничиваясь ею, и комбинирования добавок с солями полимеров.

**Таблица 47: Типичные составы ASD PA-824 с полимерами HPMCAS при 10% загрузке лекарственным средством с добавками**

Идентификатор образца	PA-824 (мг)	HPMCAS-LF (мг)	HPMCAS-MF (мг)	HPMCAS-HF (мг)	SLS (мг)	TPGS (мг)	Триэтиламин (мг)
PH-10	200			1800			
PM-10	200		1800				
PMH-10	200		900	900			
PLH-10	200	900	900				
PHS-10	200			1780	20		
PHTP-10 (HF-	200			1780		20	

TPGS)						
PHTE-10	200			1664		133 (молярное отношение полимера 1:1)

**Таблица 48: Типичные составы ASD PA-824 с солями НРМСАС-НФ при 20% загрузке лекарственным средством**

Идентификатор образца	pKa основания	Молекулярная масса (г/моль) основания	РА-824 (мг)	НРМСАС-НФ (мг)	Основание (мг)
Только НФ (НФ-20)	-	-	400	1600,0	-
НФ-триэтиламин	10,67	101,19	400	1481,3	118,7
НФ-ДМЭА (диметиламиноэтанол)	9,32	89,14	400	1494,5	105,5
НФ-МДЭА (N-метилдиэтанолламин)	8,54	119,16	400	1462,0	138,0
НФ-триэтанолламин	7,73	149,18	400	1430,9	169,1
НФ-Tris	8,1	121,14	400	1459,9	140,1
НФ-меглумин	9,58	195,21	400	1385,7	214,3
НФ-аммедиол	8,8	105,14	400	1477,0	123,0

Профили растворения этих ASD определяли в двух различных условиях при концентрации РА-824 200 мкг/мл (или 10 мг/50 мл): одноэтапный анализ в 50 мл PBS, pH 6,5, в течение 1 часа или двухэтапный эксперимент со сдвигом pH с растворением в 45 мл соляной кислоты (HCl), pH 1,6, в течение 1 часа с последующим доведением pH до 6,5 путем добавления 5 мл концентрированного буфера. Использовали аппарат для растворения II согласно фармакопее США при 150 об/мин и 37 °C. Растворение лекарственного средства измеряли *in situ* с использованием волоконно-оптической УФ-спектроскопии.

Кроме того, растворение определяли в биологически адекватных средах: одноэтапный анализ в FaSSIF V1 и двухэтапный эксперимент со сдвигом pH с использованием FaSSGF в течение 1 часа с последующим доведением pH до FaSSIF V1.

#### Результаты и обсуждение

Как показано на фигуре 41, эффект кристаллизации для категорий НРМСАС составлял  $LF < MF \ll HF$ , причем категория HF демонстрировала значительно большее ингибирование кристаллизации РА-824 при концентрации полимера 100 мкг/мл. При концентрации полимера 10 мкг/мл НРМСАС-HF время индукции РА-824 составляло приблизительно 77,5 минут в PBS, pH 6,5.

При концентрации лекарственного средства 160 мкг/мл время индукции было значительно выше в присутствии концентрации НРМСАС-HF 1 мг/мл (таблица 49). Фигура 42 с PLM-изображениями подтверждала аморфную природу РА-824 в присутствии НРМСАС различных категорий при 10% загрузке лекарственным средством в HCl, pH 1,6, через 1 час, а кристаллизация наблюдалась через 1 час при pH 6,5. На фигуре 43 показана XPRD дифрактограмма РА-824, подтверждающая аморфную природу через 1 час при pH 1,6 в присутствии всех протестированных категорий полимера НРМСАС.

**Таблица 49** Время индукции кристаллизации 160 мкг/мл РА-824 в присутствии 1 мг/мл НРМСАС-HF

Среда	Время индукции (мин)
PBS, pH 6,5	1,39 ± 0,18
FaSSIF V1	0,89 ± 0,26
PBS, pH 6,5 + HF (1 мг/мл)	43,75 ± 1,34
FaSSIF V1 + HF (1 мг/мл)	77,6 ± 13,6

На основании результатов (таблица 49 и фигуры 42 и 43) сделали вывод, что РА-824 характеризовался относительно высокой растворимостью в аморфном состоянии, составляющей приблизительно 160 мкг/мл в PBS и приблизительно 300 мкг/мл в FaSSIF V1. РА-824 характеризовался высокой склонностью к кристаллизации в водных средах, но НРМСАС-HF предотвращал кристаллизацию.

Профили растворения исследуемых составов представлены на фигуре 44-47 для различных категорий полимеров НРМСАС и значений загрузки лекарственным средством. Профили растворения исследуемых составов представлены на фигуре 48-51 для полимера НРМСАС-HF с различными добавками (поверхностно-активными веществами) и значениями

загрузки лекарственным средством.

На основании результатов анализа загрузки лекарственным средством и категорий полимера показано, что НРМСАС-НФ играет важную роль в ингибировании кристаллизации РА-824 во время растворения. Комбинированные полимеры могли поддерживать хорошее высвобождение лекарственного средства при низкой (10%), но не при высокой загрузке лекарственным средством (20%). На основании результатов воздействия добавок (поверхностно-активных веществ) сделали вывод, что ТPGS можно использовать для улучшения высвобождения лекарственного средства.

На фигурах 52-54 показаны профили растворения НРМСАС-НФ в виде солей и с добавками. Обнаружили, что наиболее перспективными солями для улучшения высвобождения лекарственного средства являются НФ-меглумин, НФ-ДМЭА и НФ-Tris; кроме того, обнаружили, что перспективной солью при использовании добавок является НР-TPGS. В целом, наиболее перспективные соли при 20% загрузке лекарственным средством приводили к усилению высвобождения лекарственного средства по сравнению с 25% загрузкой лекарственным средством; значимые различия в высвобождении РА-824 из НФ-TPGS при 20 и 25% загрузке лекарственным средством отсутствовали. Объединение перспективных солей НФ с ТPGS (НФ-соль-TPGS) при 25% загрузке лекарственным средством не давало преимущества, поскольку оно замедляло высвобождение лекарственного средства по сравнению с отдельно взятыми солью НФ или НФ-TPGS.

На этапе подачи растворение РА-824 из этих ASD может меняться из-за воздействия пищи. Таким образом, растворение также проанализировали в искусственной питательной среде (FeSSIF). рН искусственных питательных жидкостей составлял приблизительно 5,0-5,8, что ниже порога рН растворения полимера 6,8, указанного производителем НРМСАС-НФ. рКа НРМСАС-НФ составляет приблизительно 5,15, и полимер начинал набухать и образовывать коллоидный раствор при рН приблизительно 5,7. С использованием соли полимера можно было индуцировать более основное микроокружение и обеспечивать усиленное высвобождение полимера и лекарственного средства. Кроме того, растворение

лекарственного средства можно улучшить за счет повышения растворимости лекарственного средства в искусственной питательной среде. На фигуре 55 показаны профили высвобождения PA-824 из перспективных солей HF и HF-TPGS в среде FeSSIF, pH 5,8. При 20% загрузке лекарственным средством из HF-Tris высвобождалось приблизительно 90% PA-824 за 1 час по сравнению с приблизительно 80% высвобождением из образца, содержавшего только HF. При 25% загрузке лекарственным средством высвобождение лекарственного средства из HF-Tris значительно снижалось до приблизительно 40% через 1 час по сравнению с приблизительно 50% для образца, содержавшего только HF. При использовании HF-TPGS при 25% загрузке лекарственным средством наблюдали приблизительно 90% высвобождение PA-824. Профили растворения эталонных 200 мг таблеток PA-824 (фигура 56) демонстрировали приблизительно 20% в FaSSIF через 1 час и приблизительно 50% в FeSSIF, что подтверждало значительное улучшение высвобождения при использовании всех исследованных составов, и особенно перспективных солей HF и HF-TPGS.

На основании этих результатов сделали вывод, что соль HPMCAS-HF усиливала высвобождение лекарственного средства. ASD PA-824 с солями HF при 20% загрузке лекарственным средством усиливала высвобождение лекарственного средства. Высвобождение лекарственного средства значительно снижалось при более высокой (25%) загрузке лекарственным средством. PA-824 характеризовался довольно высокой растворимостью в аморфном состоянии, особенно в присутствии поверхностно-активного вещества или SIF.

Эксперименты выполняли с использованием ASD PA-824 при 20% лекарственной нагрузке с использованием только HF, HF-Tris и HF-TPGS. В этих экспериментах HF представлял собой контрольный образец, соль HF-Tris использовали, поскольку она представляла собой меньший противоион по сравнению с другими перспективными солями HF, а HF-TPGS использовали, поскольку состав данной добавки усиливал высвобождение лекарственного средства в большей степени, чем HF-SLS.

## Пример 6

### Получение состава ASD PA-824 в капсулах и таблетках

Приготовление и характеристика составов таблеток ASD, подвергнутых распылительной сушке

Отдельные ASD из примера 5 получили в виде составов для капсул и таблеток. Проверили обработку ASD с использованием распылительной сушки и ротационного испарения. В целом образцы, подвергнутые распылительной сушке, характеризовались меньшим размером, что могло обеспечивать ускоренное высвобождение по сравнению с образцом, подвергнутым ротационному испарению. Однако порошки, подвергнутые распылительной сушке, были более чувствительны к влаге и могли характеризоваться плохой текучестью. Составы ASD для таблеток и капсул получали путем распылительной сушки и ротационного испарения и сравнивали их растворение с составом в виде порошка. Композиция препарата представляла собой 150 мг порошка ASD при 20% загрузке лекарственным средством, эквивалентные 30 мг PA-824, 30 мг карбоксиметилкрахмала натрия (SSG), 30 мг кроскармеллозы натрия и 90 мг микрокристаллической целлюлозы (MCC), при общей целевой массе содержимого 300 мг. Капсулы HPMC размера 0 заполняли составом, эквивалентным 30 мг PA-824. Таблетки с целевой массой 300 мг прессовали с использованием круглого инструмента диаметром 0,4375 дюйма (11 мм) и толщиной 4,3-4,5 мм. Для улучшения растворения капсул пытались добавлять смазывающие вещества - стеарат магния и коллоидный диоксид кремния.

Растворение составов таблеток исследовали в FaSSiF, в FeSSiF и FaSSGF - FaSSiF и сравнивали с измельченными эталонными таблетками PA-824, помещенными в капсулы размера 0 из расчета дозировки 30 мг. Для получения полного высвобождения лекарственного средства также выполняли растворение в PBS, pH 6,5, с 0,5% поверхностно-активным веществом - бромидом цетилтриметиламмония (СТАВ).

Конечные выбранные составы таблеток получали с помощью подвергнутых распылительной сушке ASD, содержавших только HPMCAS-HF, соли HPMCAS-HF-Tris и

HPMCAS-HF-TPGS. ASD получали при 20 % загрузке лекарственным средством за счет испарения растворителя с использованием распылительной сушилки Buchi B-290. Композиция ASD приведена в таблице 50. PA-824, полимер (HPMCAS-HF) и противоион (основание Tris) или токоферилполиэтиленгликольсукцинат витамина E (TPGS) (в соответствующих случаях) растворяли в смеси дихлорметан – метанол (1:1) из расчета 10% масс./об. содержания твердого вещества. Основание добавляли в молярном соотношении 1:1 к полимеру. Затем ASD подвергали распылительной сушке при 80°C, 95% аспирации и скорости подачи 6 мл/мин с последующим хранением в вакуумной печи в течение ночи для удаления остаточного растворителя.

Для получения таблеток порошок ASD перемешивали с другими вспомогательными веществами с помощью ступки и пестика, используя состав для таблеток, описанный выше. Таблетки получали путем прямого прессования с использованием одной матрицы и пуансона размером 0,4375. Сила сжатия составляла 500 фунтов-силы (pf) или 0,22 тонны-силы (tc). Диаметр таблеток составлял 11,1 мм, толщина 4,3 мм. Средняя твердость таблеток (n=6) составляла  $2,2 \pm 0,5$  кр,  $1,7 \pm 0,2$  кр,  $1,3 \pm 0,3$  кр для ASD HF, HF-Tris и HF-TPGS, соответственно. Средняя масса таблетки (n=10) составляла  $302,8 \pm 3,1$  мг;  $302,9 \pm 1,6$  мг; и  $300,5 \pm 1,6$  мг для ASD HF, HF-Tris и HF-TPGS, соответственно. Таблетки упаковывали и хранили после приготовления во флаконе из ПЭВП весом 2 унции с осушителем при комнатной температуре.

**Таблица 50: Композиция ASD**

ASD	№ серии	PA-824 (мг)	HPMCAS- HF (мг)	Основание Tris (мг)	TPGS (мг)	Растворитель (мл)
HF (20%)	PA-824-HF-SD-002	2000,0	8000,0			100
HF-Tris (20%)	PA-824-HF-Tris-SD- 002	2000,0	7299,5	700,5		100
HF-TPGS (20%)	PA-824-HF-TPGS-SD- 002	2000,0	8000		400	100

Все исследования растворения образцов PA-824 выполняли в трех повторностях в одноэтапном или двухэтапном эксперименте со сдвигом pH с использованием системы растворения Hanson Vision G2 Classic 6 (Teledyne Hanson Research, Чатсуорт, штат Калифорния, США). Таблетку, содержащую ASD, добавляли к 150 мл FASSIF V1, pH 6,5 и наблюдали в течение 1 часа при 37 °С при перемешивании с частотой 150 об/мин. Для экспериментов со сдвигом pH таблетку сначала анализировали в 135 мл FASSGF, pH 1,6, с последующим добавлением 15 мл концентрированного буфера FASSIF (pH 7,3) с получением 150 мл FASSIF, pH 6,5 в течение 1 ч. Волоконно-оптический ультрафиолетовый спектрометр Rainbow с 10-миллиметровой волоконной оптикой для анализа in situ (Pion, Биллерика, штат Массачусетс, США) использовали для мониторинга концентрации лекарственного средства с течением времени. Для коррекции спектральной базовой линии применяли анализ второй производной, для расчета концентрации лекарственного средства использовали калибровочную кривую площади под кривой (ППК) в диапазоне 390-410 нм. Максимальная концентрация при теоретически полном высвобождении составила 200 мкг/мл.

Краткосрочную стабильность порошков ASD, подвергнутых распылительной сушке, исследовали после хранения в течение 1-4 месяцев при комнатной температуре без влагопоглотителя. Хранимые образцы анализировали на предмет растворения. Разложение в образцах анализировали посредством ЯМР.

### Результаты и обсуждение

Для исследования влияния лекарственной формы сравнивали профили растворения ASD, полученных с использованием роторного испарителя и распылительной сушки, в форме порошка, таблеток и капсул. Как показано на фигуре 57, при использовании капсул вначале наблюдается задержка высвобождения. Образцы HF, полученные на роторном испарителе, могли поддерживать профиль высвобождения, сопоставимый с таблетированными и порошкообразными формами, другие ASD демонстрировали сниженное высвобождение при добавлении в капсулы. В форме таблеток (фигура 59) образцы ASD HF, полученные

на роторном испарителе, высвобождали меньше лекарственного средства (приблизительно 75%) через 1 час по сравнению с другими ASD (приблизительно 80%), однако высвобождение из всех ASD было значительно выше (приблизительно 75-80%) по сравнению с эталонными таблетками PA-824 200 мг (приблизительно 25%). Измельченная таблетка (эквивалент 30 мг PA-824, помещенная в капсулу 0 размера/150 мл среды) характеризовалась аналогичным профилем высвобождения по сравнению с цельными таблетками (200 мг PA-824/1000 мл среды).

С целью улучшения высвобождения лекарственного средства PA-824 из ASD в капсулах исследовали смазывающие вещества. Безотносительно к теоретическим представлениям, авторы настоящего изобретения предположили, что коллоидный диоксид кремния (Aerosil) может прикрепляться к поверхности ASD для защиты гелеобразования и ускорения высвобождения лекарственного средства. Профили высвобождения для этих составов показаны на фигурах 59 и 60. Стеарат магния не оказывал влияния на высвобождение лекарственного средства. Aerosil способствовал распаду капсул, уменьшая гелеобразование, что приводило к более высокому высвобождению лекарственного средства, однако через 30 минут наблюдали кристаллизацию PA-824 из-за зарождения центров кристаллизации при применении Aerosil. В отсутствие Aerosil кристаллизации PA-824 не наблюдали (фигура 60).

Таким образом, ASD демонстрировали значительно лучшее высвобождение лекарственного средства в FaSSIF по сравнению с эталонной таблеткой. Однако высвобождение лекарственного средства демонстрировало снижение для некоторых систем при добавлении в капсулы ASD из-за образования геля содержимого капсулы. Таблетирование позволяло избежать этого гелеобразования и поддерживать хорошие профили высвобождения из ASD. ASD HF-Tris и ASD HF-TPGS демонстрировали лучшее высвобождение, чем ASD, содержащая только HF, особенно при использовании образцов, полученных посредством ротационного испарения.

ASD, подвергнутые распылительной сушке, характеризовались аналогичными профилями

высвобождения в FASSIF, однако в экспериментах со сдвигом pH с ASD PA-824-HF-Tris наблюдали более высокую концентрацию лекарственного средства (фигуры 61 и 63). В присутствии поверхностно-активного вещества в среде для растворения (0,5% масс./об. СТАВ в PBS, pH 6,5) во всех случаях наблюдали почти полное высвобождение (95%), включая эталонную таблетку, таблетку ASD с HF или HF-Tris (фигура 62).

Хранимые порошки ASD, подвергнутые распылительной сушке, анализировали на предмет растворения, профили соответствовали предыдущим результатам. Согласно результатам ЯМР, разложения не отмечали (фигура 64).

Настоящее изобретение дополнительно описано, без ограничений, в следующих пронумерованных параграфах:

1. Аморфная форма претоманида.
2. Аморфная форма претоманида в соответствии с параграфом 1, где указанная аморфная форма находится в твердой дисперсии.
3. Аморфная форма претоманида в соответствии с параграфами 1 или 2, где указанная аморфная форма находится в твердой дисперсии, подвергнутой нанораспылительной сушке, или твердой дисперсии, подвергнутой распылительной сушке.
4. Аморфная твердая дисперсия, содержащая претоманид или его фармацевтически приемлемую соль.
5. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 4, где указанная аморфная твердая дисперсия содержит претоманид или его фармацевтически приемлемую соль, находящиеся по меньшей мере на: 50% в аморфной форме, 60% в аморфной форме, 70% в аморфной форме, 80% в аморфной форме, 90% в аморфной форме, 95% в аморфной форме или 99% в аморфной форме.
6. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 4 или 5, где указанная аморфная твердая дисперсия характеризуется ДСК-термограммой без эндотермического явления при 106 °С.
7. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-6, где указанная аморфная твердая дисперсия характеризуется ДСК-термограммой без эндотермического явления при 151 °С.

8. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-7, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками, отсутствующими или имеющими более низкую интенсивность и широкими при каждом из значений 2-тета, составляющих около 6, около 21, около 24 и около 30.
9. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-8, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с характеристическим гало.
10. Аморфное твердое вещество в соответствии с любым из параграфов 4-9, дополнительно содержащее одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
11. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 10, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой полимер.
12. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 10 или 11, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из одного или более из: привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ), dv (HPMCAS), сополимера винилпирролидона-винилацетата, токоферолполиэтиленгликоль-1000-сукцината, полоксамера 407, лаурилсульфата натрия (SLS), поливинилпирролидона (ПВП), высокомолекулярного полиэтиленгликоля, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), D-α-токоферилполиэтиленгликольсукцината (TPGS), лаурилсульфата натрия (SLS), полимеризованного сополимера диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата или их комбинаций.
13. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 10-12, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество.
14. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 13, где поверхностно-активное вещество присутствует в количестве 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 1,5%, 2%, 0,25-2%, 0,25-1%, 0,5%-1% или 0,25-0,75% по массе.
15. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 13 или 14, где поверхностно-активное вещество представляет собой бромид цетилтриметиламмония (СТАВ).
16. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 10-15, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой смазывающее вещество.
17. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 16, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

18. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 10-17, где фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а):

- a) представляют собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля и поллоксамера 407, и/или указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 51 °С, 100 °С и 137 °С,
- b) представляют собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля и TPGS, и/или указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермического пика плавления при 106 °С,
- c) представляют собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля и SLS, и/или указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 104 °С и 141 °С или эндотермического пика при около 79 °С или эндотермического пика при около 109 °С,
- d) представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля и/или указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при около 105 °С и широкой эндотермы при 141 °С,
- e) представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) и/или указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 105 °С и 150 °С, или
- f) представляет собой сополимеры винилпирролидона-винилацетата и/или указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 105 °С и широкой эндотермы при около 125 °С.

19. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 6-18, где указанный пик, эндотерму, стеклование, эндотермическое явление или эндотермический пик получают при первом прогоне.

20. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 10-19, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ) в комбинации со вторым фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из сукцината-ацетата гипромеллозы (HPMCAS), сополимера винилпирролидона-винилацетата, поллоксамера 407, D- $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликольсукцината (TPGS) и лаурилсульфата натрия (SLS).

21. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 20, где массовое отношение претоманида к привитому сополимеру поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ) ко второму фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу составляет 30:60:10, 15:75:10, 30:35:35, 10:63:27 или от 20 до 30:от 50 до 80:от 5 до 30 (20-30:50-80:5-30), или от 10 до 30:от 35 до 75:от 10 до 35 (10-30:35-75:10-35).

22. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 10-21, где массовое отношение претоманида к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу составляет 1:4, 3:7, 4:6, 1:9, 1:1 или от 1:9 до 1:1.

23. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-22, дополнительно содержащая:

- а) ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), причем массовое отношение претоманида к HPMCAS и MCC необязательно составляет 1:9:3,
- б) сополимеры винилпирролидона-винилацетата, привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ), микрокристаллическую целлюлозу (MCC), причем массовое отношение претоманида к сополимерам винилпирролидона-винилацетата к привитому сополимеру поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ) к MCC необязательно составляет 1:6:3:3, или
- в) привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ), лаурилсульфат натрия (SLS), микрокристаллическую целлюлозу (MCC), причем массовое отношение претоманида к привитому сополимеру поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ) к SLS к MCC необязательно составляет 1:5:0,7:2.

24. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 10-23, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS).

25. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с параграфом 24, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой HPMCAS-HF, HPMCAS MF или HPMCAS-LF.26.

26. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-25, где концентрация претоманида составляет 10%, 15%, 20%, 25% или 10-25% по массе.

27. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-26, дополнительно содержащая основание, необязательно выбранное из триэтиламина, ДМЭА (диметиламиноэтанола), МДЭА (N-метилдиэтанолamina), триэтанолamina, Tris, меглумина или аммедиола.
28. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-27, дополнительно содержащая (a) НРМСАС-НF при 20 масс. % претоманида, (b) НРМСАС-НF и ТPGS при 20 масс. % претоманида, (c) НРМСАС-НF и Tris при 20 масс. % претоманида, (d) НРМСАС-НF и ТPGS при 25 масс. % претоманида.
29. Аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-28, в форме таблетки, порошка или в капсуле.
30. Аморфная форма претоманида или аморфная твердая дисперсия в соответствии с любым из параграфов 4-29, где указанная аморфная форма претоманида или аморфная твердая дисперсия образована посредством вакуумной сушки, нанораспылительной сушки, экструзии горячего расплава, наносусpendingирования, наносусpendingирования с последующей лиофилизацией или распылительной сушки.
31. Фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму претоманида, аморфную твердую дисперсию в соответствии с любым из параграфов 4-30 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
32. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий этап введения терапевтически эффективного количества аморфной формы претоманида или аморфной твердой дисперсии в соответствии с любым из параграфов 4-30 пациенту, нуждающемуся в этом.
33. Способ в соответствии с параграфом 32, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.
34. Способ в соответствии с любым из параграфов 32-33, отличающийся тем, что указанный пациент страдает туберкулезом (ТБ), туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), туберкулезом с предсуществующей широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ) или туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).

\* \* \*

Следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными вариантами реализации изобретения, описанными выше, поскольку указанные конкретные варианты реализации можно изменять, и такие измененные варианты реализации по-прежнему входят в рамки прилагаемой формулы изобретения.

## **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Аморфная форма претоманида.
2. Аморфная форма претоманида по п. 1, где указанная аморфная форма находится в твердой дисперсии.
3. Аморфная форма претоманида по п. 1, где указанная аморфная форма находится в твердой дисперсии, подвергнутой нанораспылительной сушке, или твердой дисперсии, подвергнутой распылительной сушке.
4. Аморфная твердая дисперсия, содержащая претоманид или его фармацевтически приемлемую соль.
5. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, где указанная аморфная твердая дисперсия содержит претоманид или его фармацевтически приемлемую соль, находящиеся по меньшей мере на: 50% в аморфной форме, 60% в аморфной форме, 70% в аморфной форме, 80% в аморфной форме, 90% в аморфной форме, 95% в аморфной форме или 99% в аморфной форме.
6. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, где указанная аморфная твердая дисперсия характеризуется ДСК-термограммой без эндотермического явления при 106 °С.
7. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, где указанная аморфная твердая дисперсия характеризуется ДСК-термограммой без эндотермического явления при 151 °С.
8. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками, отсутствующими или имеющими более низкую интенсивность и широкими при каждом из значений 2-тета, составляющих около 6, около 21, около 24 и около 30.
9. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой с аморфным гало.
10. Аморфное твердое вещество по п. 4, дополнительно содержащее одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
11. Аморфная твердая дисперсия по п. 10, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой полимер.
12. Аморфная твердая дисперсия по п. 10, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из одного или более из: привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ), ацетата-сукцината гипромеллозы (HPMCAS), сополимера винилпирролидона-винилацетата, токоферолполиэтиленгликоль-1000-сукцината, полоксамера 407, лаурилсульфата натрия (SLS), поливинилпирролидона

(ПВП), высокомолекулярного полиэтиленгликоля, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), D- $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликольсукцината (TPGS), лаурилсульфата натрия (SLS), полимеризованного сополимера диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата или их комбинаций.

13. Аморфная твердая дисперсия по п. 10, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество.

14. Аморфная твердая дисперсия по п. 13, где поверхностно-активное вещество присутствует в количестве 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 1,5%, 2%, 0,25-2%, 0,25-1%, 0,5%-1% или 0,25-0,75% по массе.

15. Аморфная твердая дисперсия по п. 13, где поверхностно-активное вещество представляет собой бромид цетилтриметиламмония (СТАВ).

16. Аморфная твердая дисперсия по п. 10, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой смазывающее вещество.

17. Аморфная твердая дисперсия по п. 16, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

18. Аморфная твердая дисперсия по п. 10, где указанное(ые) фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а):

- a) представляют собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля и поллоксамера 407, и указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 52 °C, 100 °C и 137 °C,
- b) представляют собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля и TPGS, и указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермического пика плавления при 106 °C,
- c) представляют собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля и SLS, и указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 104 °C и 141 °C,
- d) представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, и указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 105 °C и широкой эндотермы при 141 °C,
- e) представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), и указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 105 °C и 150 °C, или

- f) представляет собой сополимеры винилпирролидона-винилацетата, и указанная аморфная твердая дисперсия, согласно ДСК, характеризуется наличием эндотермы при 105 °С и широкой эндотермы при 126 °С.
19. Аморфная твердая дисперсия по п. 18, где указанную, эндотерму, стеклование или эндотермический пик получают при первом прогоне.
20. Аморфная твердая дисперсия по п. 10, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ) в комбинации со вторым фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из сукцината-ацетата гипромеллозы (HPMCAS), сополимера винилпирролидона-винилацетата, полоксамера 407, D- $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликольсукцината (TPGS) и лаурилсульфата натрия (SLS).
21. Аморфная твердая дисперсия по п. 20, где массовое отношение претоманида к привитому сополимеру поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ) ко второму фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу составляет 30:60:10, 15:75:10, 30:35:35, 10:63:27 или от 20 до 30:от 50 до 80:от 5 до 30 (20-30:50-80:5-30), или от 10 до 30:от 35 до 75:от 10 до 35 (10-30:35-75:10-35).
22. Аморфная твердая дисперсия по п. 10, где массовое отношение претоманида к фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу составляет 1:4, 3:7, 4:6, 1:9, 1:1 или от 1:9 до 1:1.
23. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, дополнительно содержащая:
- a) ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), причем массовое отношение претоманида к HPMCAS и MCC необязательно составляет 1:9:3,
  - b) сополимеры винилпирролидона-винилацетата, привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ), микрокристаллическую целлюлозу (MCC), причем массовое отношение претоманида к сополимерам винилпирролидона-винилацетата к привитому сополимеру поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ) к MCC необязательно составляет 1:6:3:3, или
  - c) привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ), лаурилсульфат натрия (SLS), микрокристаллическую целлюлозу (MCC), причем массовое отношение претоманида к привитому сополимеру

поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля (PCL-PVAc-ПЭГ) к SLS к МСС необязательно составляет 1:5:0,7:2.

24. Аморфная твердая дисперсия по п. 10, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS).

25. Аморфная твердая дисперсия по п. 24, где указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой HPMCAS-HF, HPMCAS MF или HPMCAS-LF.

26. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, где массовая концентрация претоманида составляет 10%, 15%, 20%, 25% или 10-25%.

27. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, дополнительно содержащая основание, необязательно выбранное из триэтиламина, ДМЭА (диметиламиноэтанола), МДЭА (N-метилдиэтанолamina), триэтанолamina, Tris, меглумина или аммедиола.

28. Аморфная твердая дисперсия по п. 4, дополнительно содержащая (a) HPMCAS-HF при 20 масс. % претоманида, (b) HPMCAS-HF и TPGS при 20 масс. % претоманида, (c) HPMCAS-HF и Tris при 20 масс. % претоманида, (d) HPMCAS-HF и TPGS при 25 масс. % претоманида.

29. Аморфная твердая дисперсия по п. 10 в форме таблетки, порошка или в капсуле.

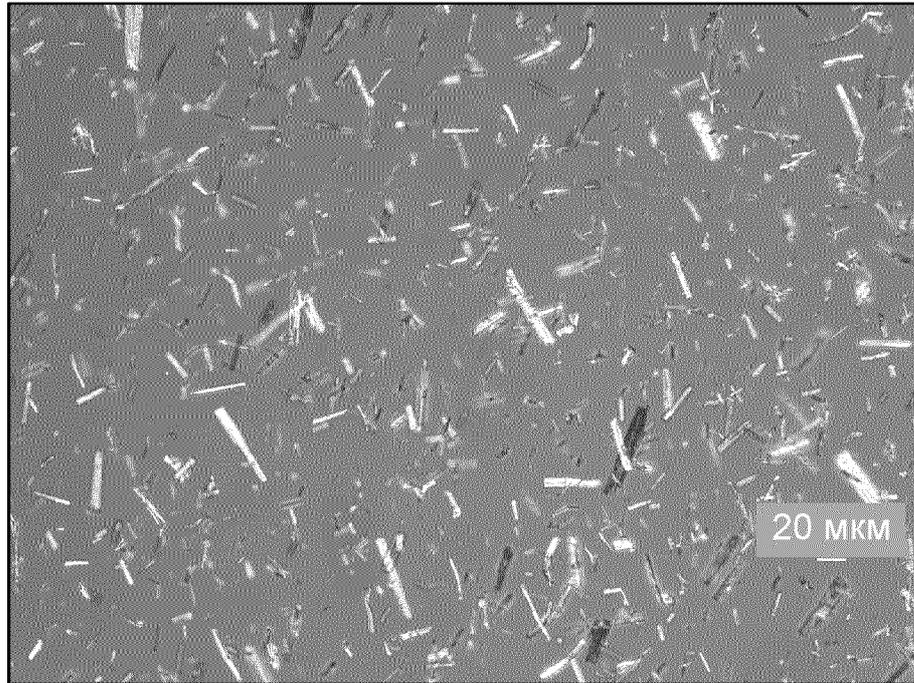
30. Аморфная форма претоманида или аморфная твердая дисперсия по п. 4, где указанная аморфная форма претоманида или аморфная твердая дисперсия образована посредством вакуумной сушки, нанораспылительной сушки, экструзии горячего расплава, наносусpendingирования, наносусpendingирования с последующей лиофилизацией или распылительной сушки.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму претоманида или аморфную твердую дисперсию по п. 4 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

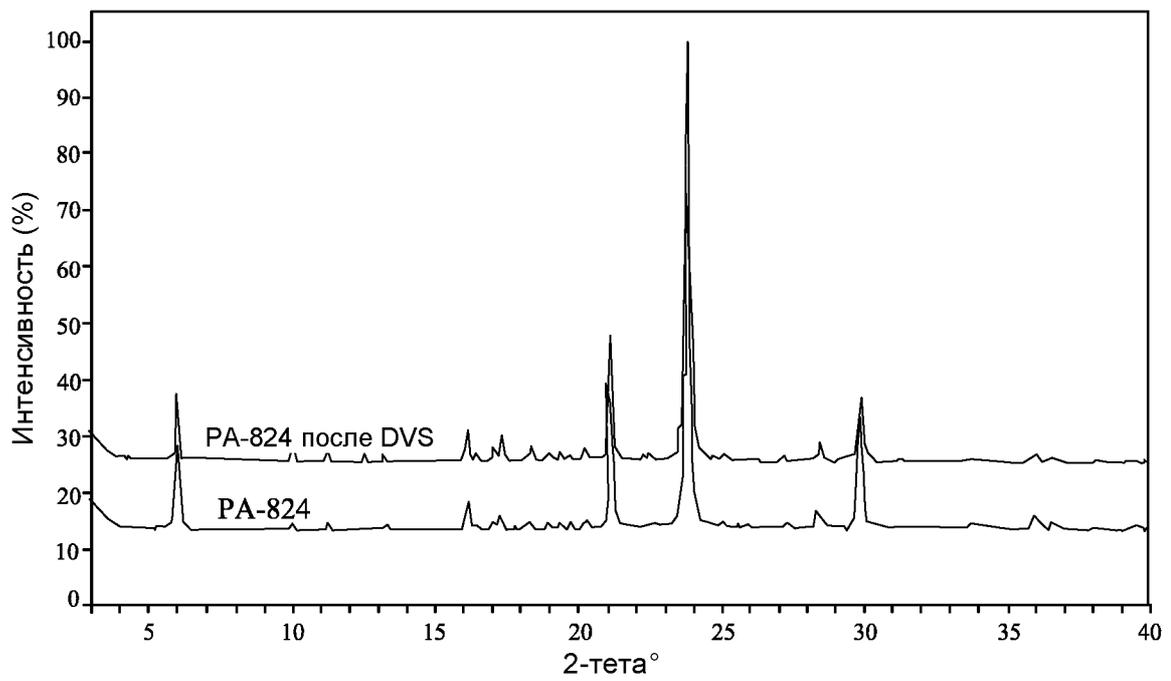
32. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий этап введения терапевтически эффективного количества аморфной формы претоманида или аморфной твердой дисперсии по п. 4 пациенту, нуждающемуся в этом.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.

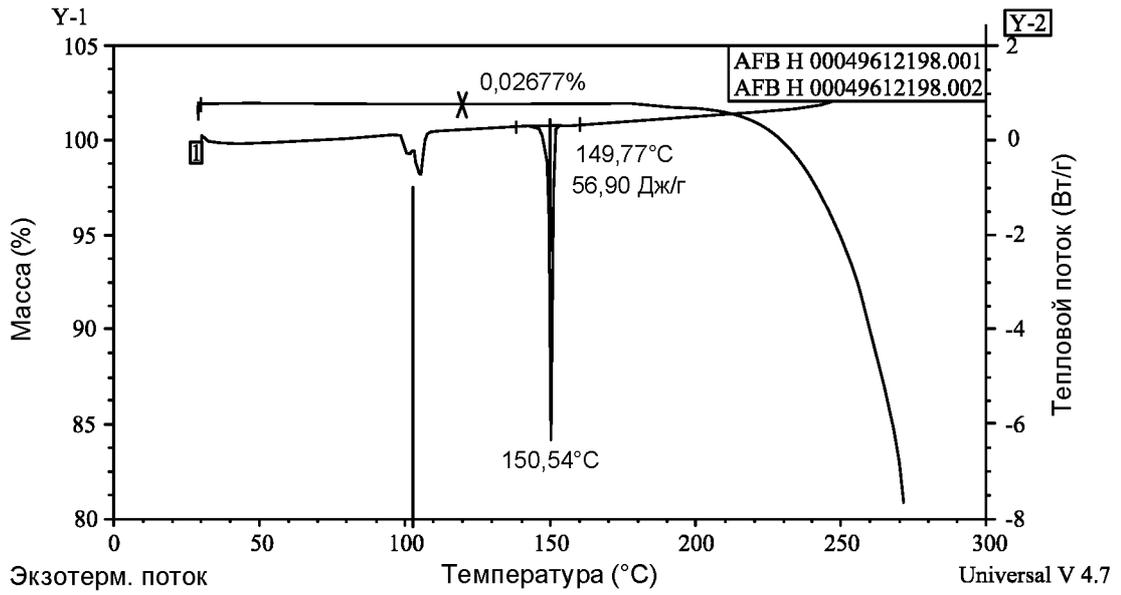
34. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанный пациент страдает туберкулезом (ТБ), туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), туберкулезом с предсуществующей широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ) или туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).



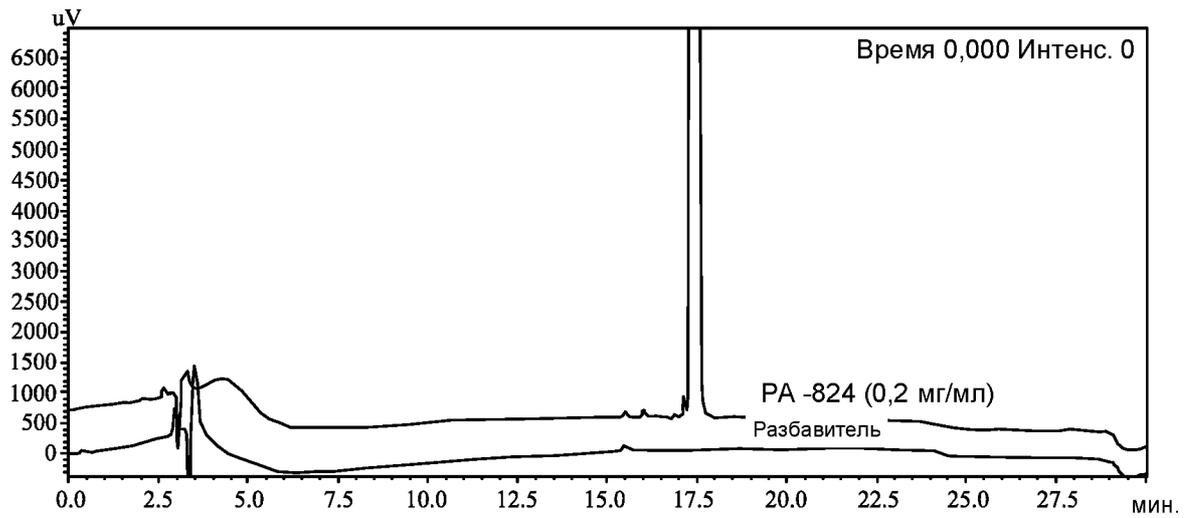
Фигура 1



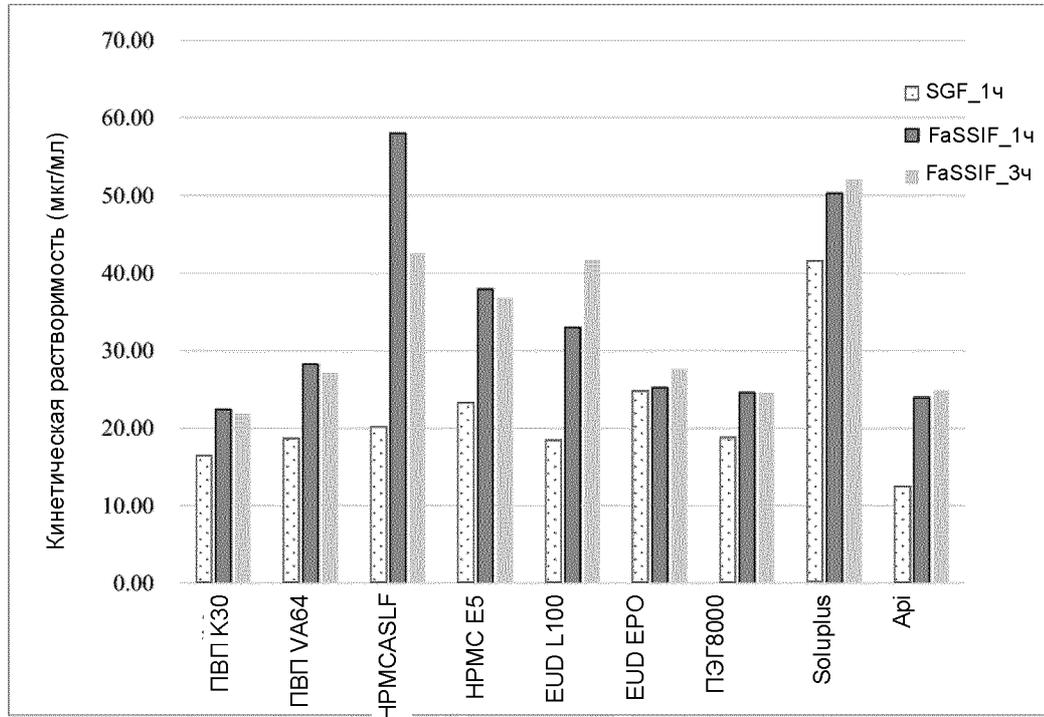
Фигура 2А



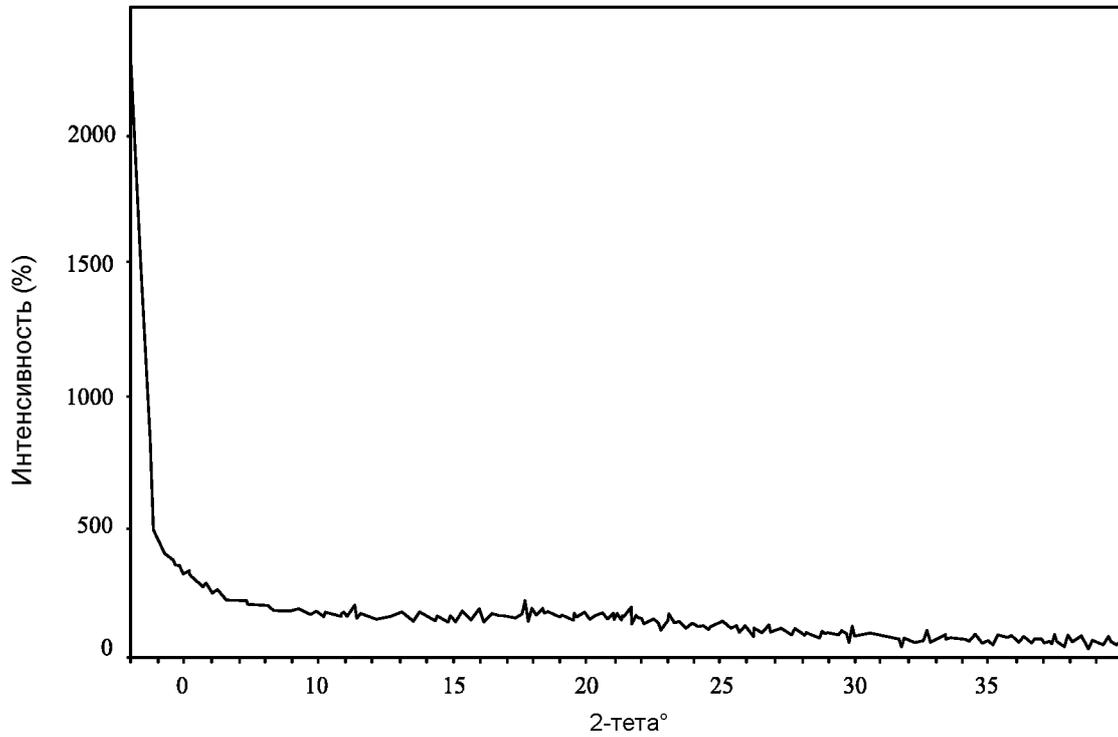
Фигура 2В



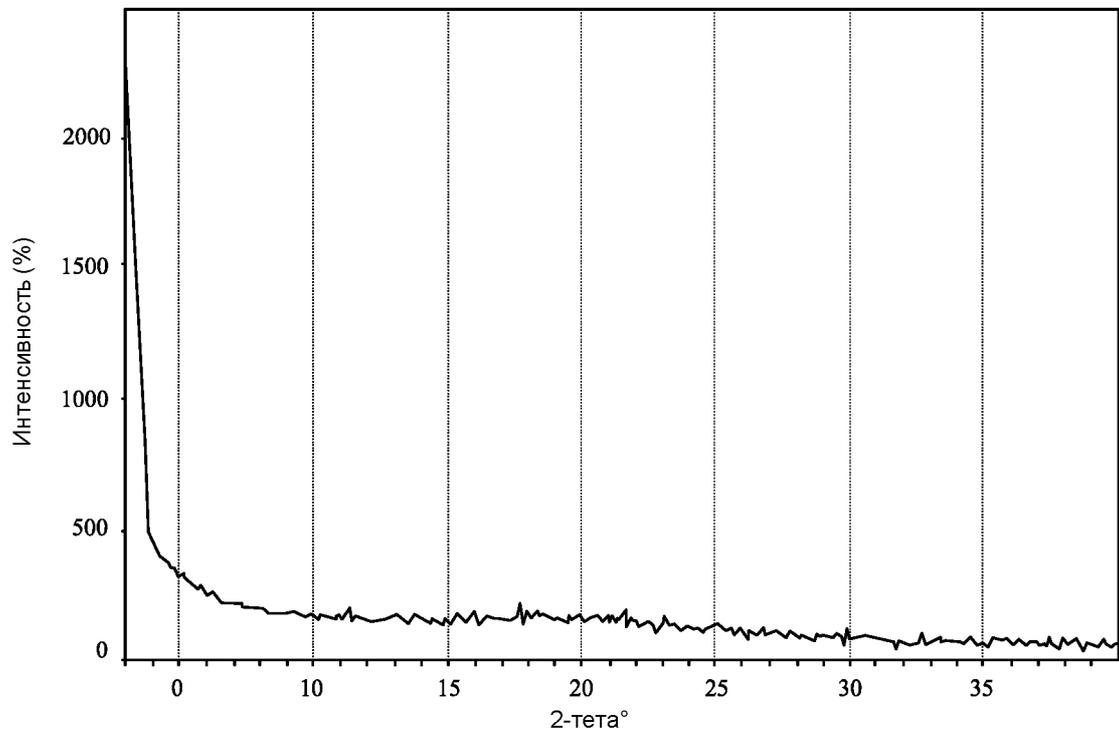
Фигура 2С



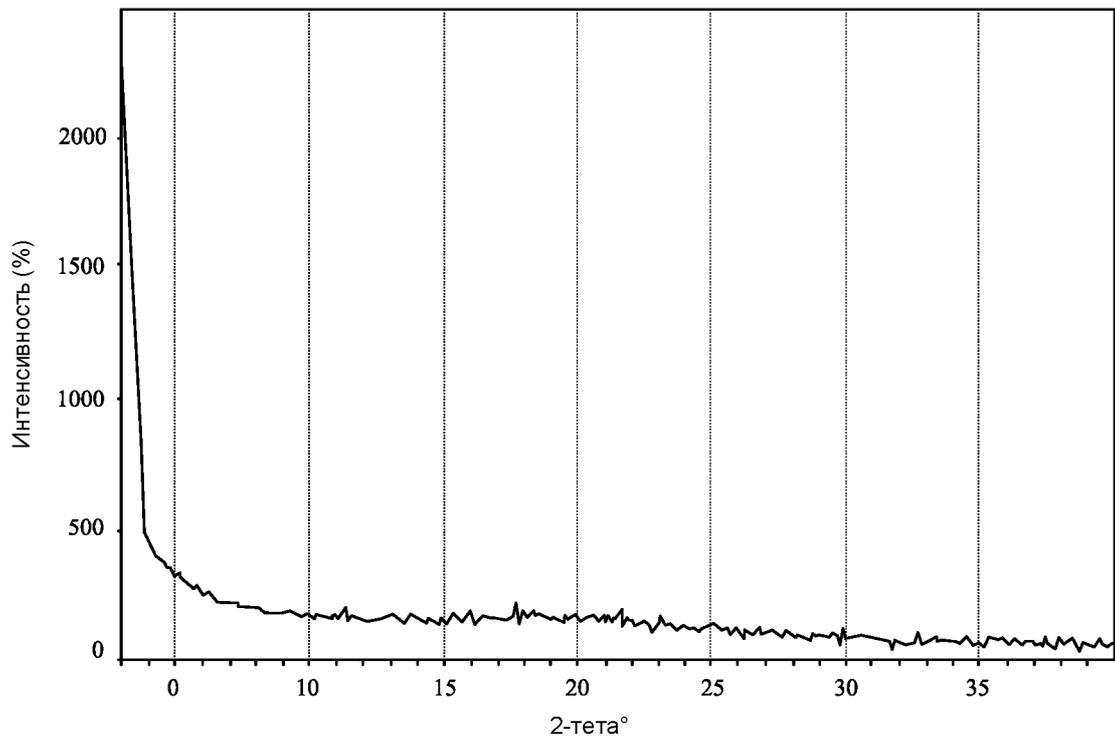
Фигура 3



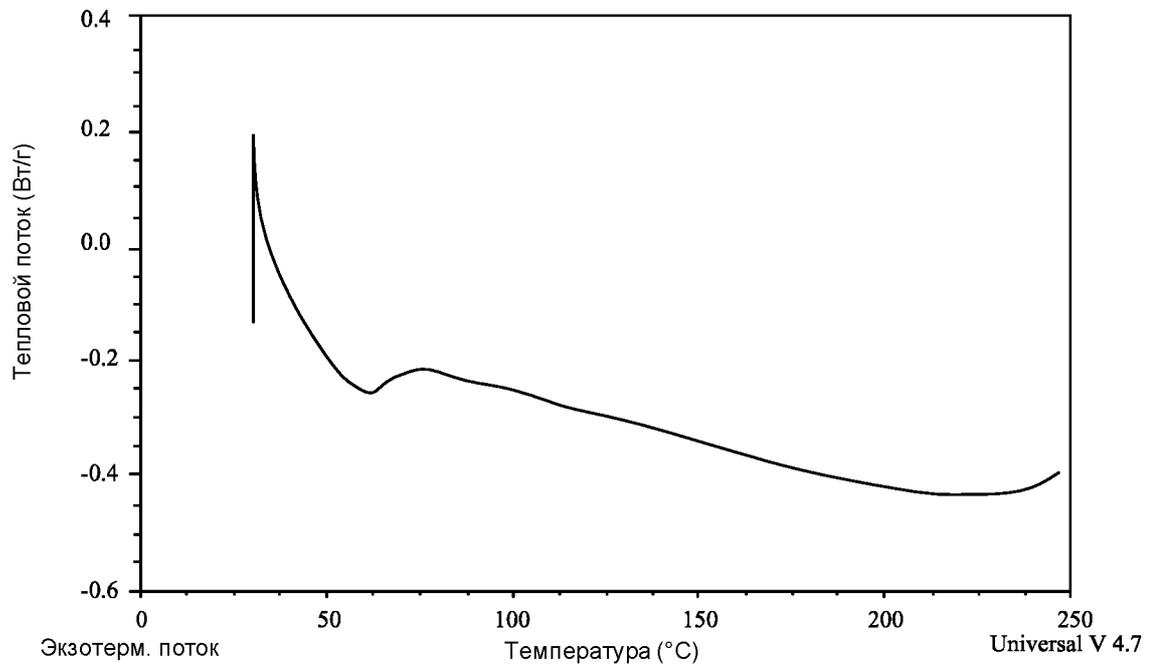
Фигура 4А



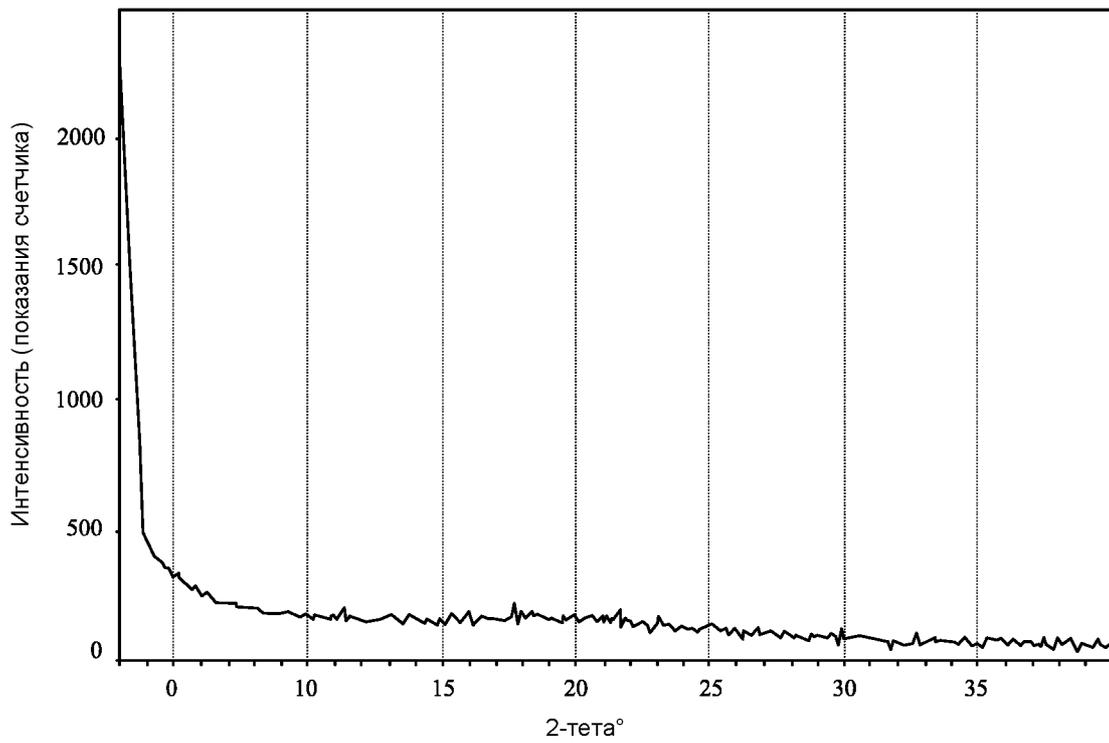
Фигура 4В



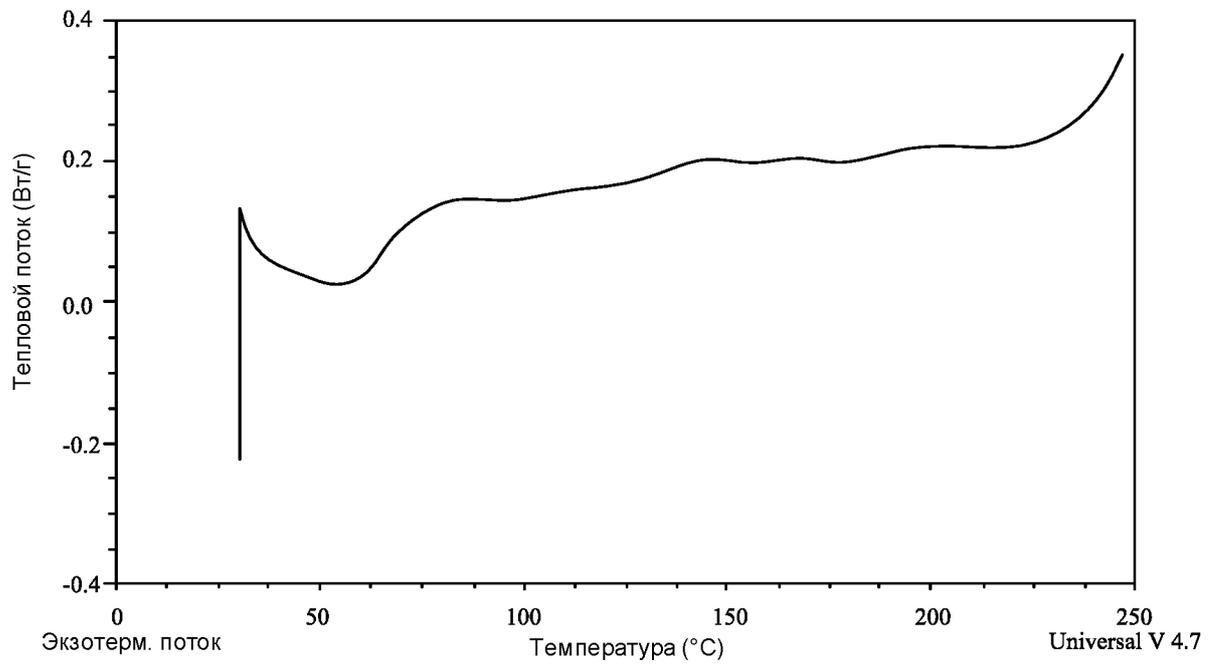
Фигура 4С



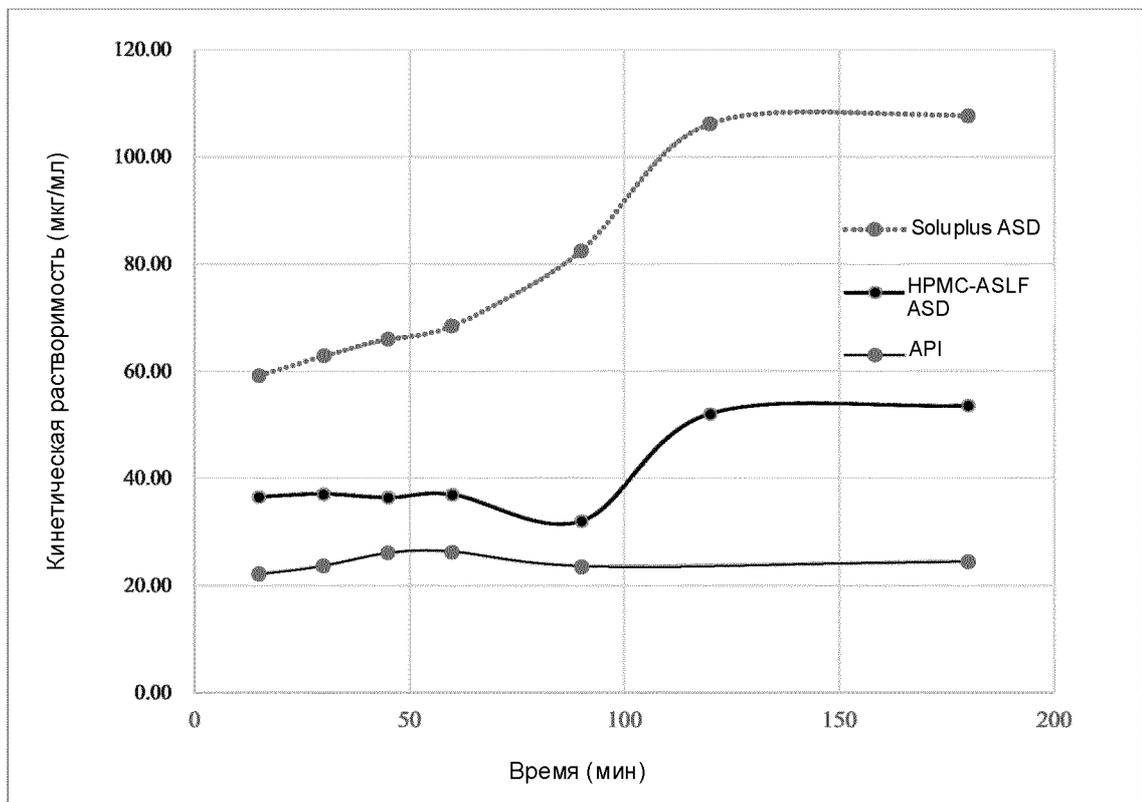
Фигура 4D



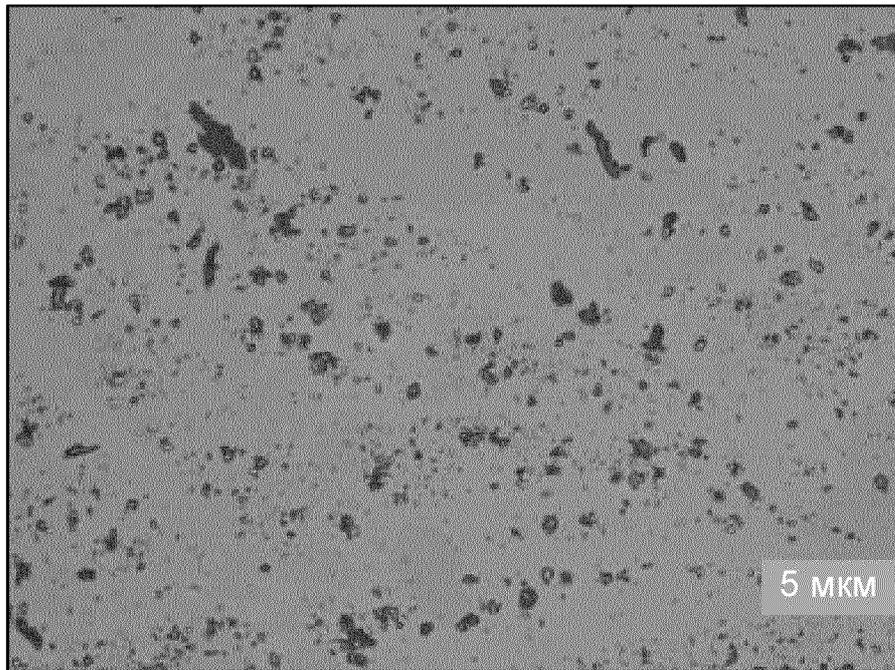
Фигура 4E



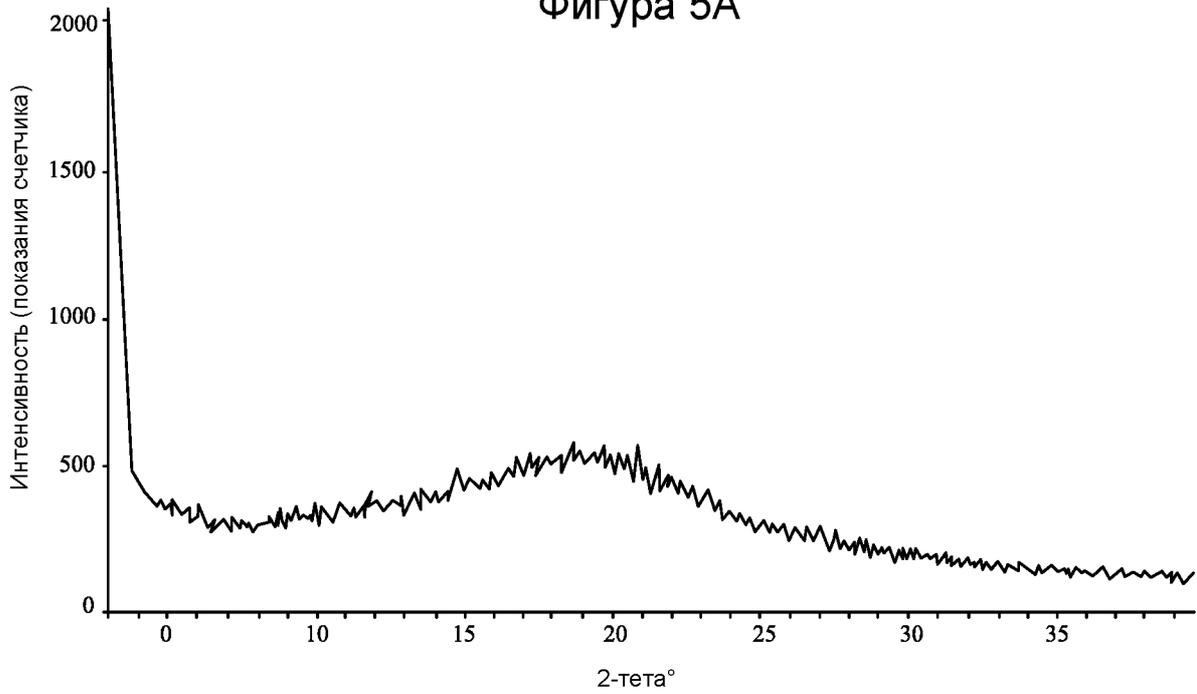
Фигура 4F



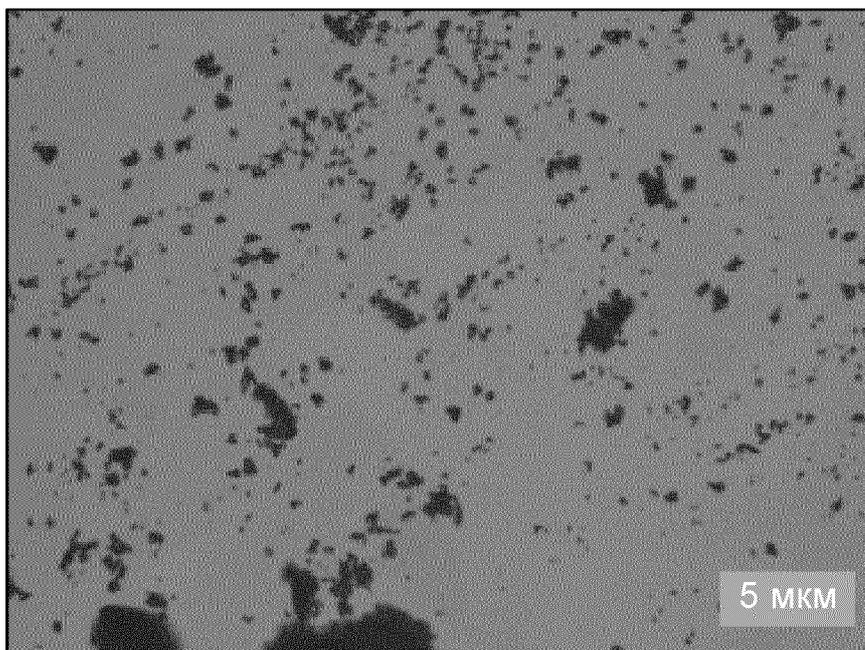
Фигура 4G



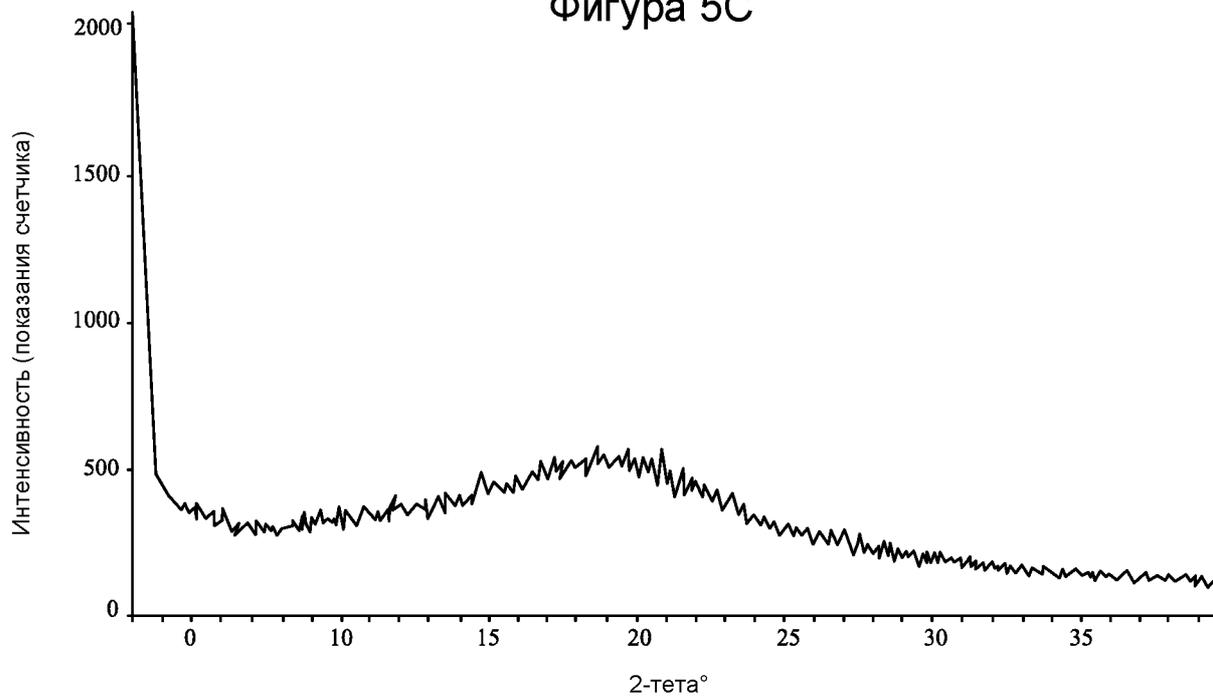
Фигура 5А



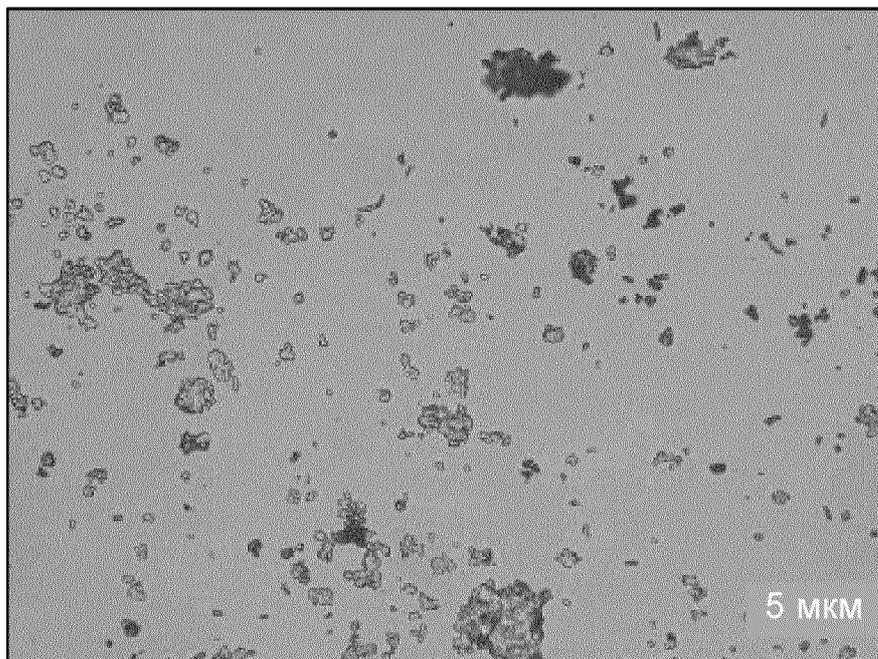
Фигура 5В



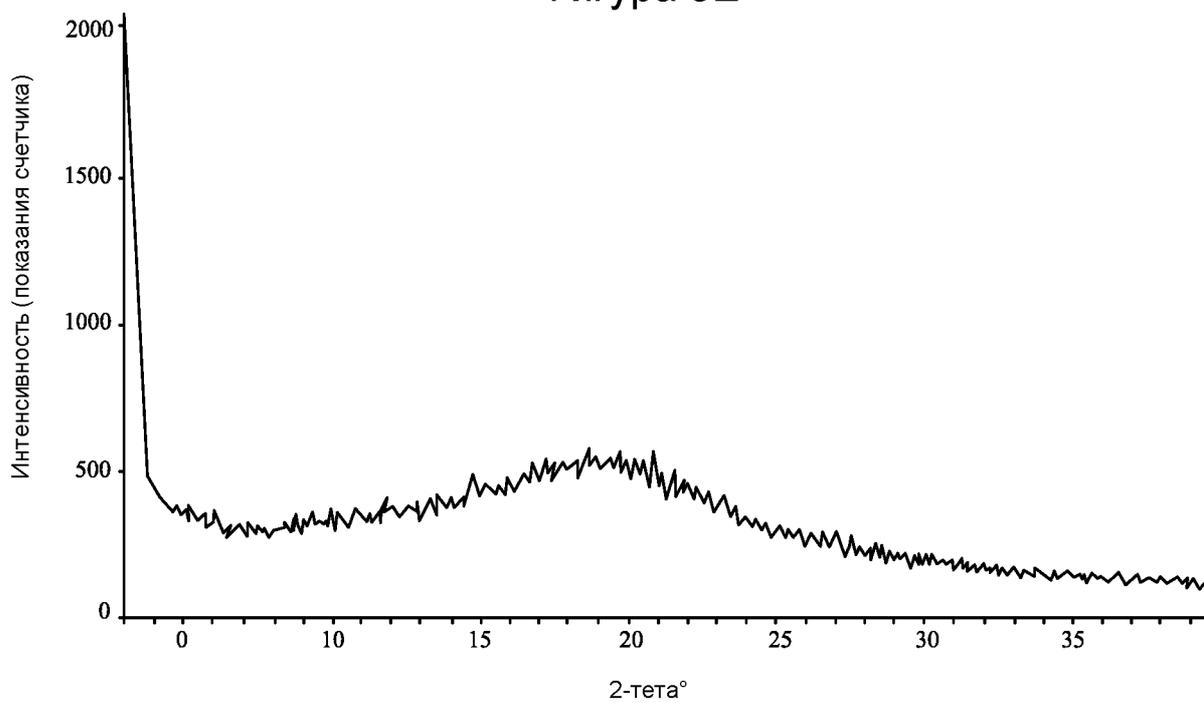
Фигура 5С



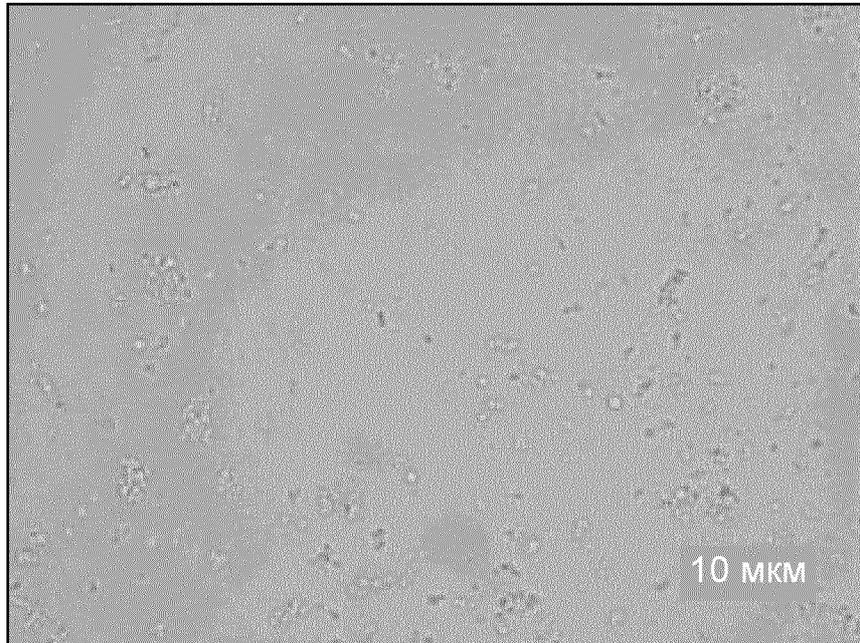
Фигура 5D



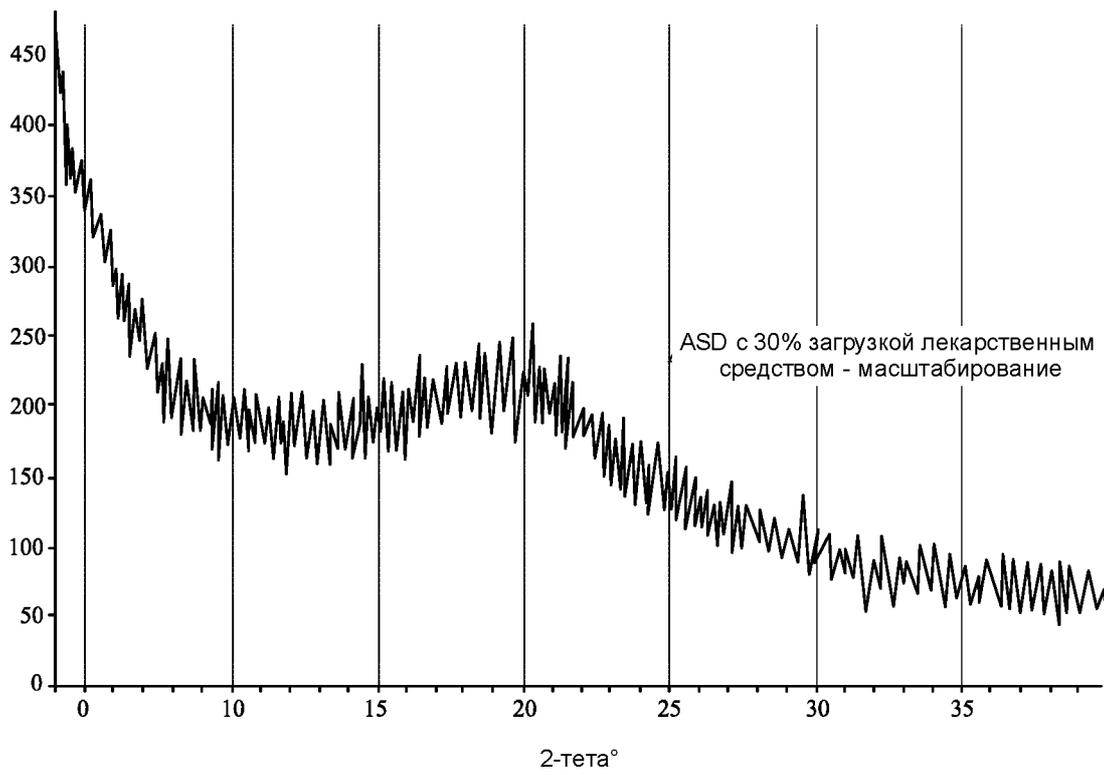
Фигура 5Е



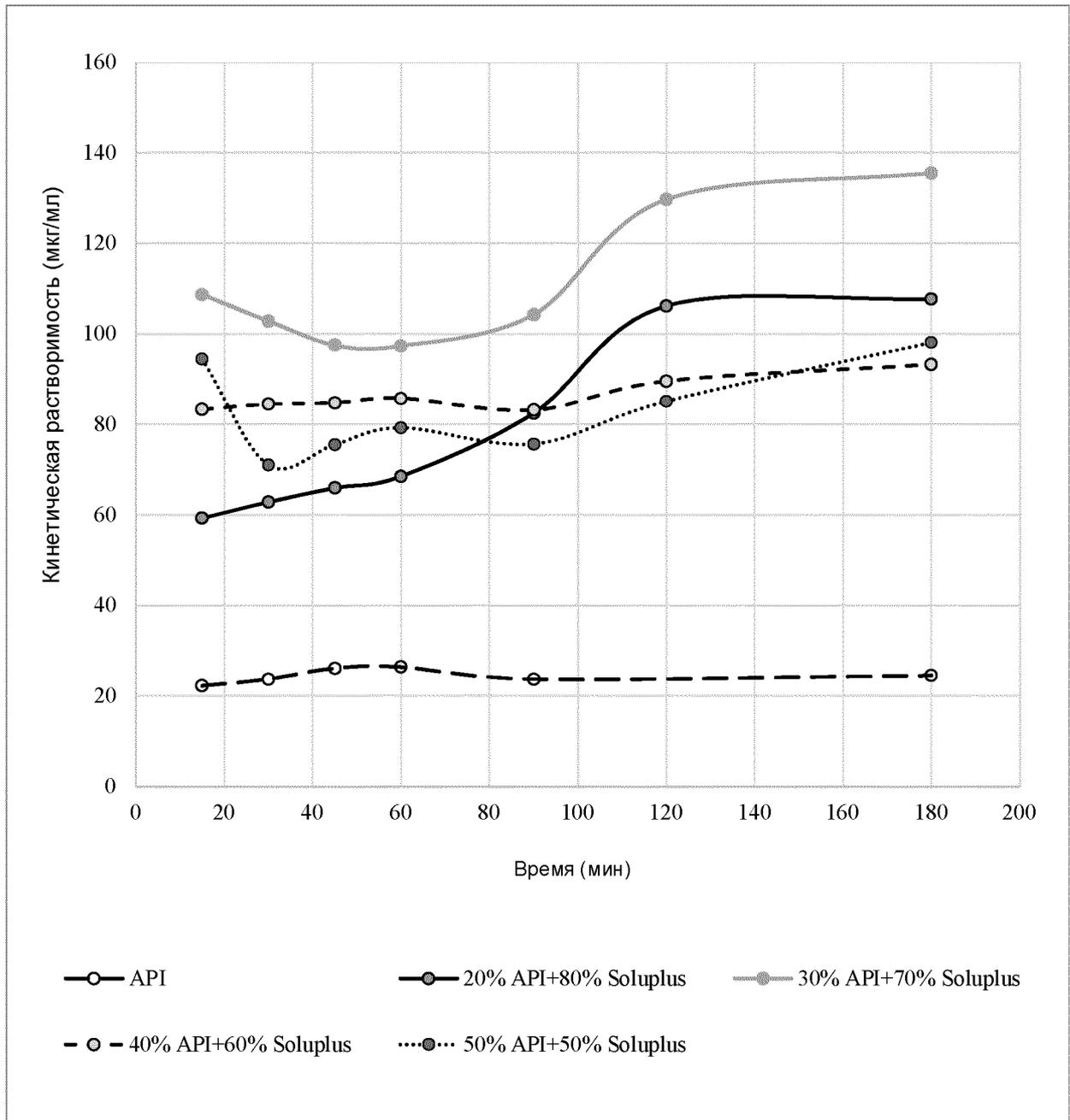
Фигура 5F



Фигура 6А



Фигура 6В



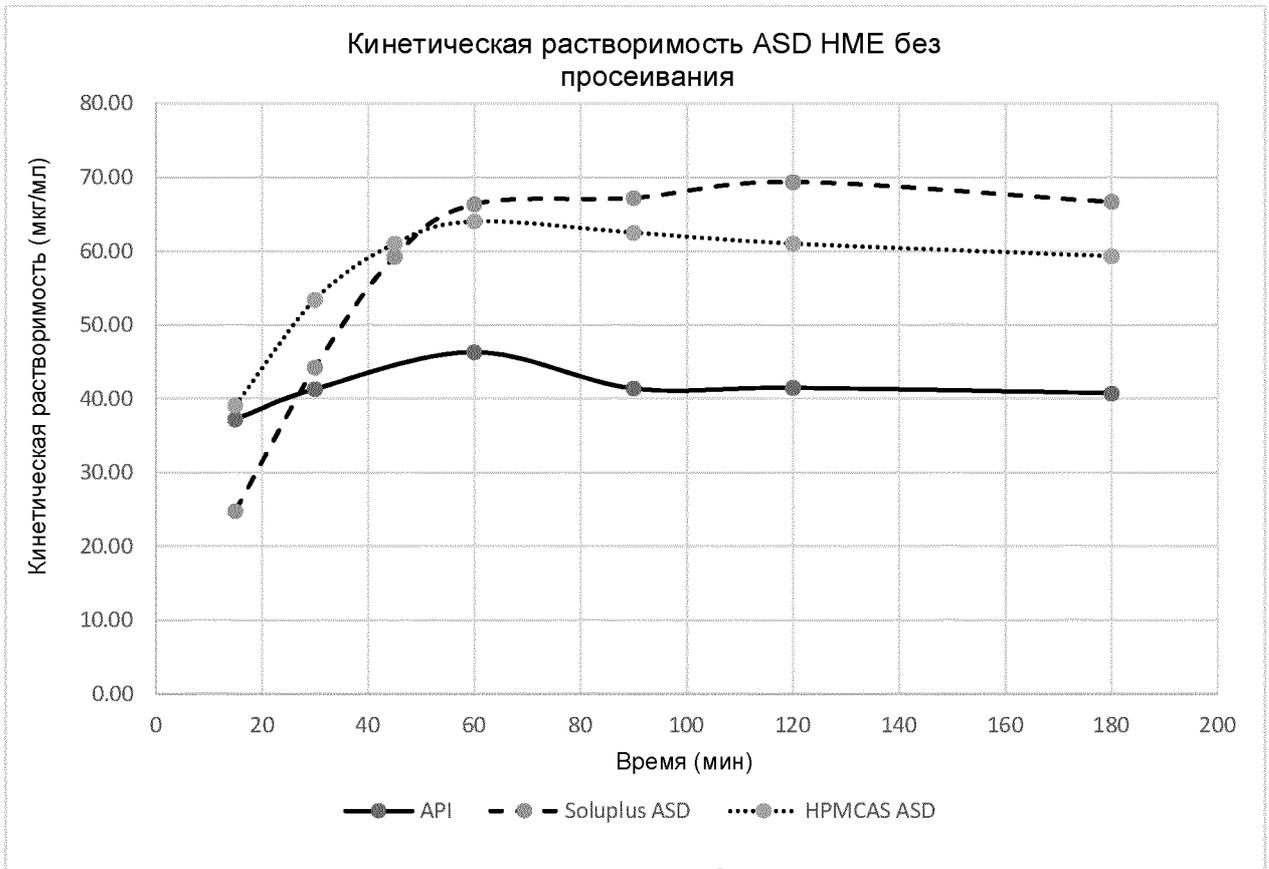
Фигура 7



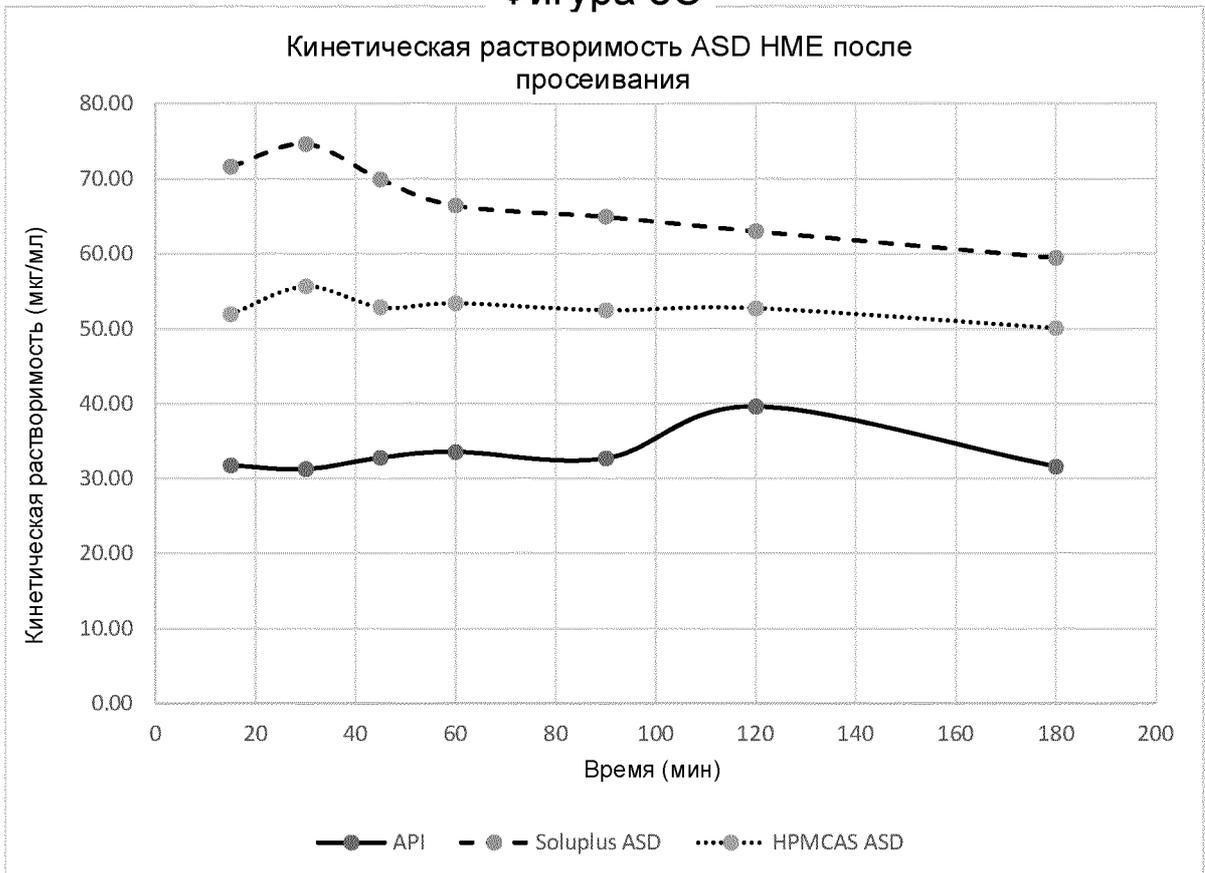
Фигура 8А



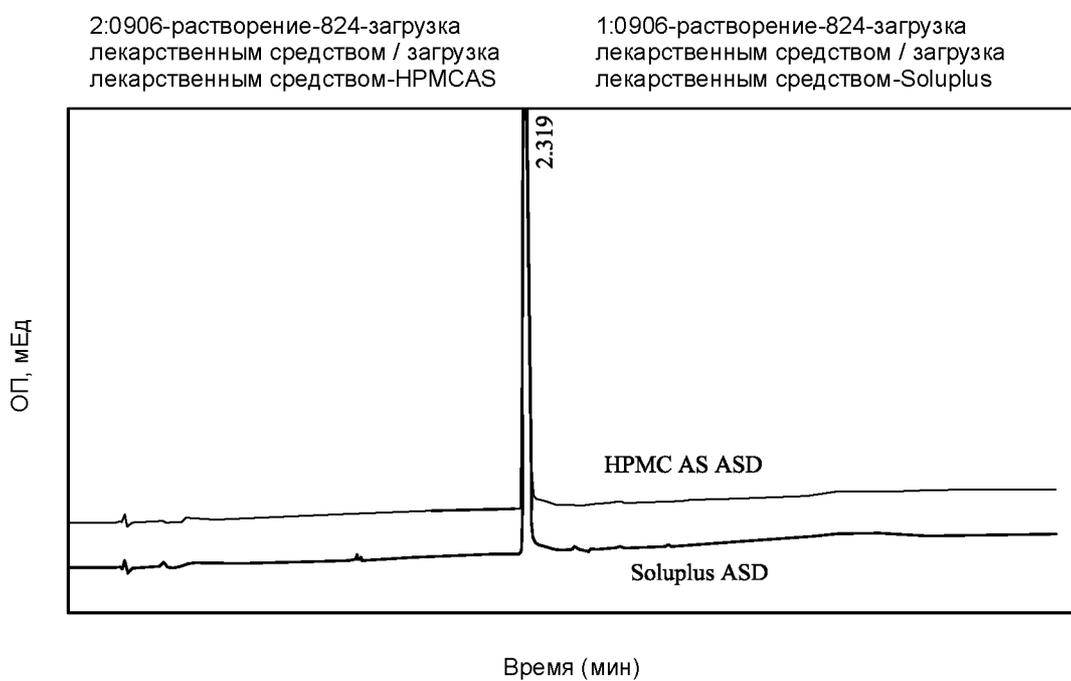
Фигура 8В



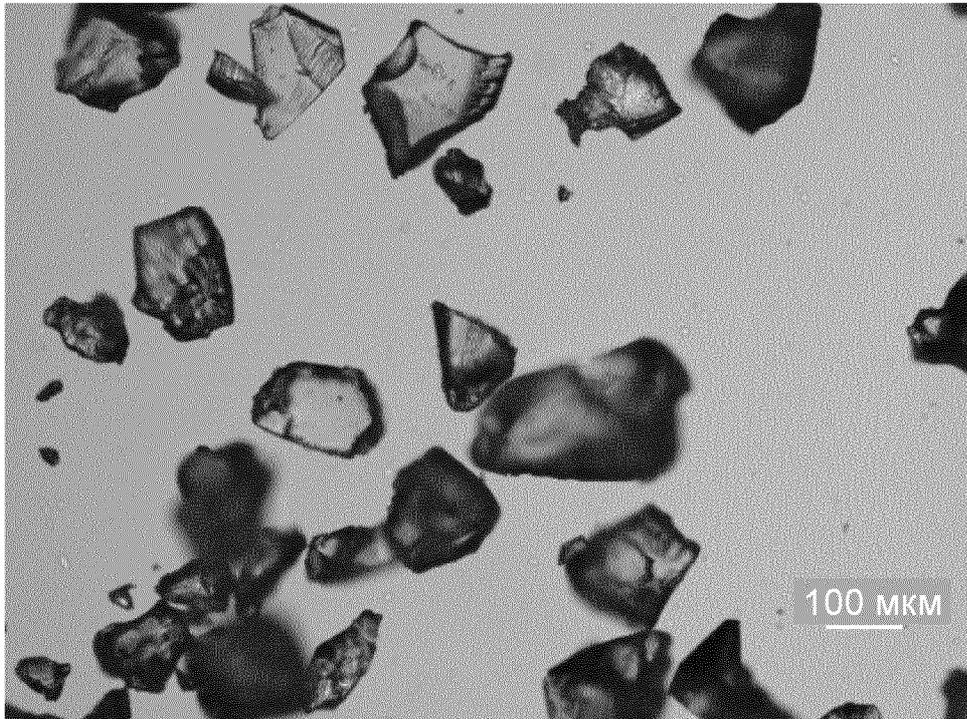
**Фигура 8С**



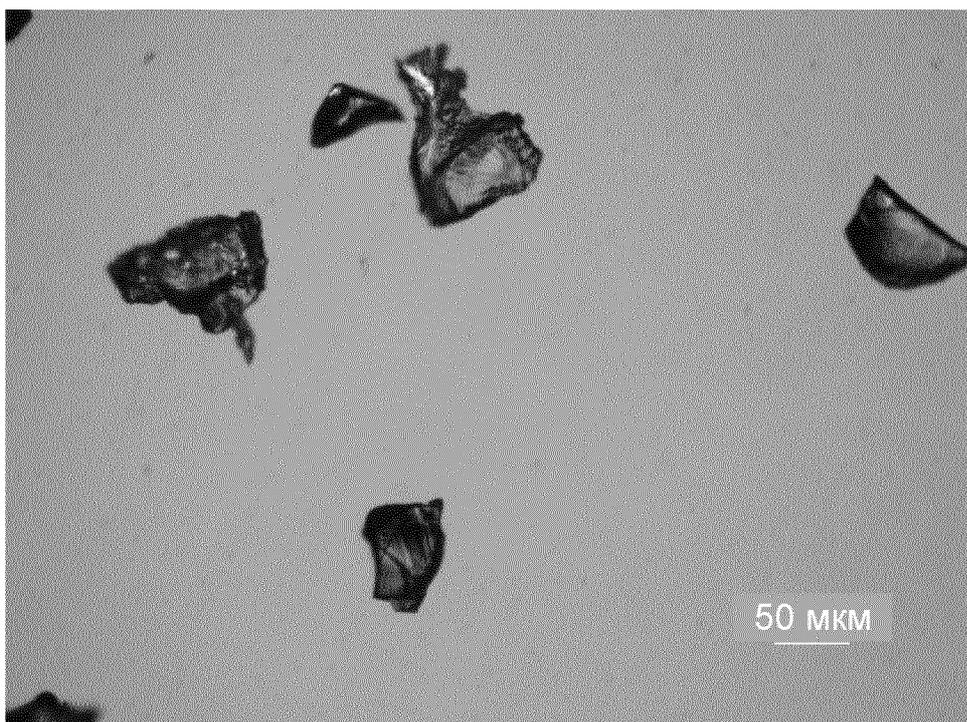
**Фигура 8D**



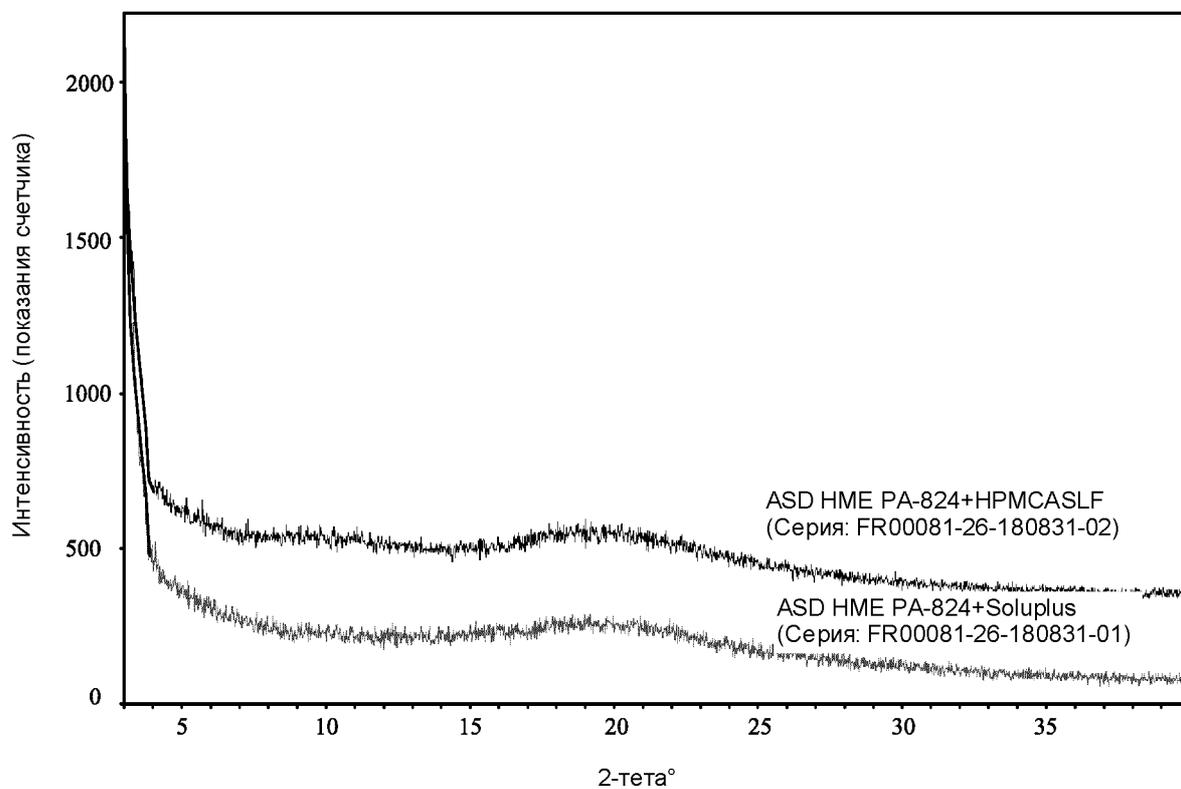
Фигура 9



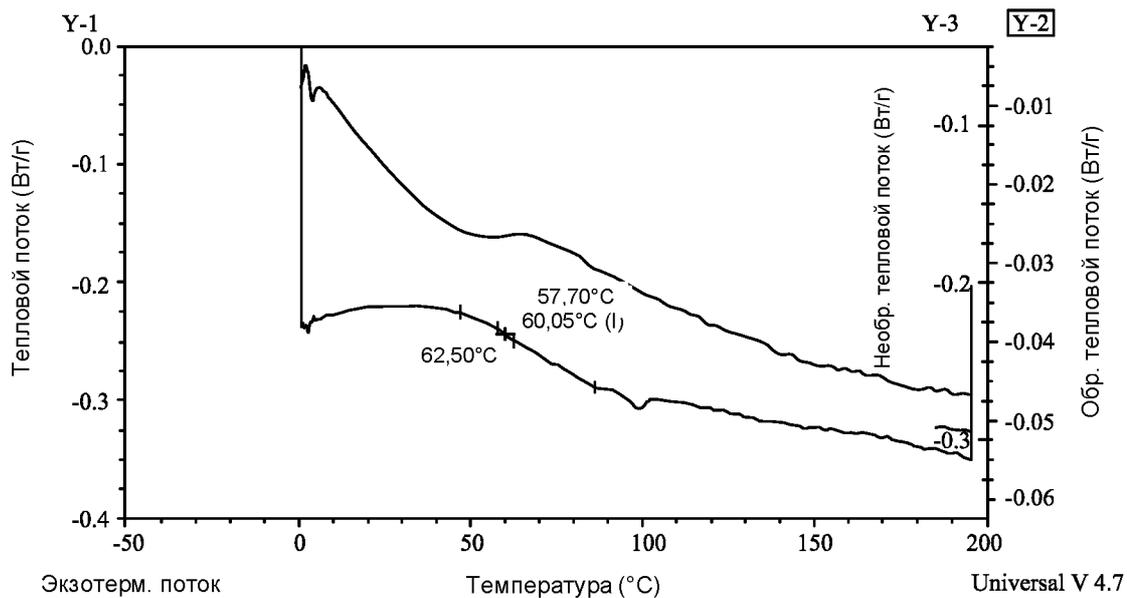
Фигура 10



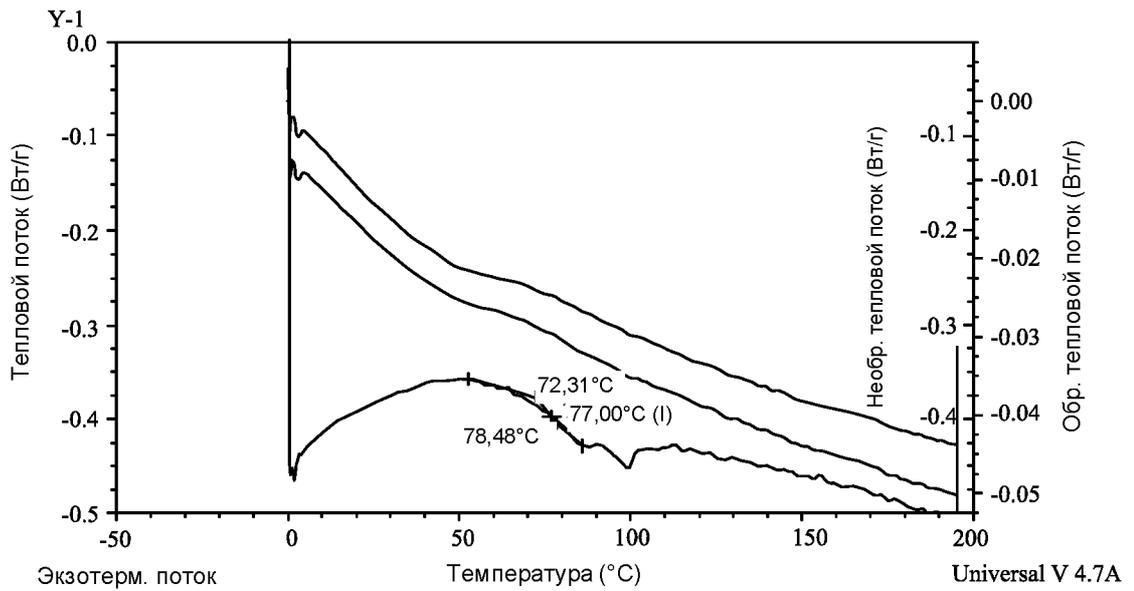
Фигура 11



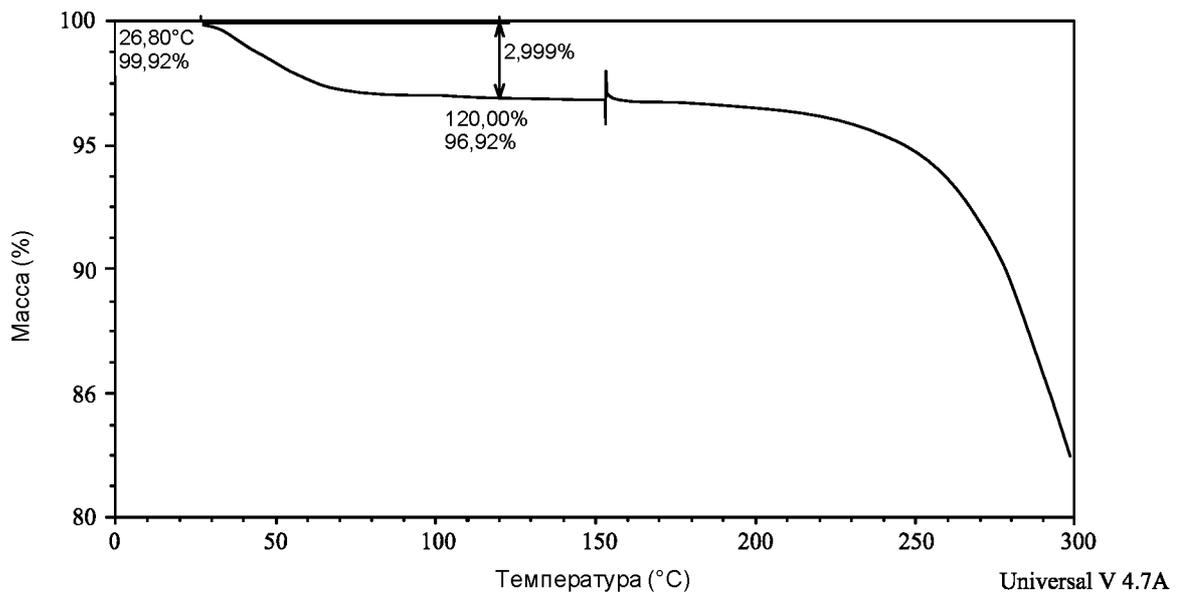
Фигура 12



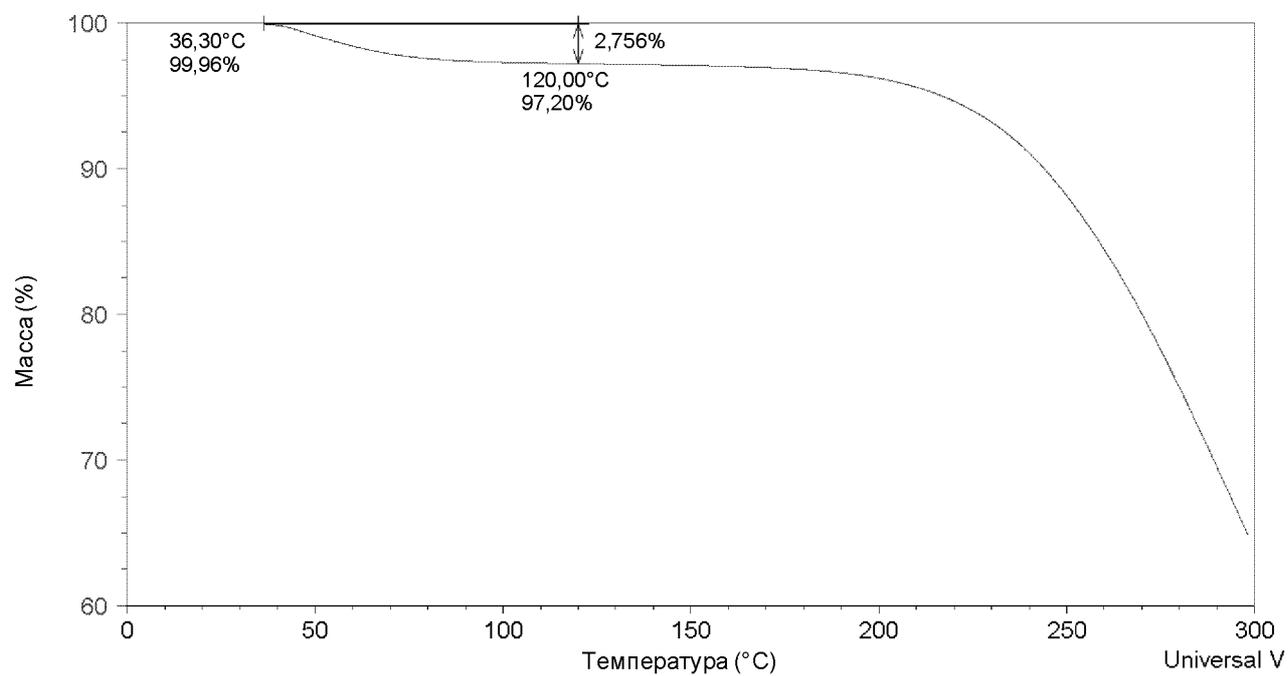
Фигура 13



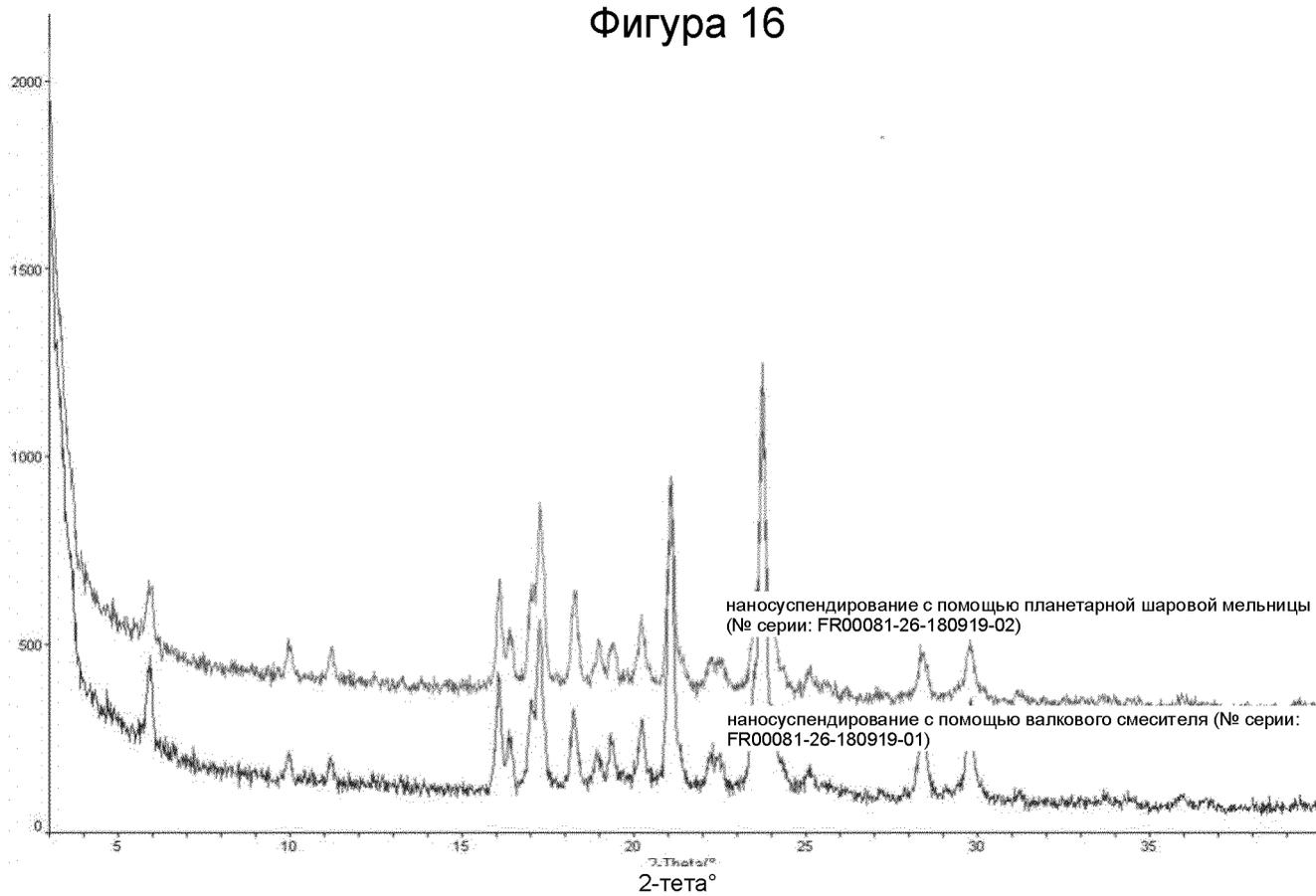
Фигура 14



Фигура 15

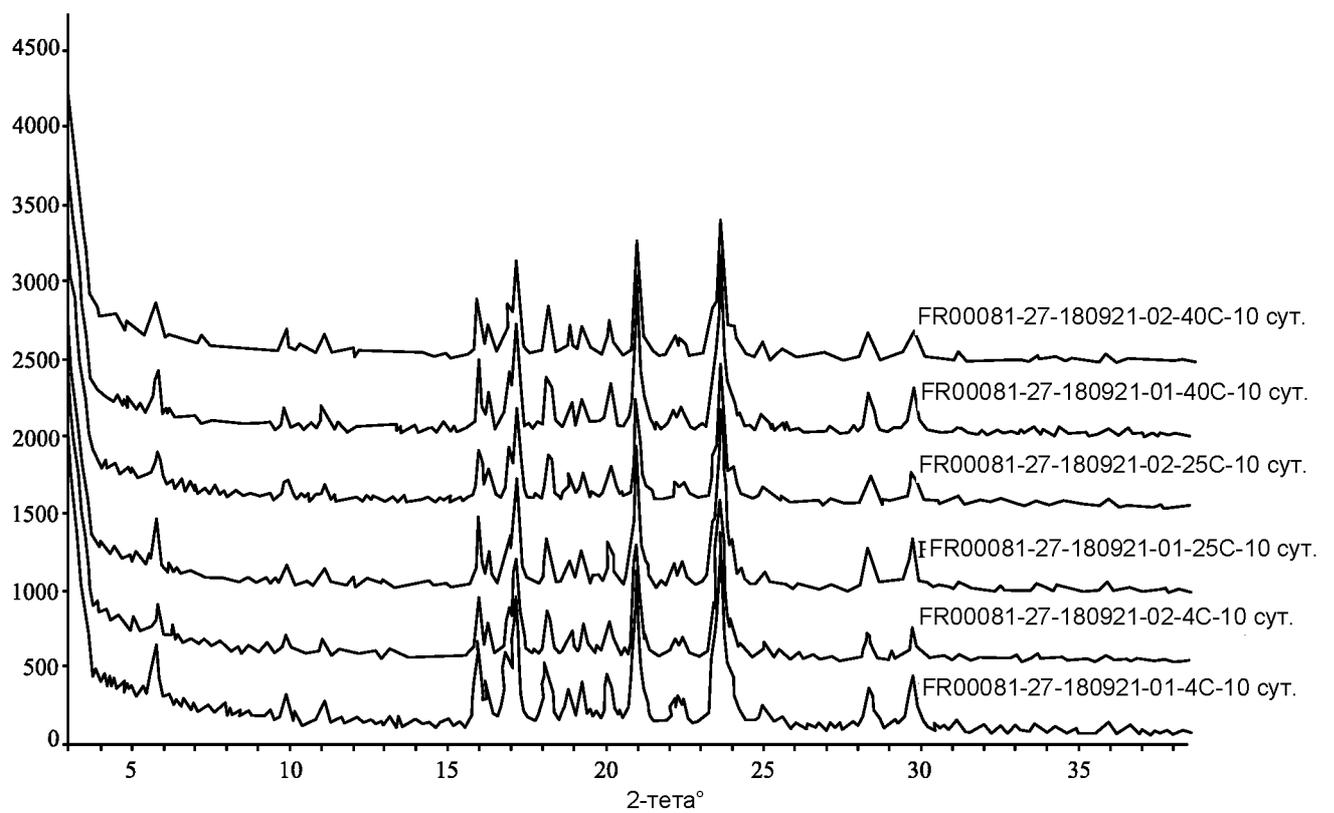


Фигура 16

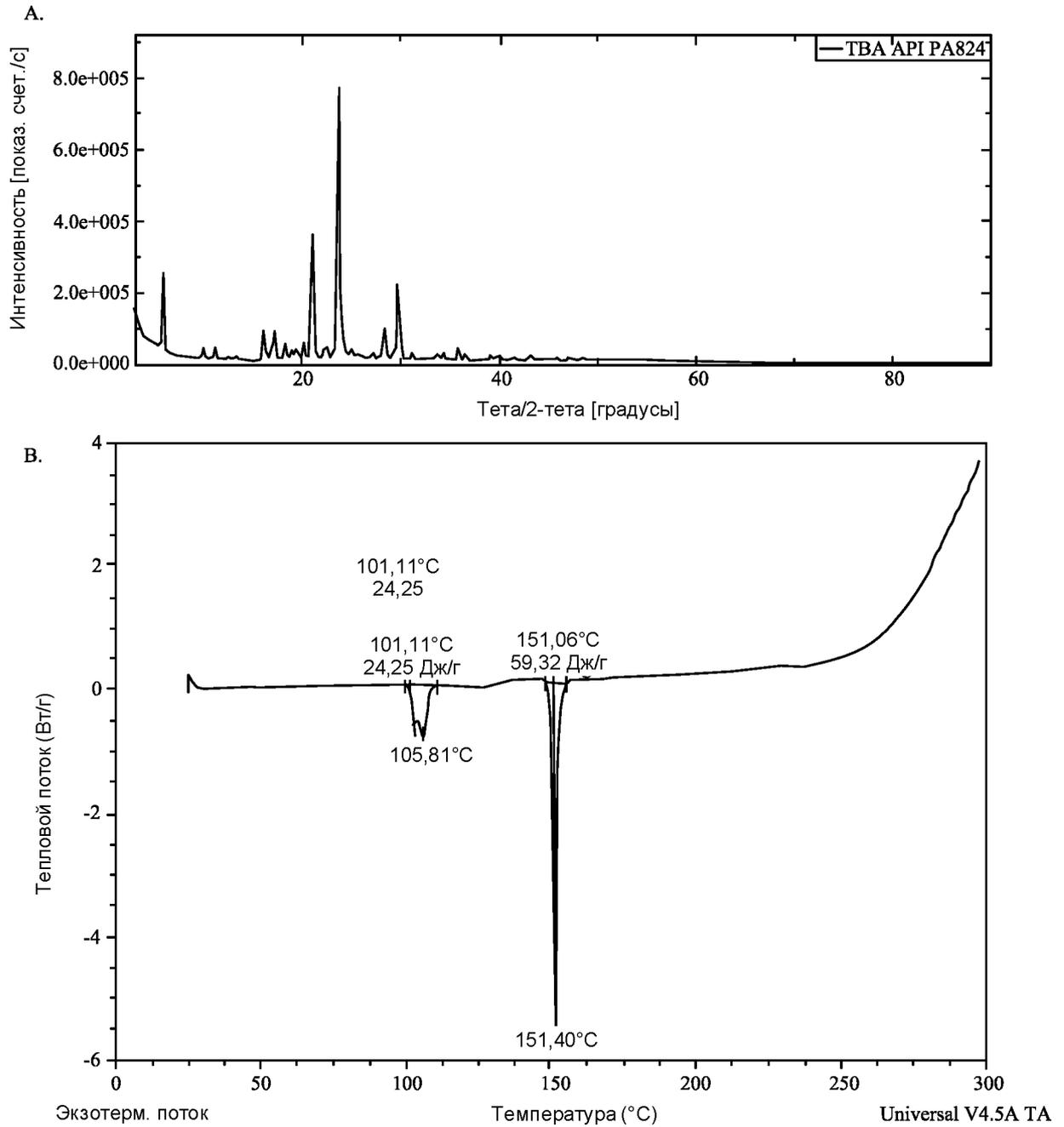


Фигура 17

2876028.4 113645-98276

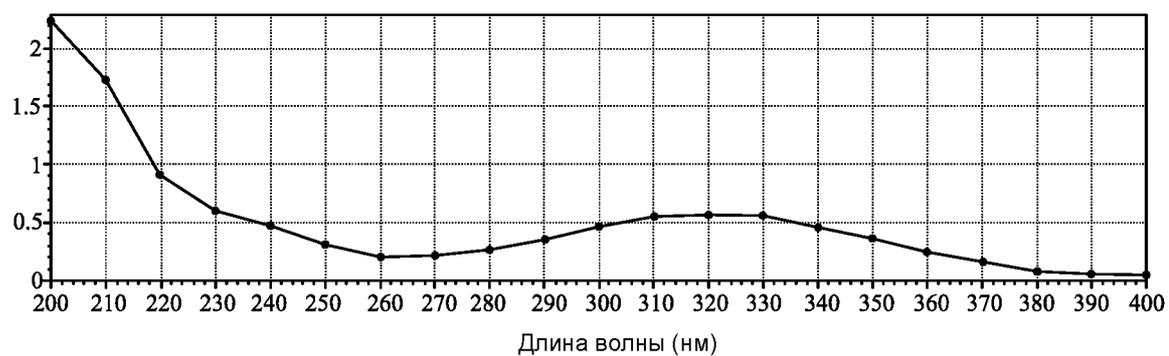


Фигура 18

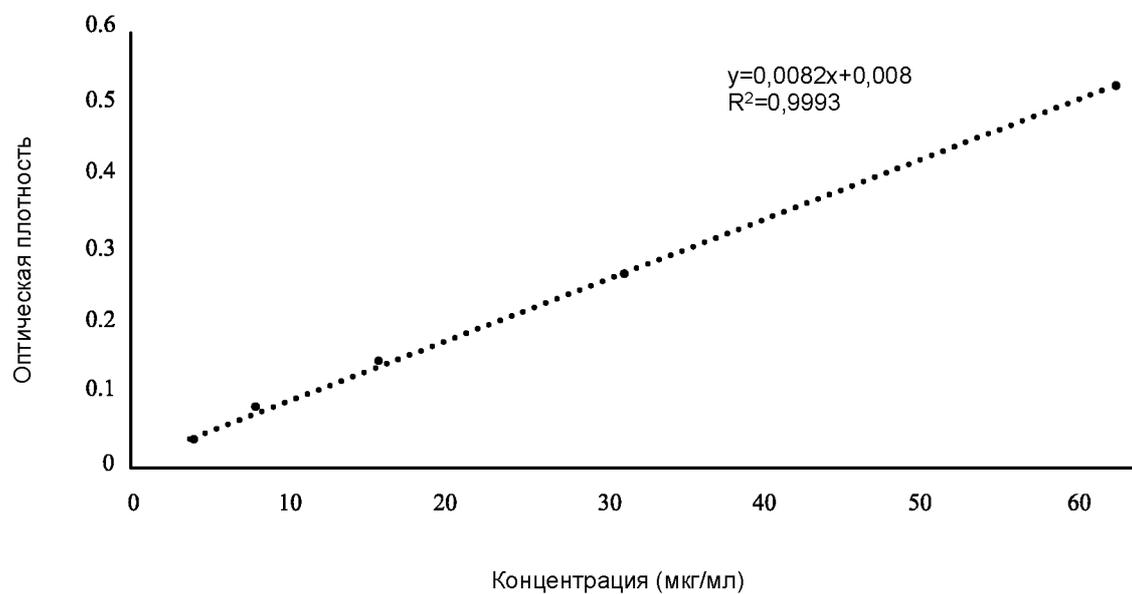


Фигура 19

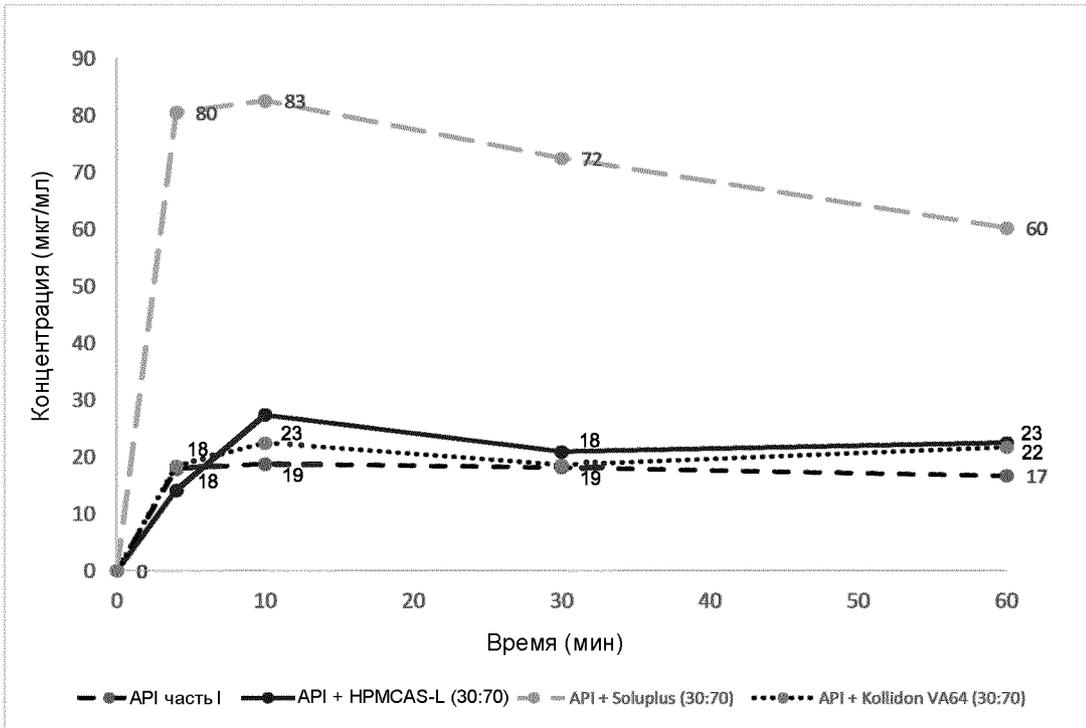
А. Спектральная развертка для РА-824



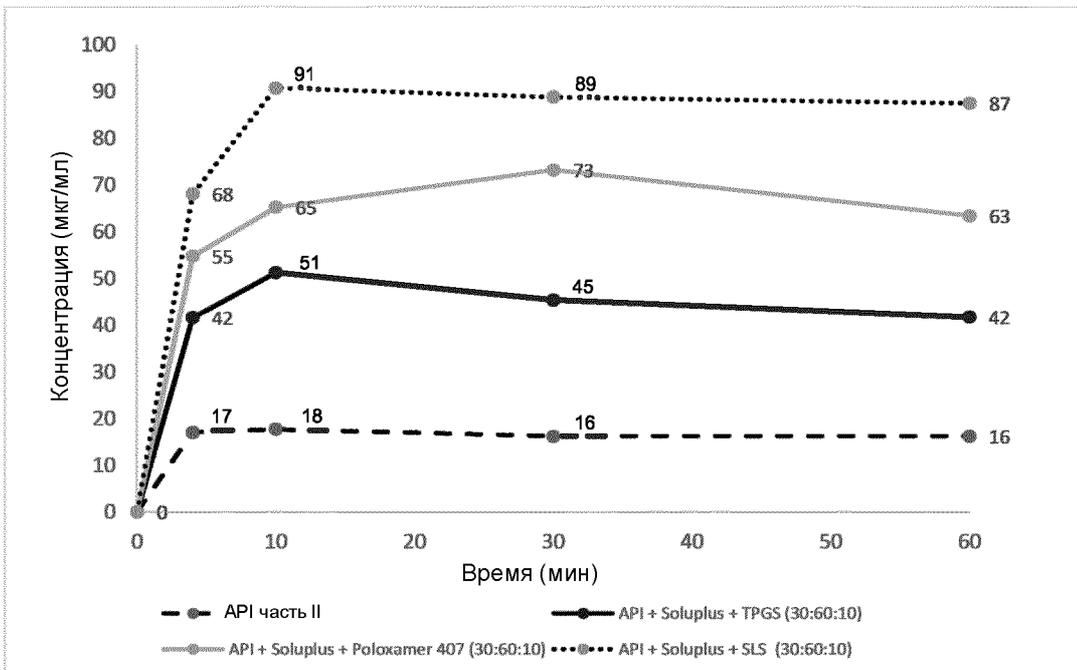
В. Стандартная кривая РА-824



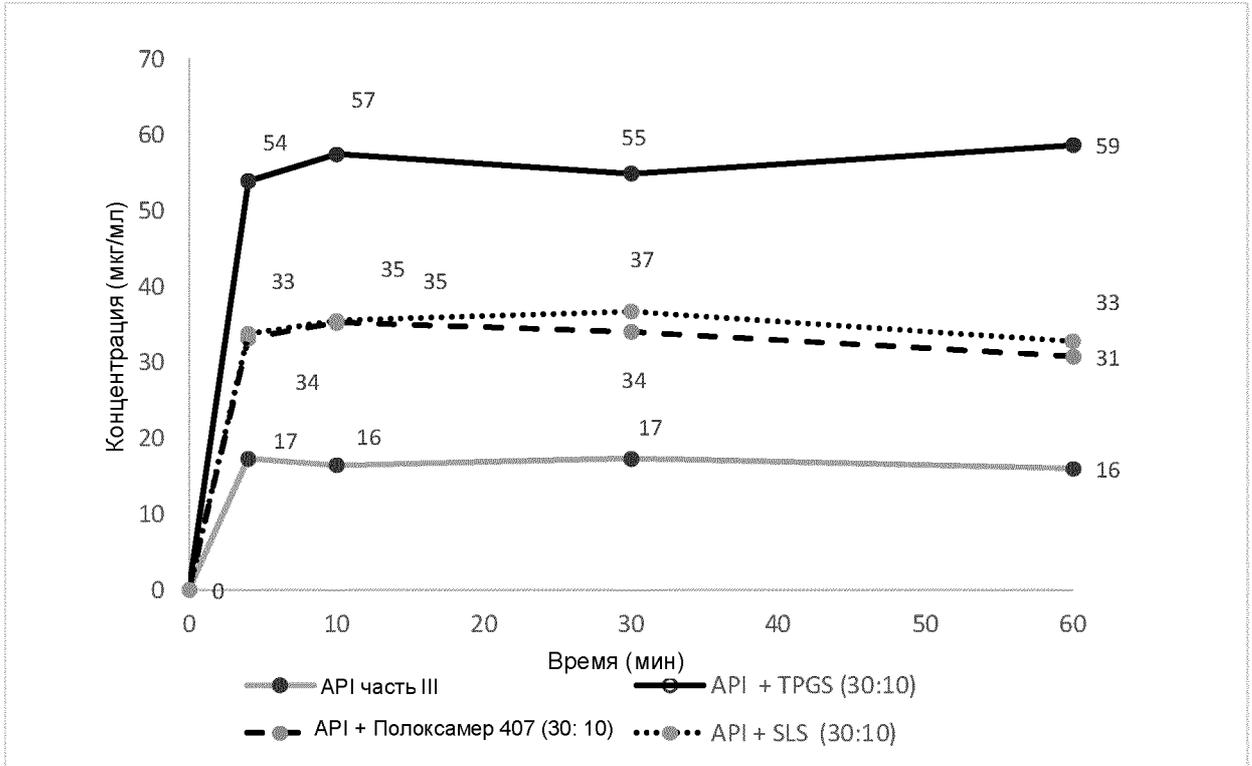
Фигура 20



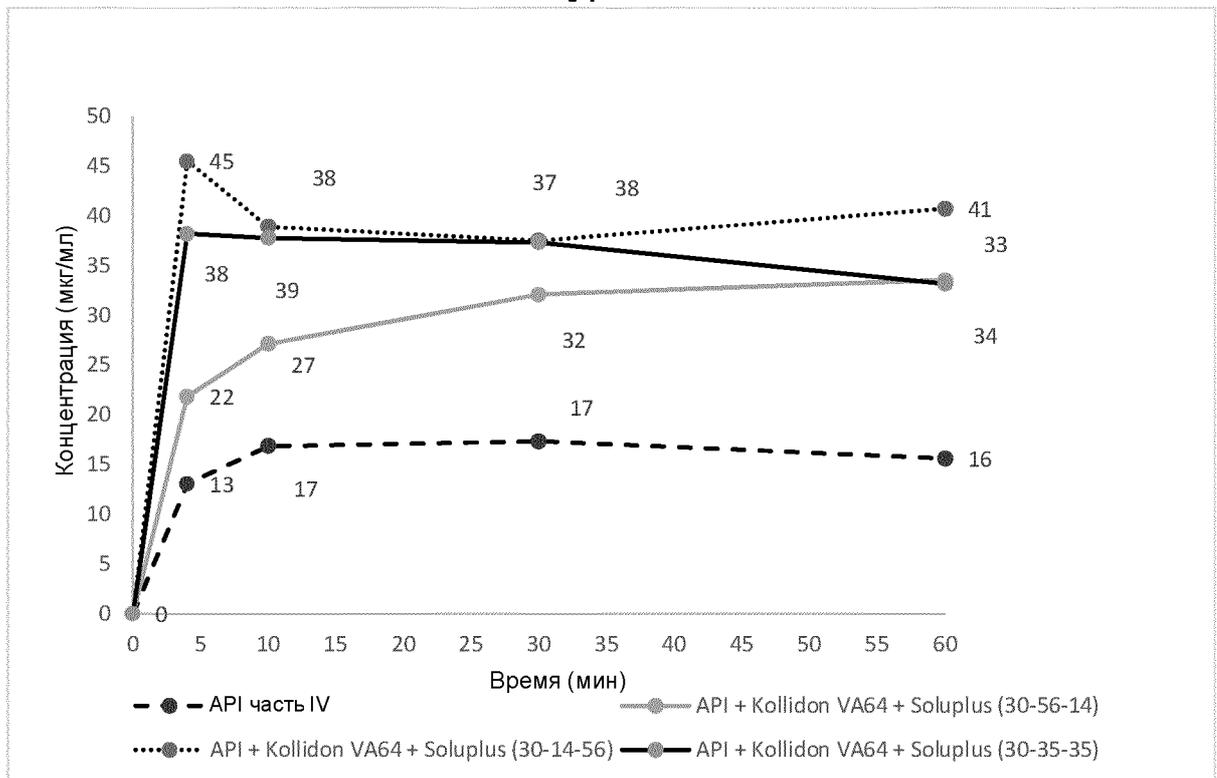
Фигура 21



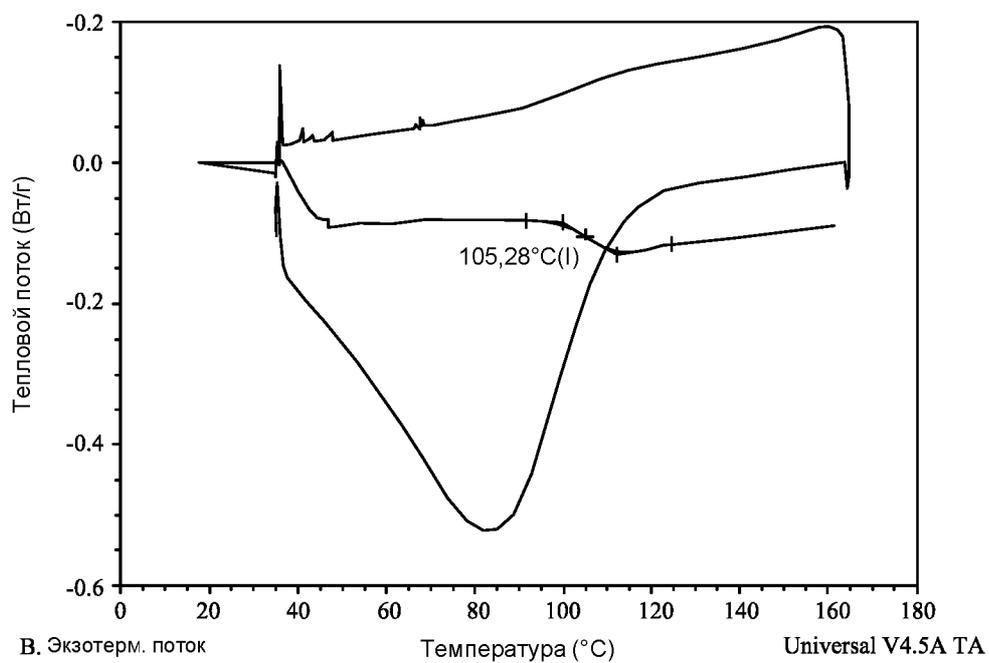
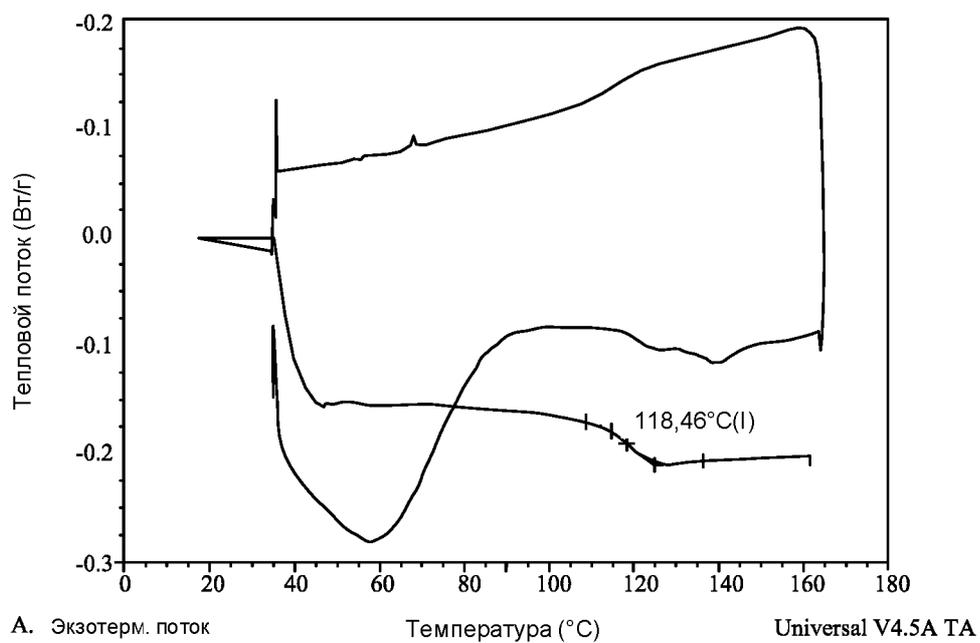
Фигура 22



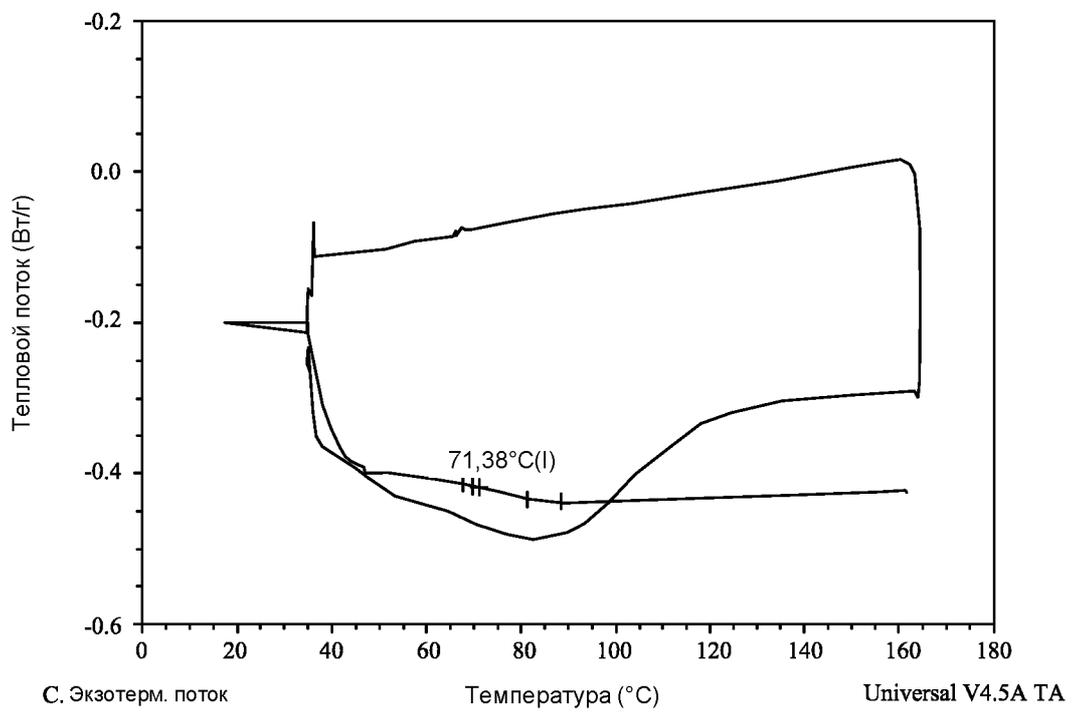
Фигура 23



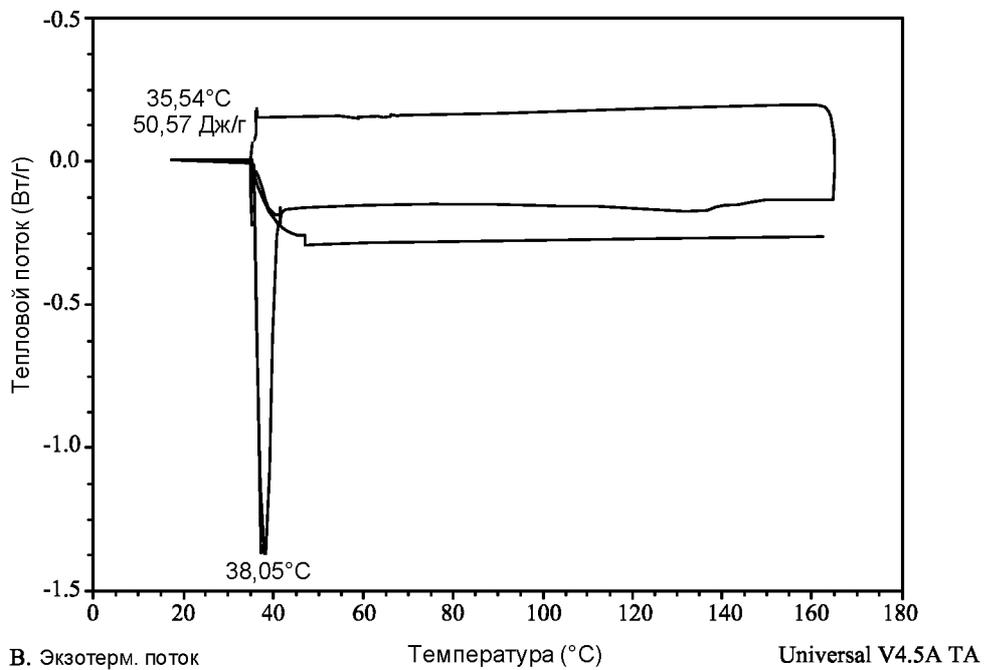
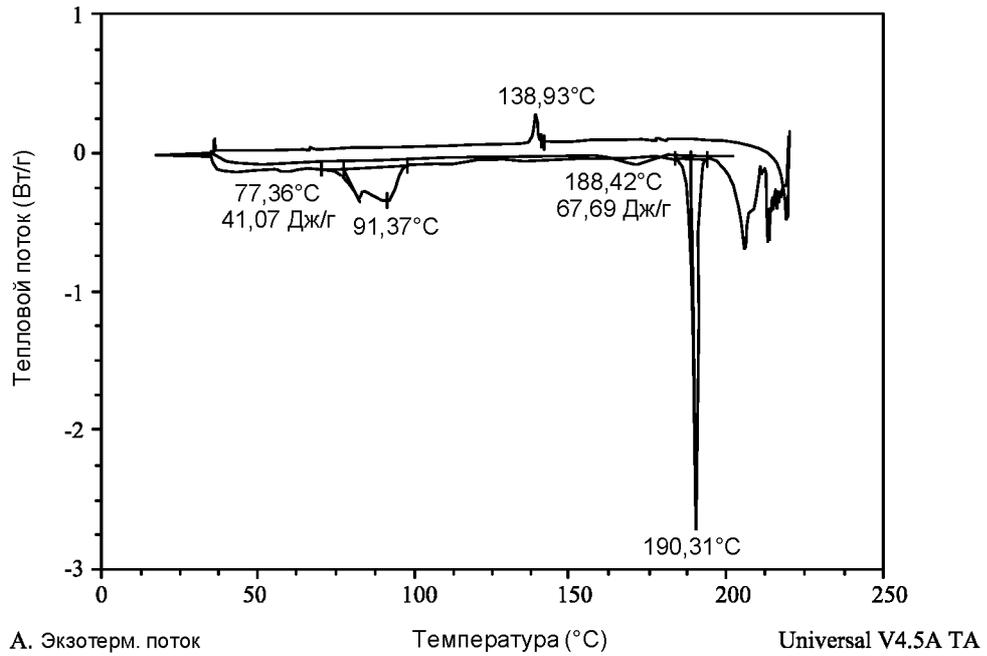
Фигура 24



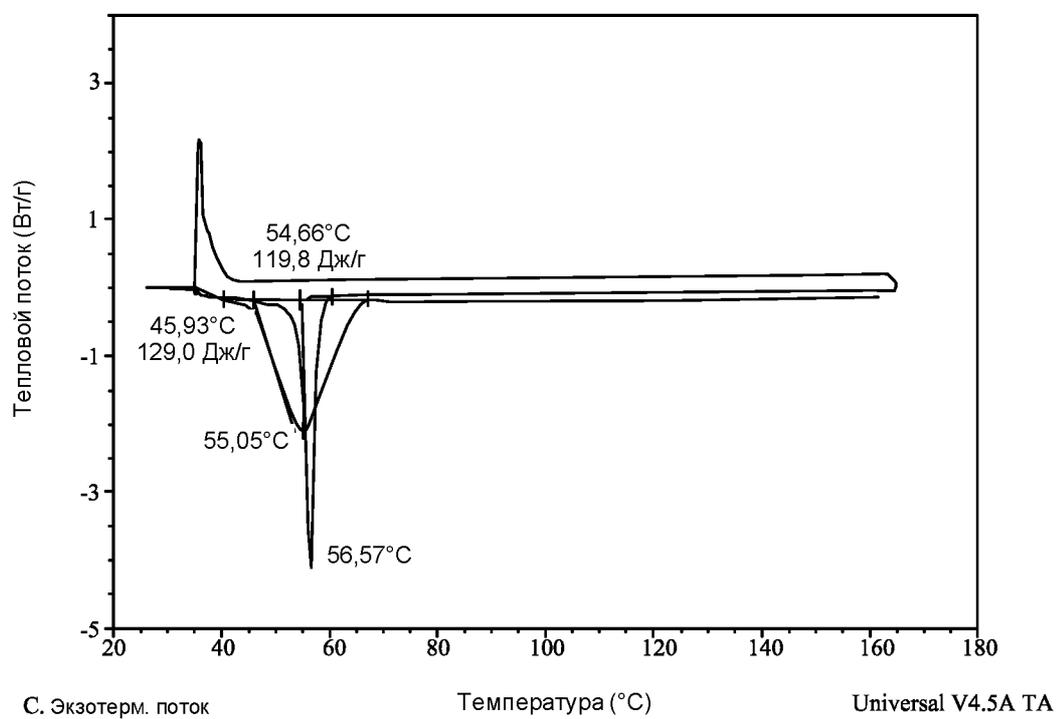
Фигура 25



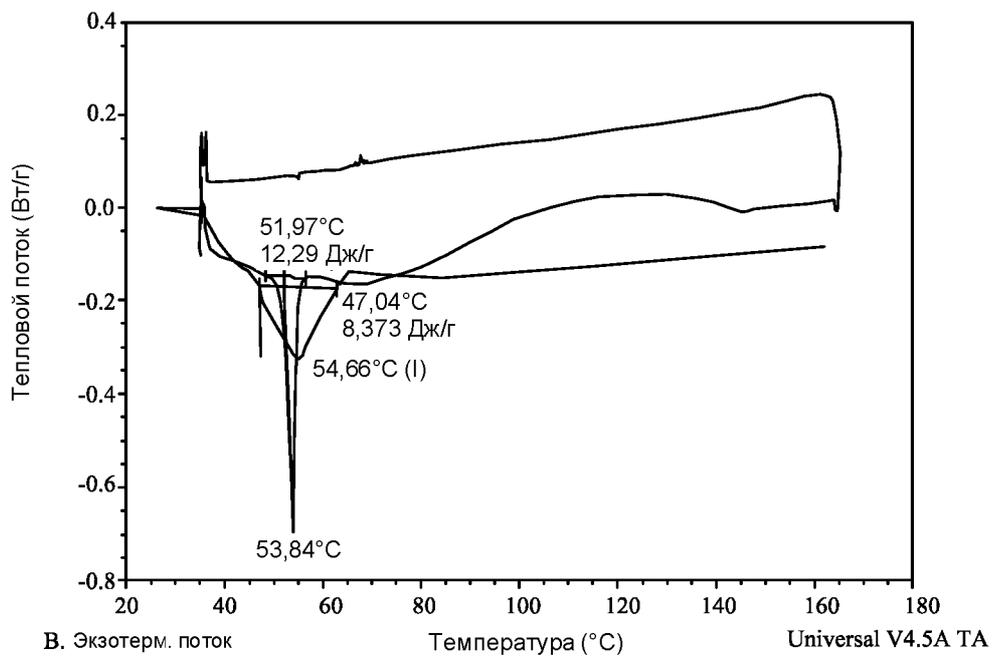
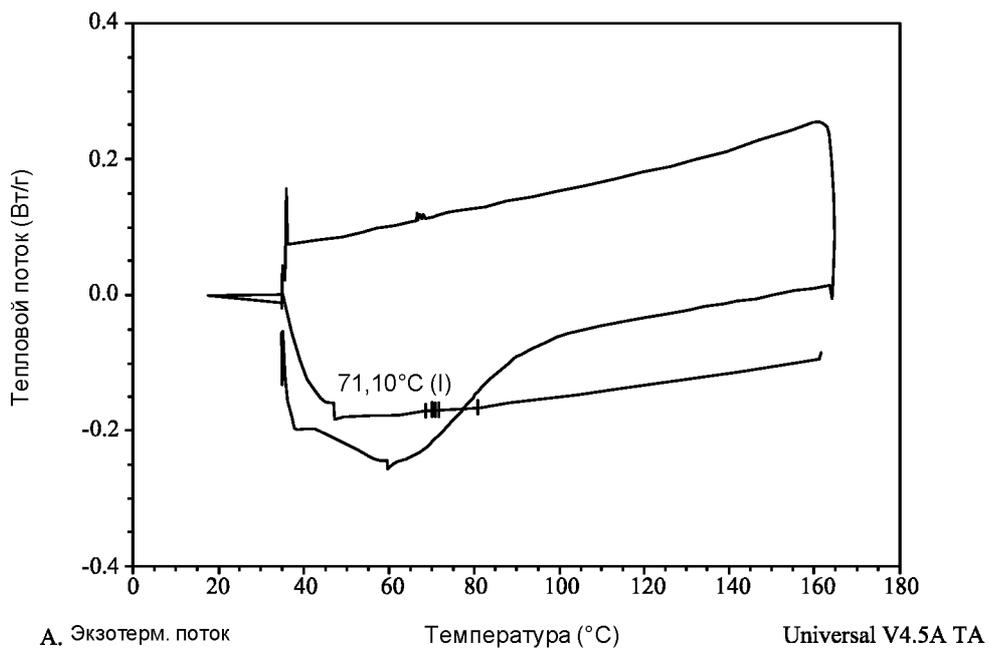
Фигура 25 (продолж.)



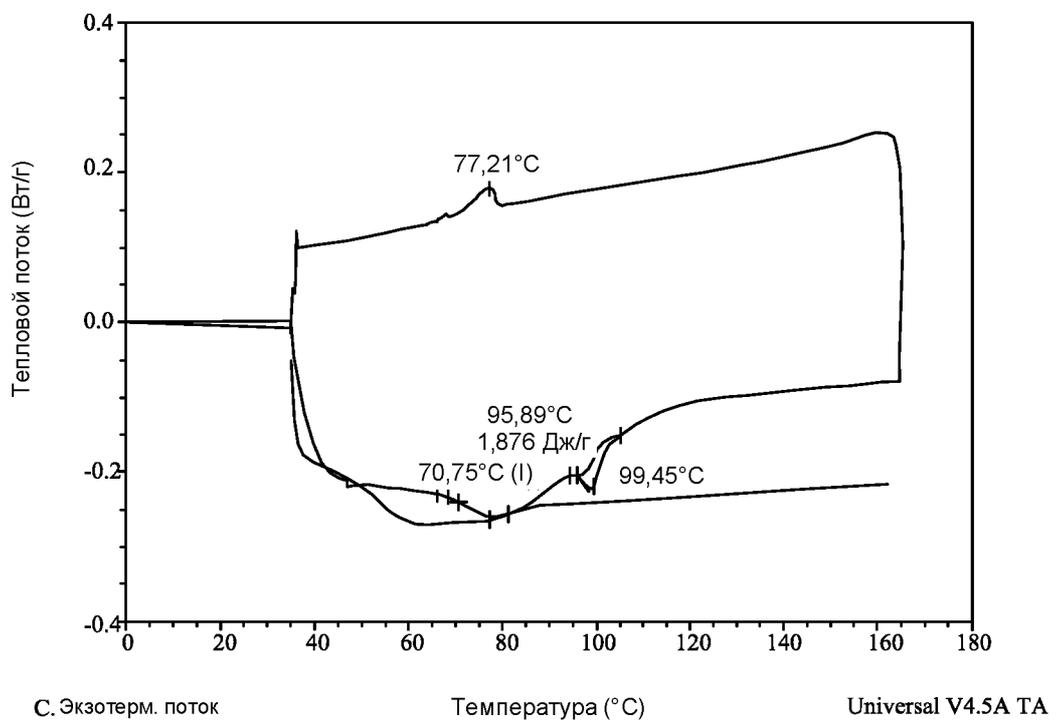
Фигура 26



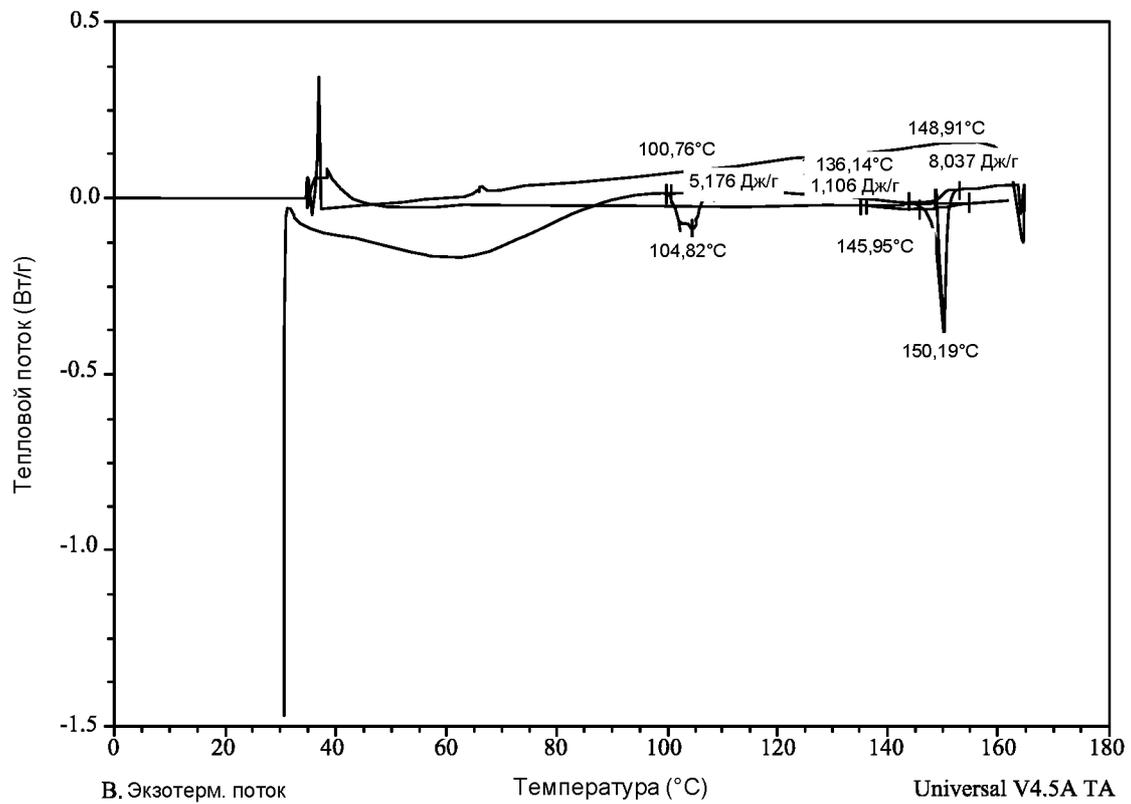
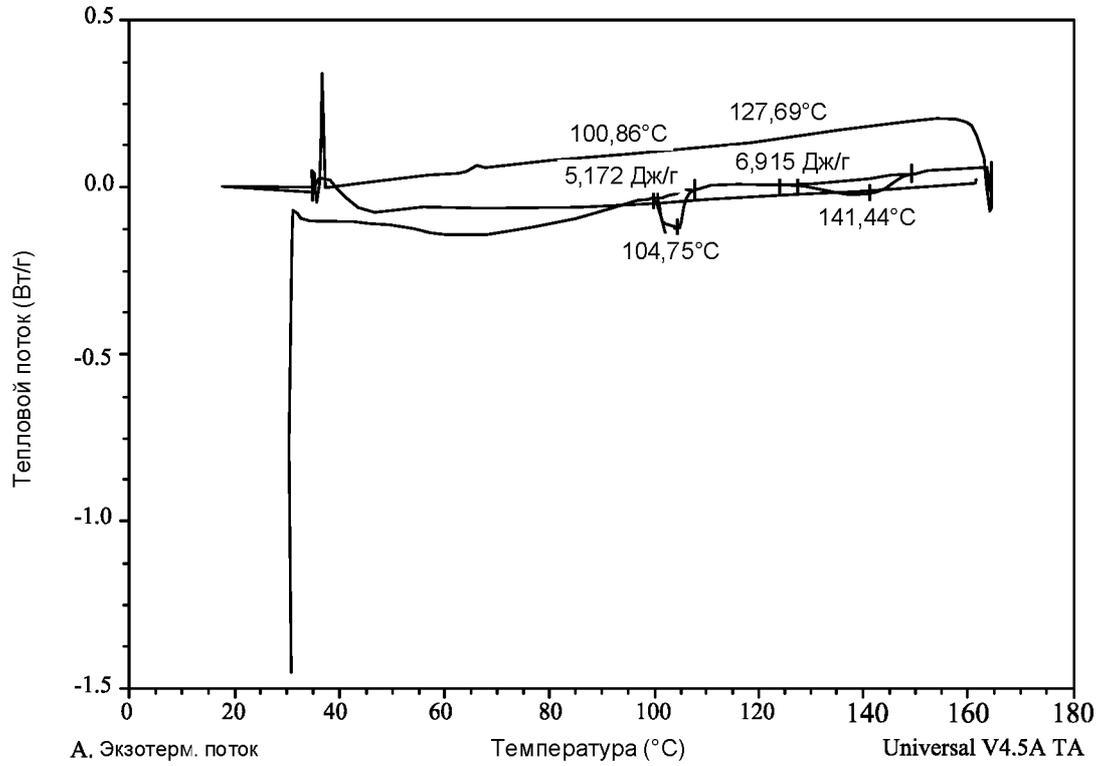
Фигура 26 (продолж.)



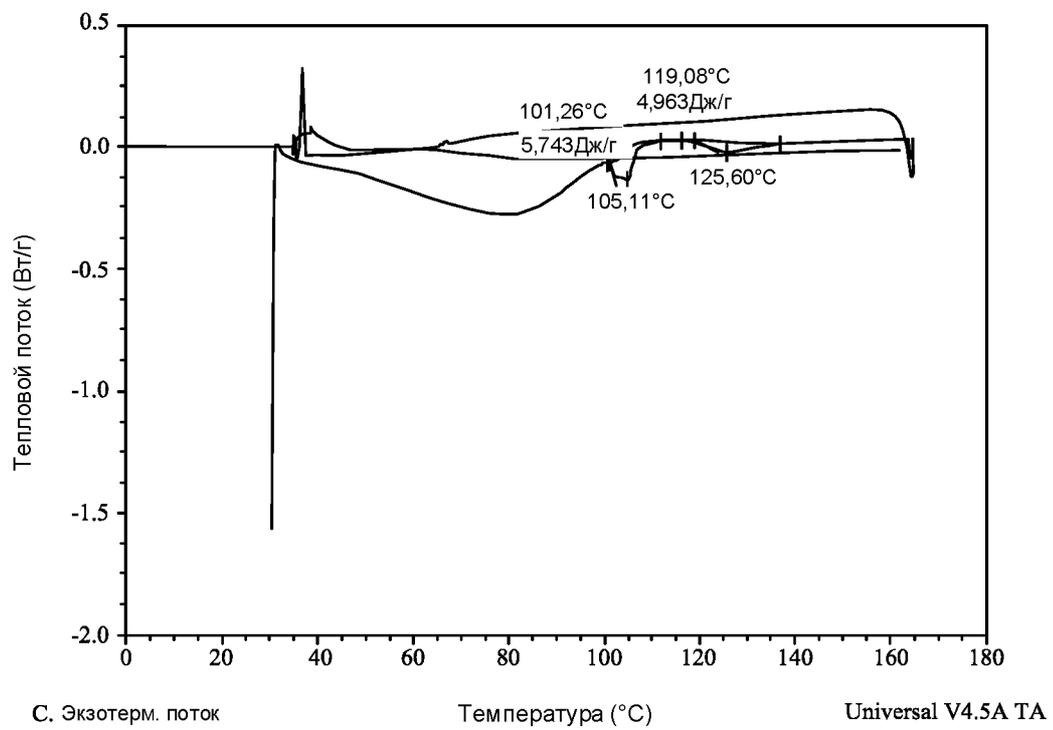
Фигура 27



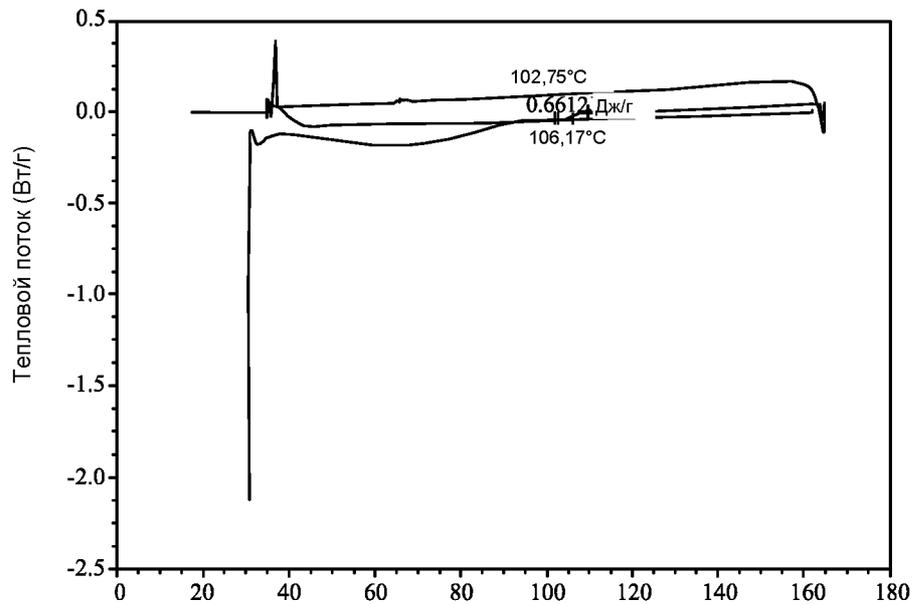
Фигура 27 (продолж.)



Фигура 28



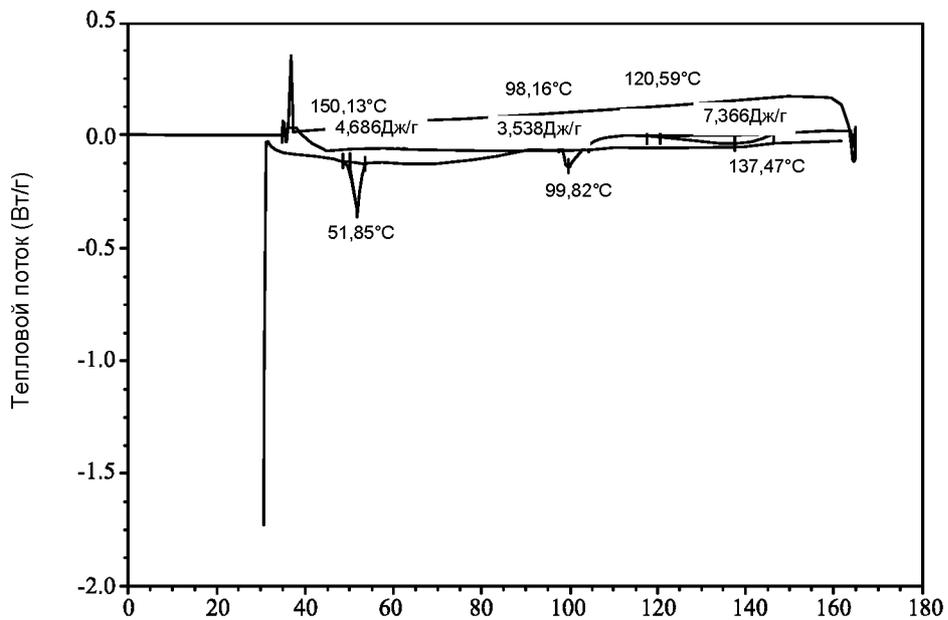
Фигура 28 (продолж.)



А. Экзотерм. поток

Температура (°C)

Universal V4.5A TA

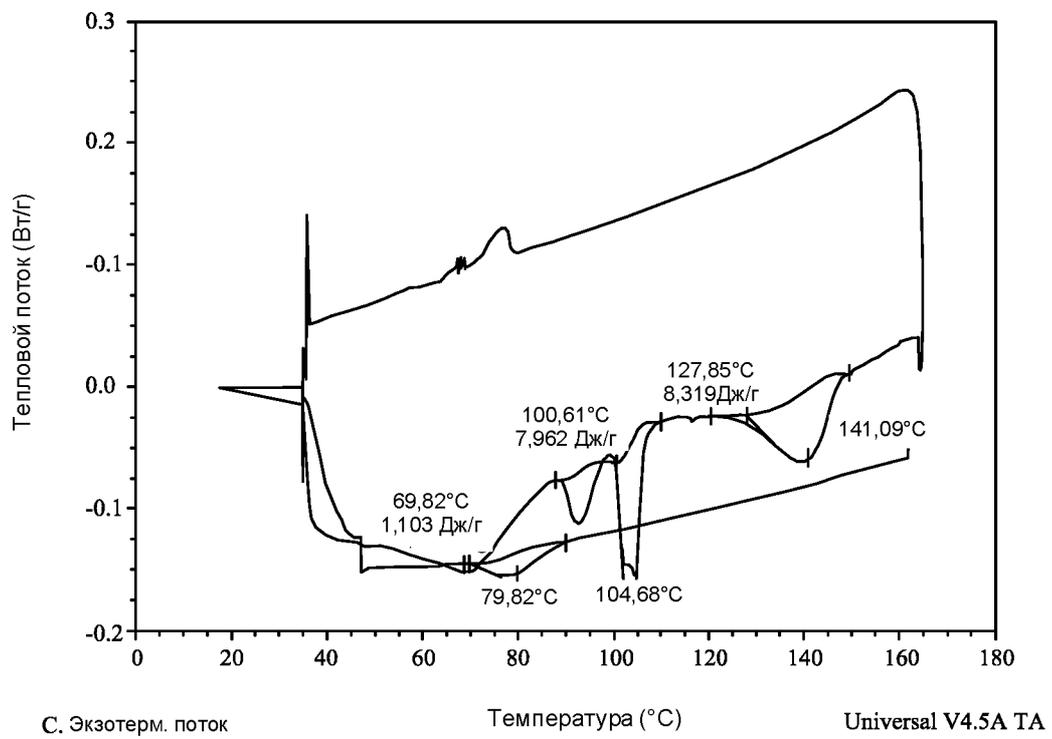


В. Экзотерм. поток

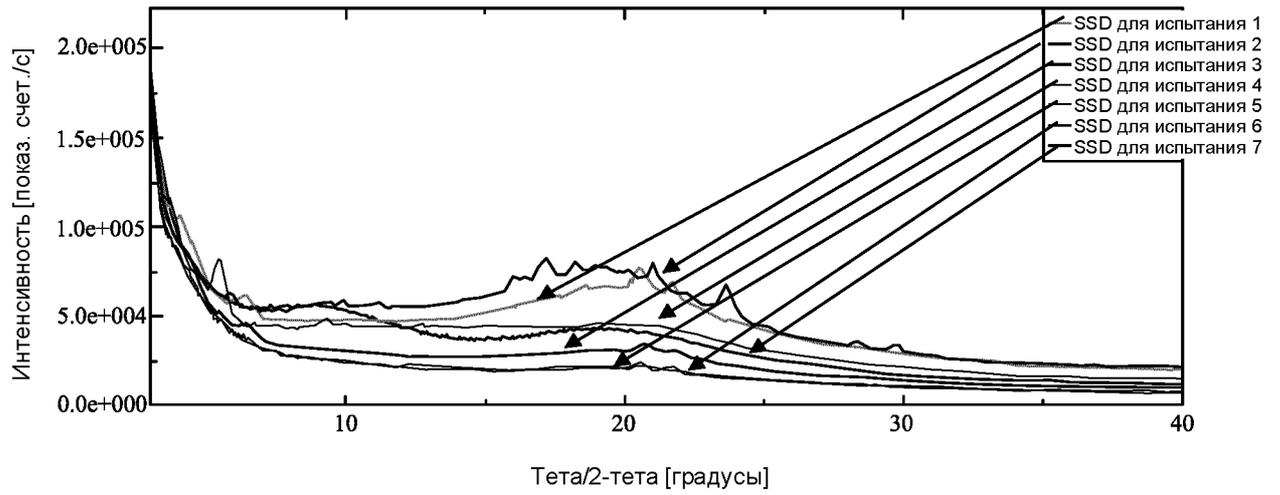
Температура (°C)

Universal V4.5A TA

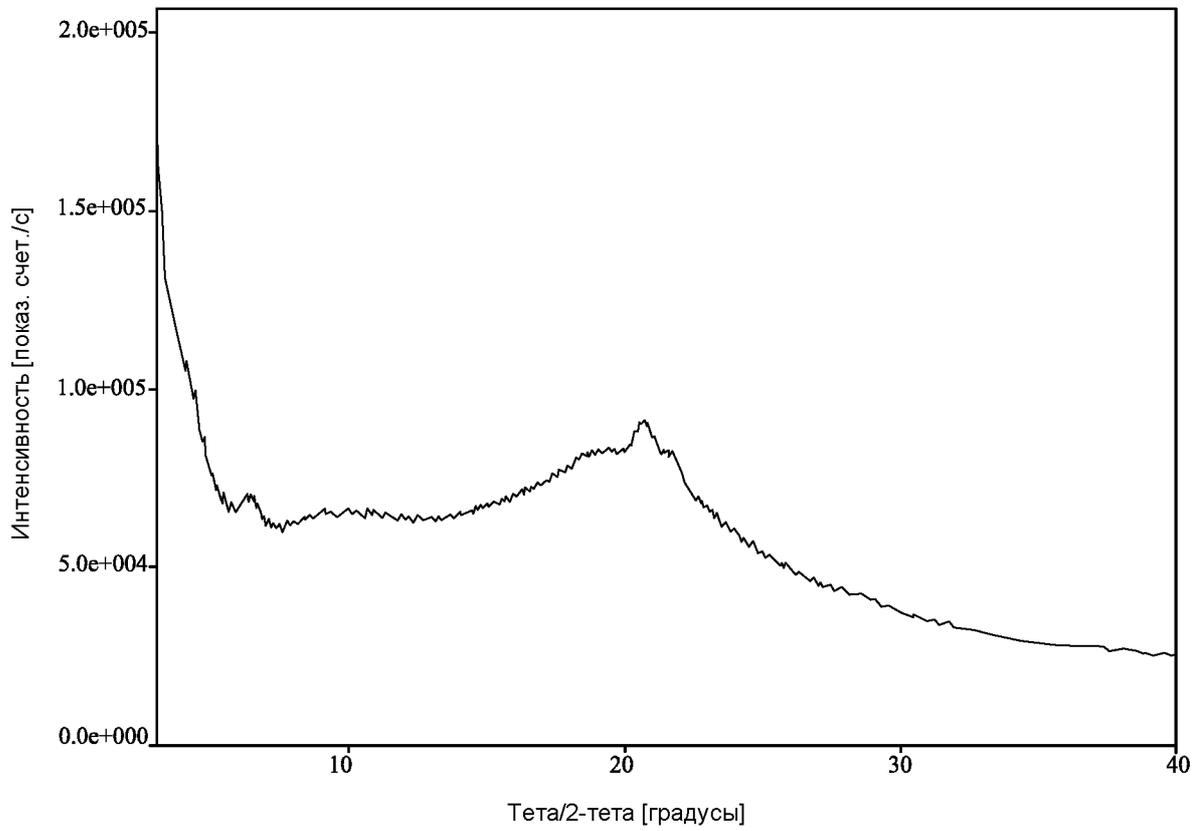
Фигура 29



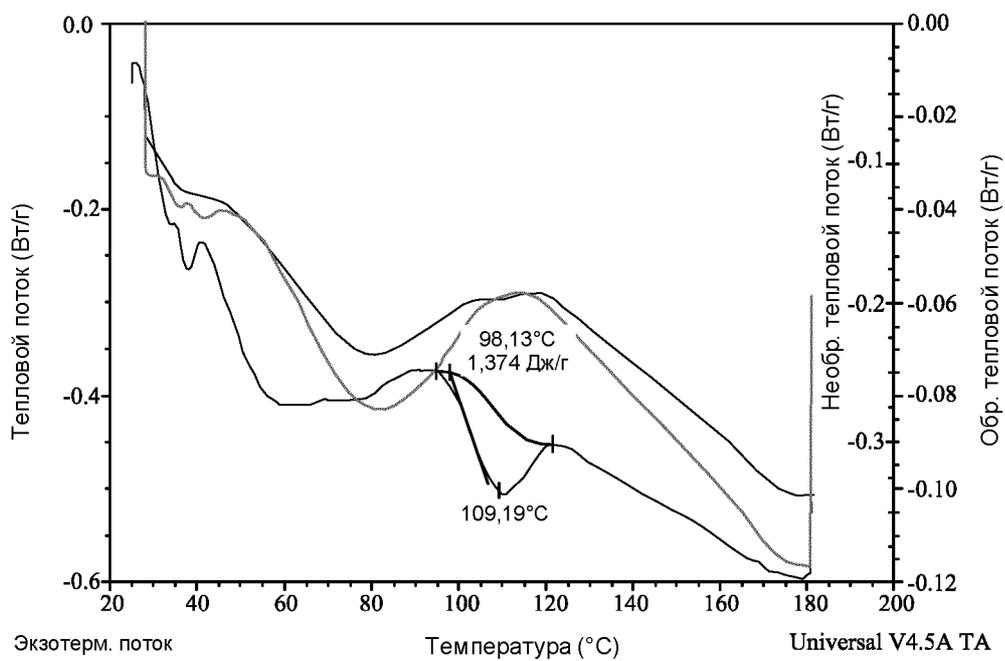
Фигура 29 (продолж.)



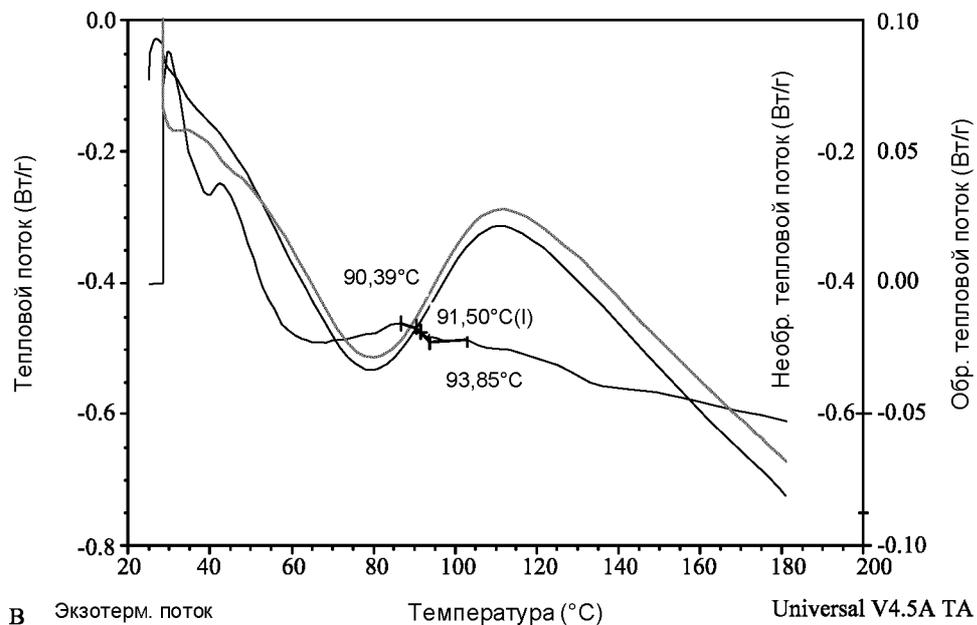
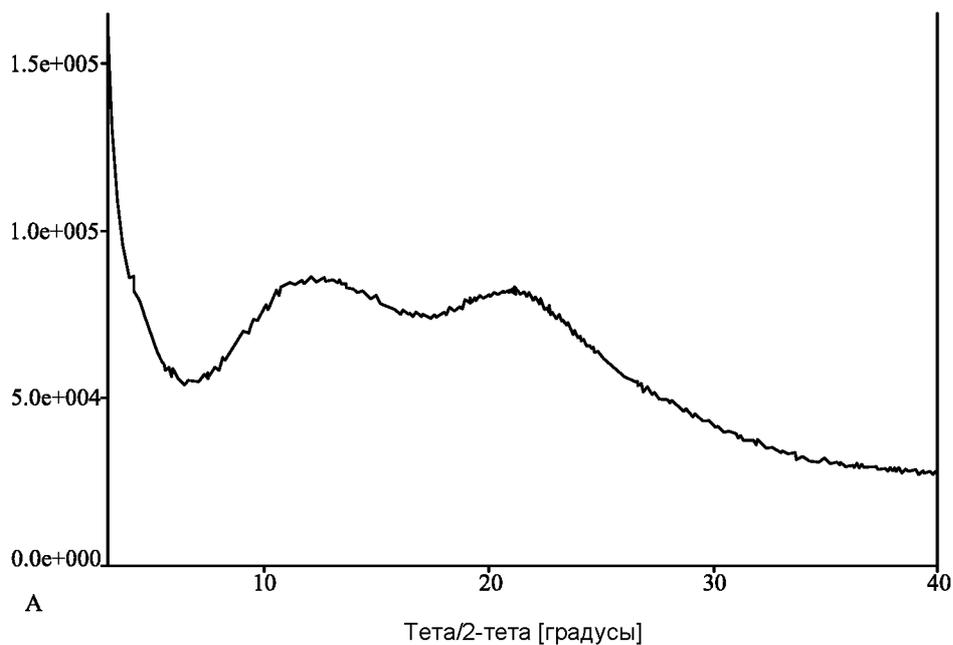
Фигура 30



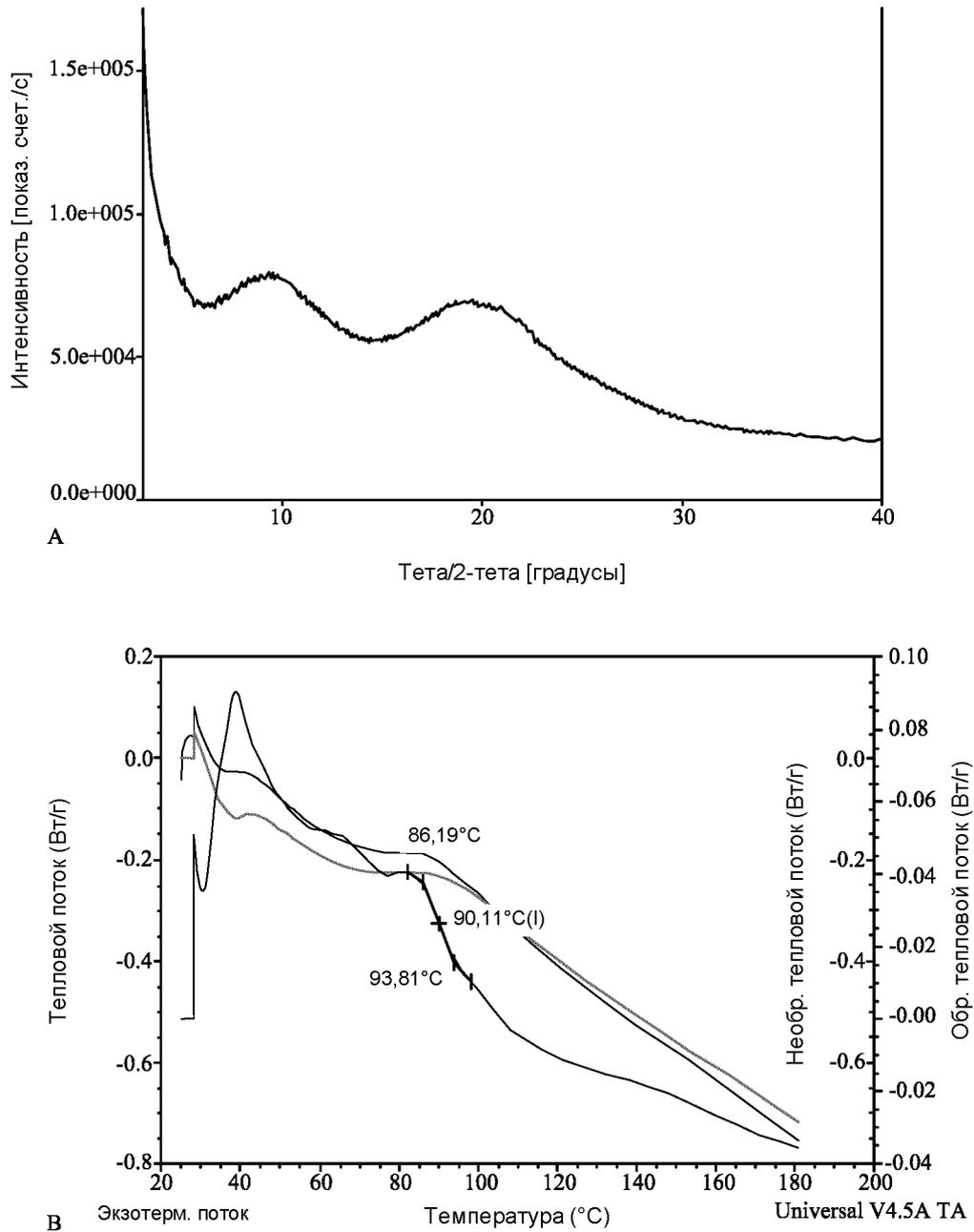
Фигура 31А



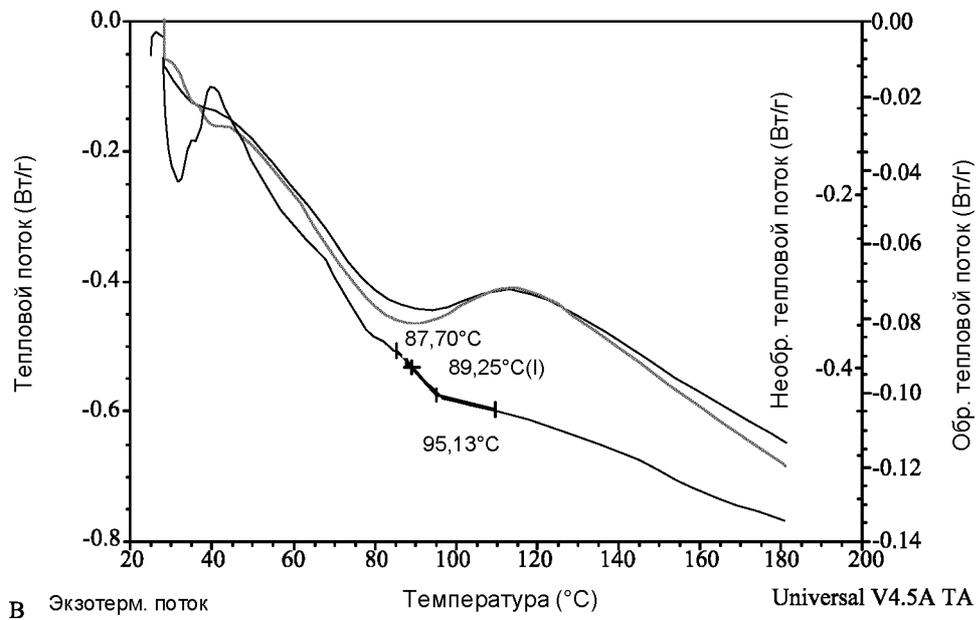
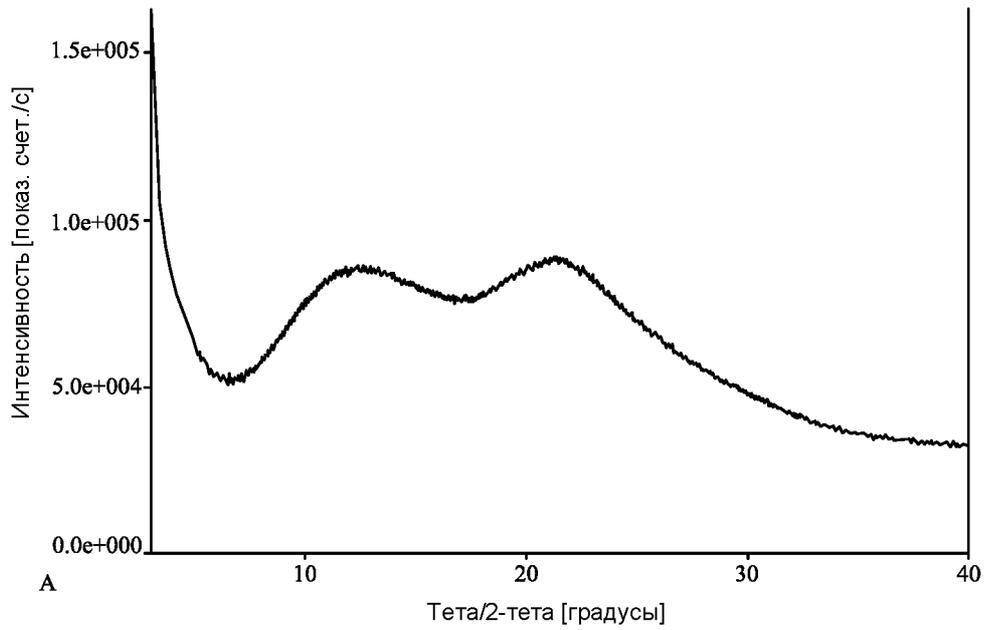
Фигура 31В



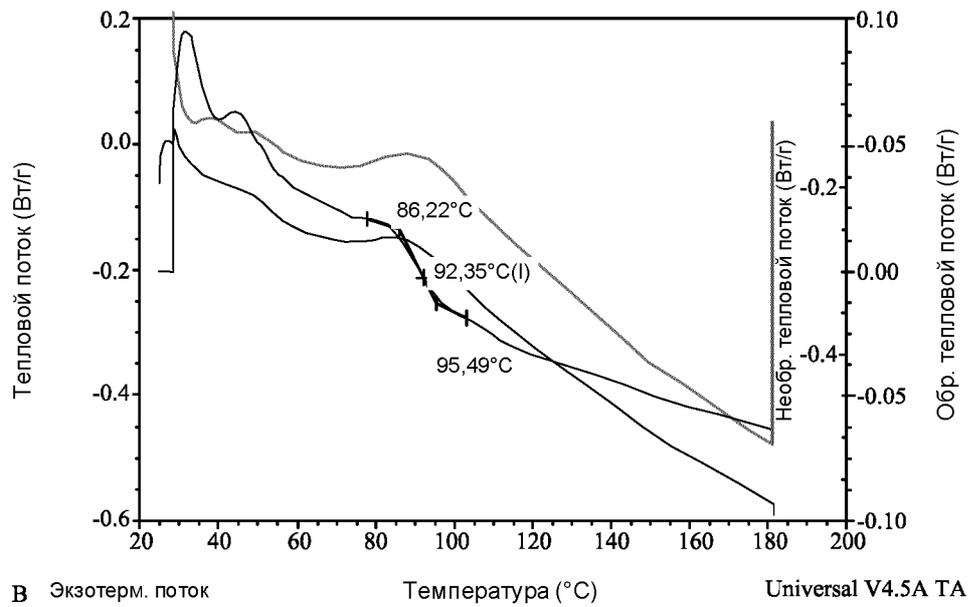
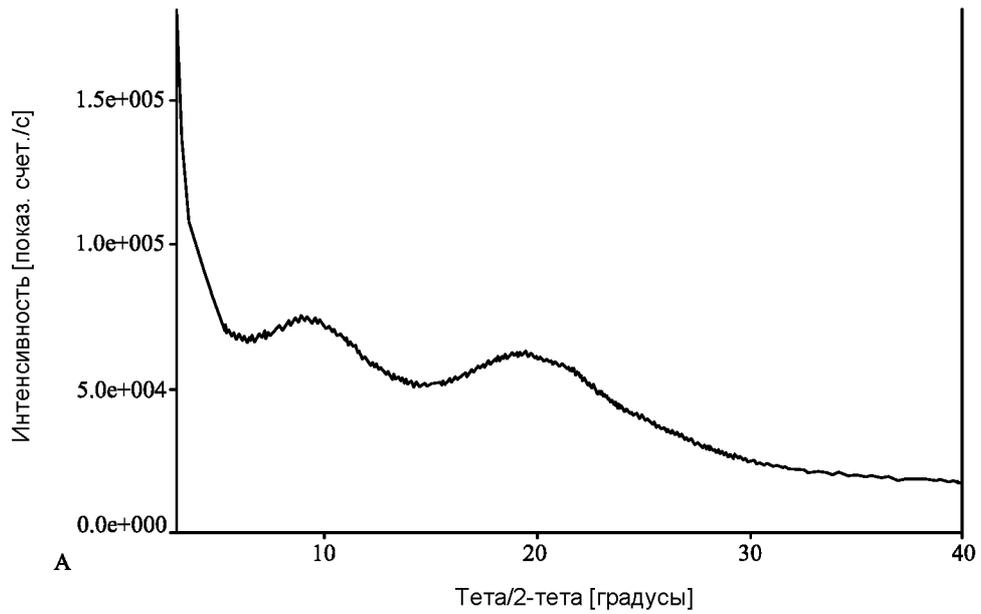
Фигура 32



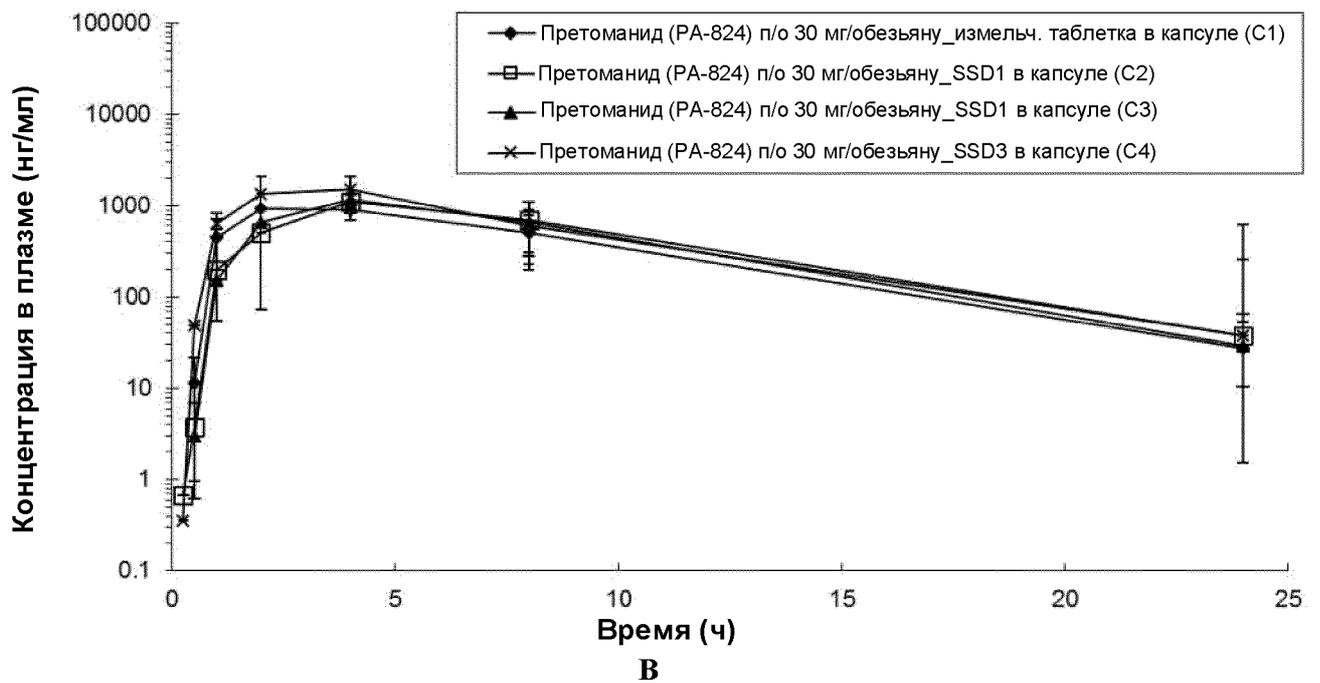
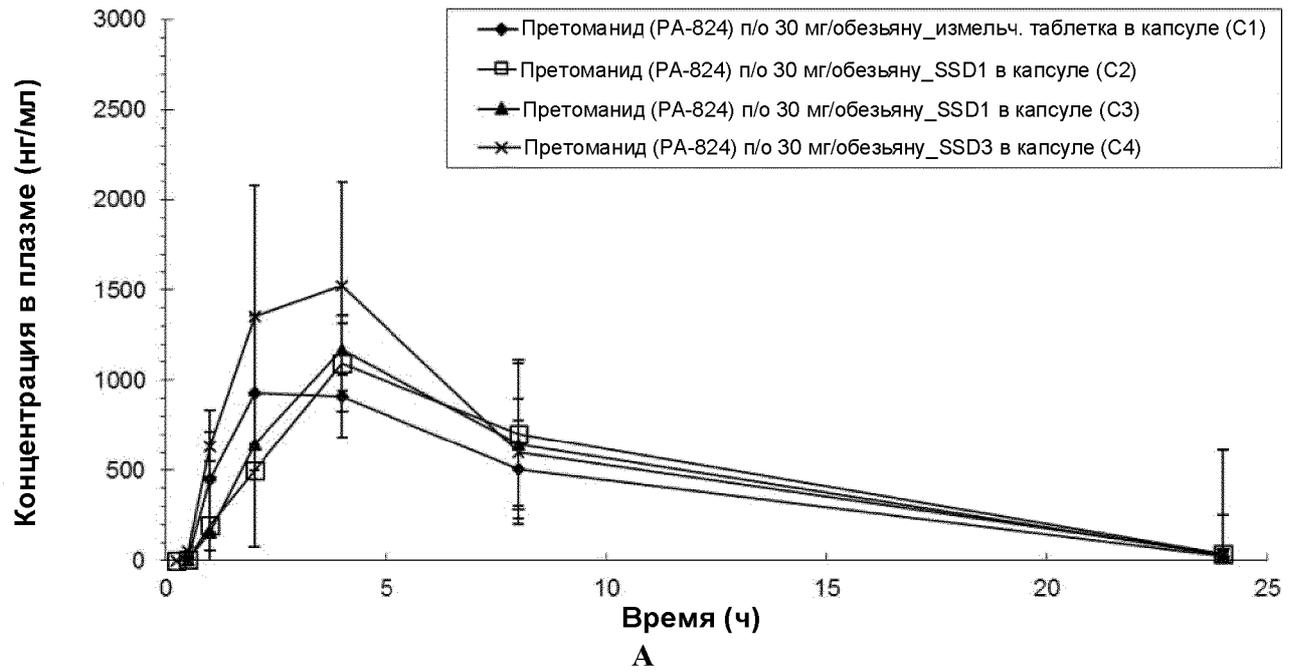
Фигура 33



Фигура 34

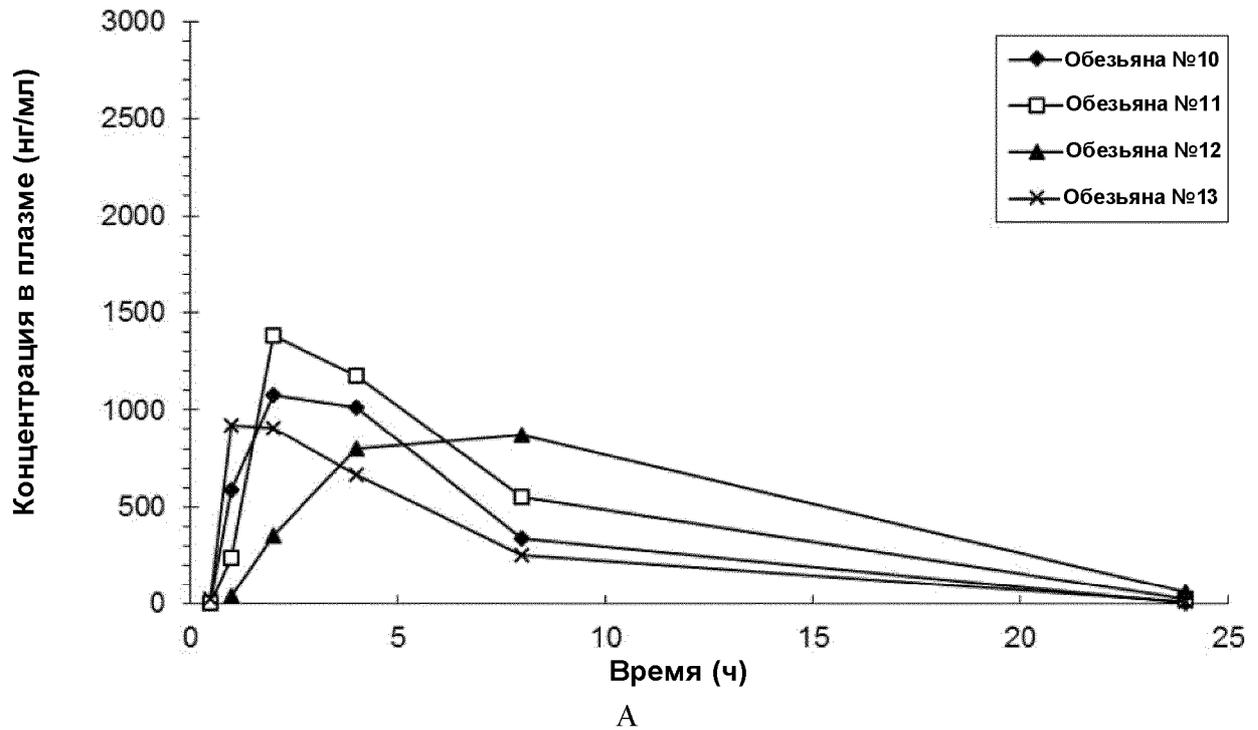


Фигура 35

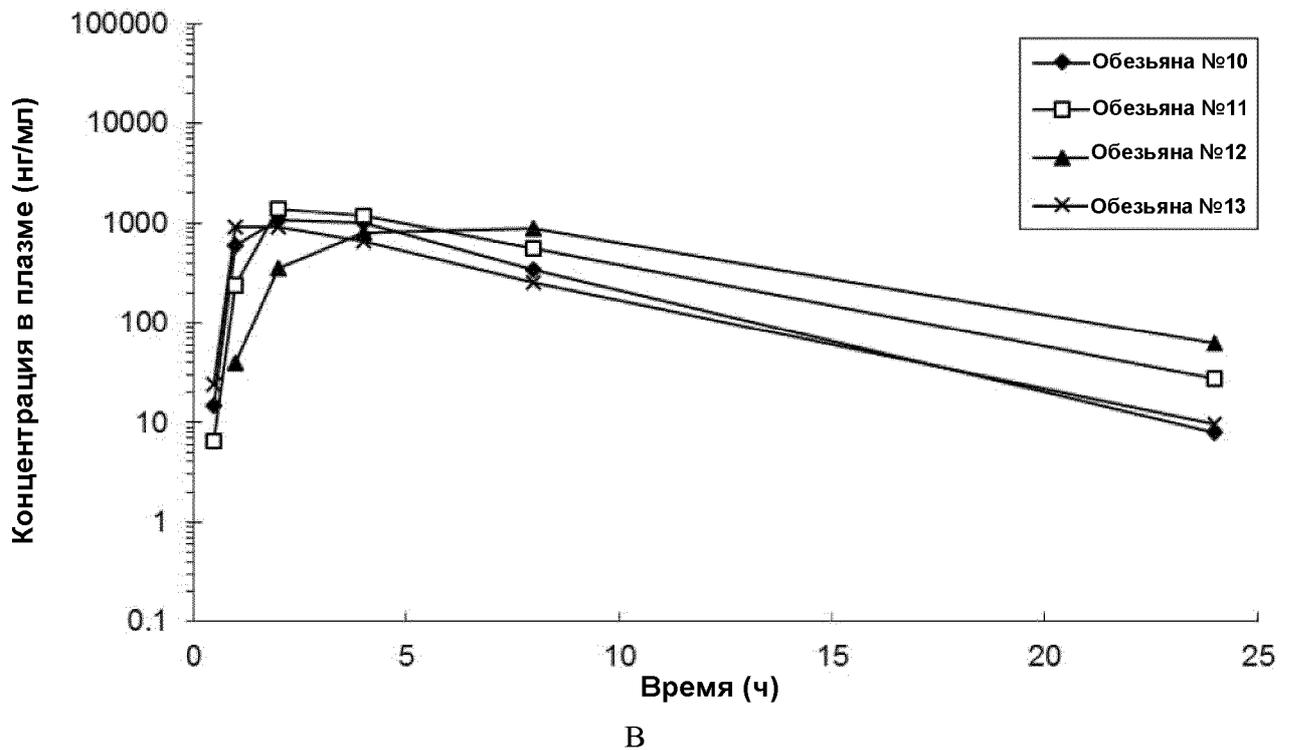


Фигура 36

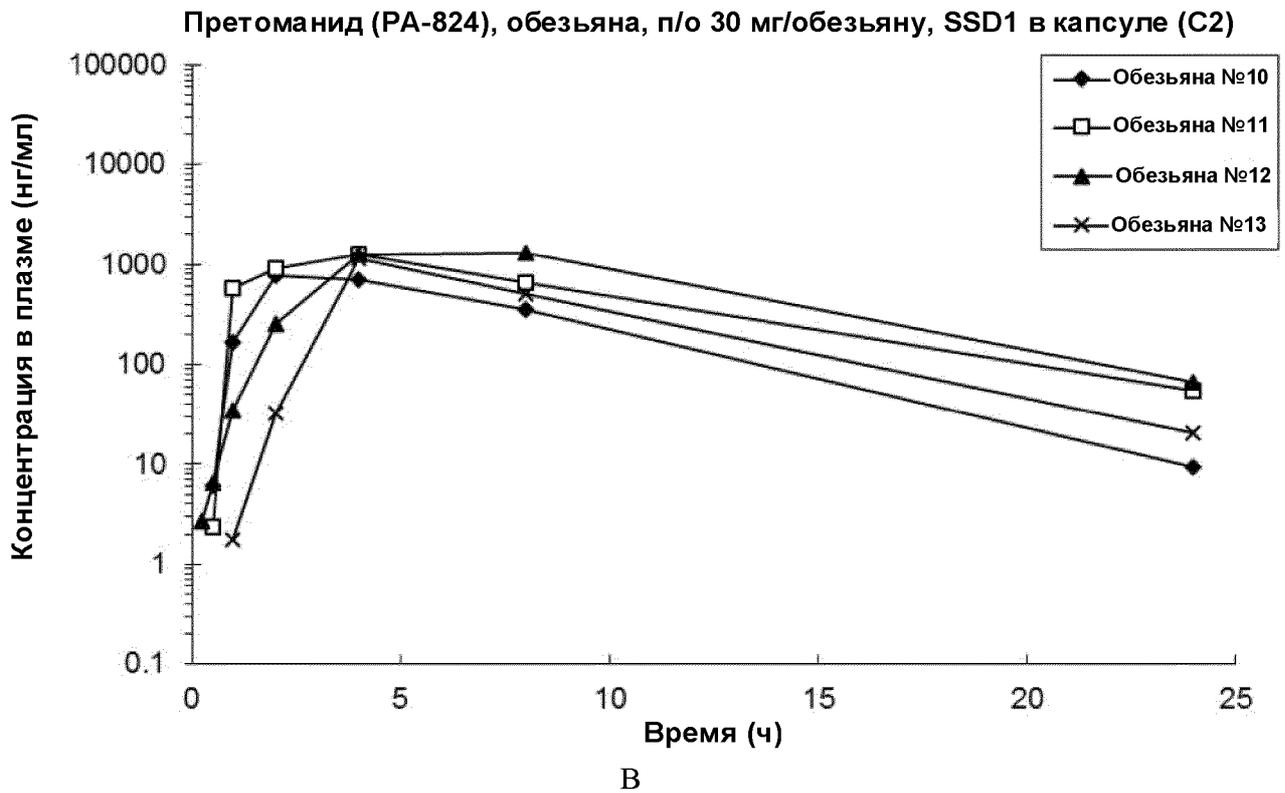
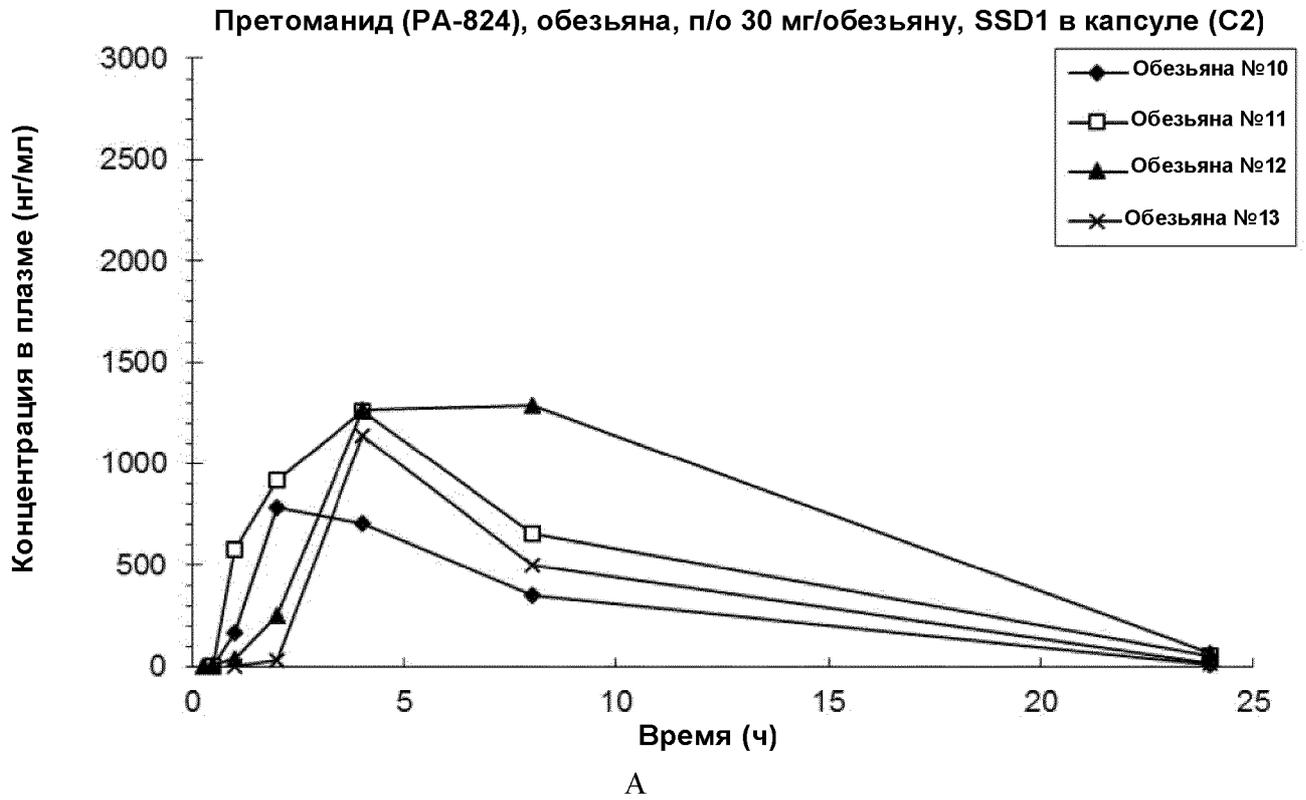
Претоманид (РА-824), обезьяна, п/о 30 мг/обезьяну, измельченная таблетка в капсуле (С1)



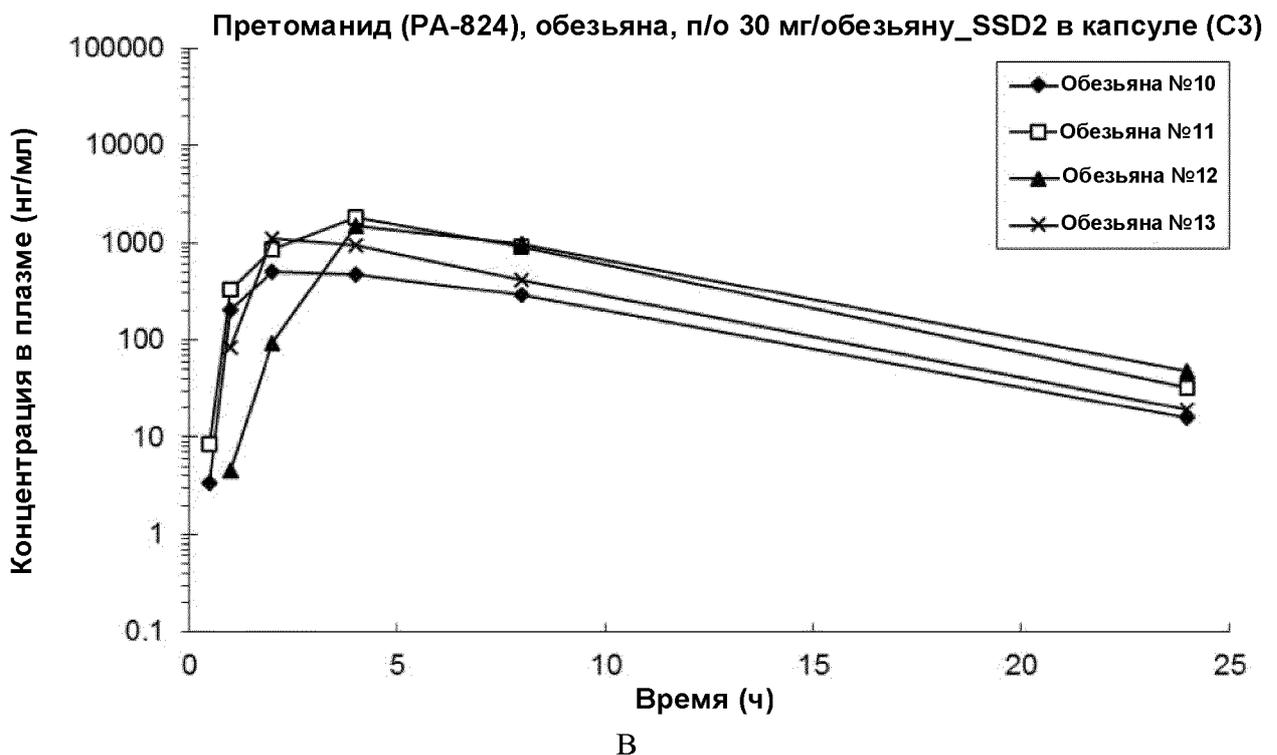
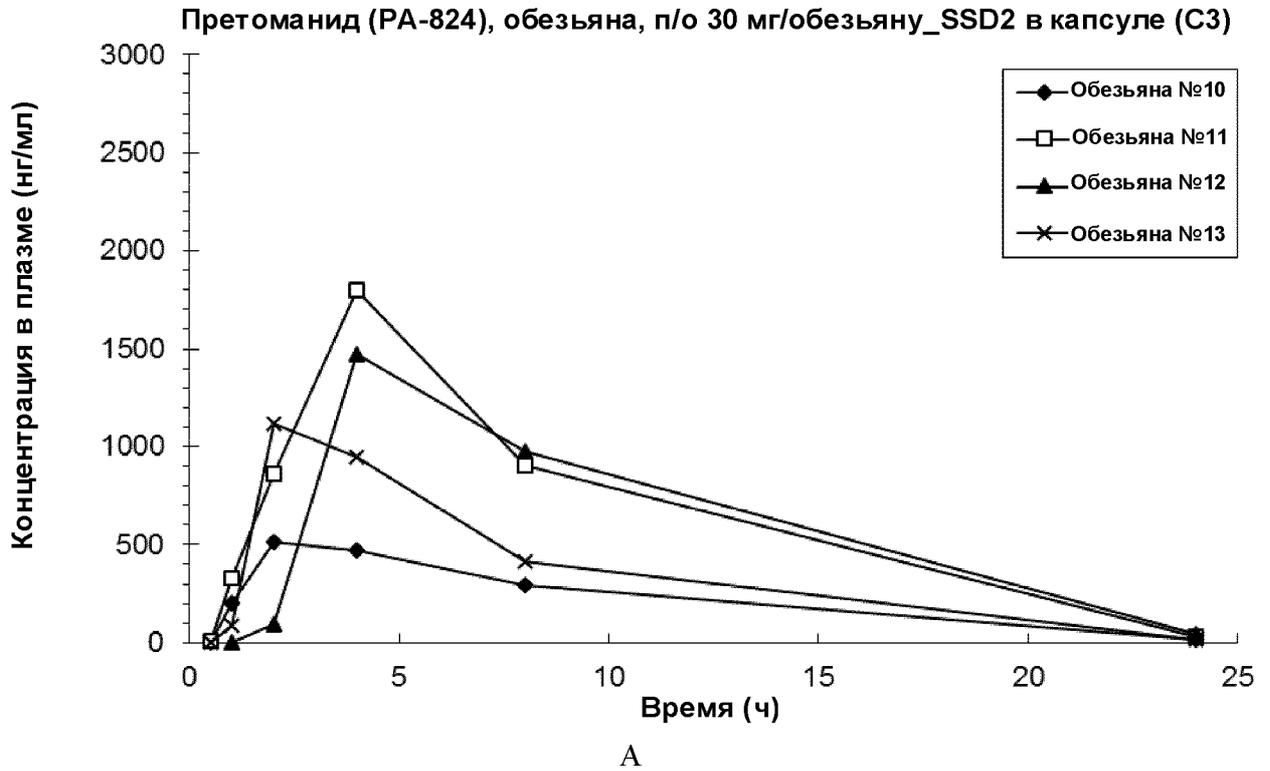
Претоманид (РА-824), обезьяна, п/о 30 мг/обезьяну, измельченная таблетка в капсуле (С1)



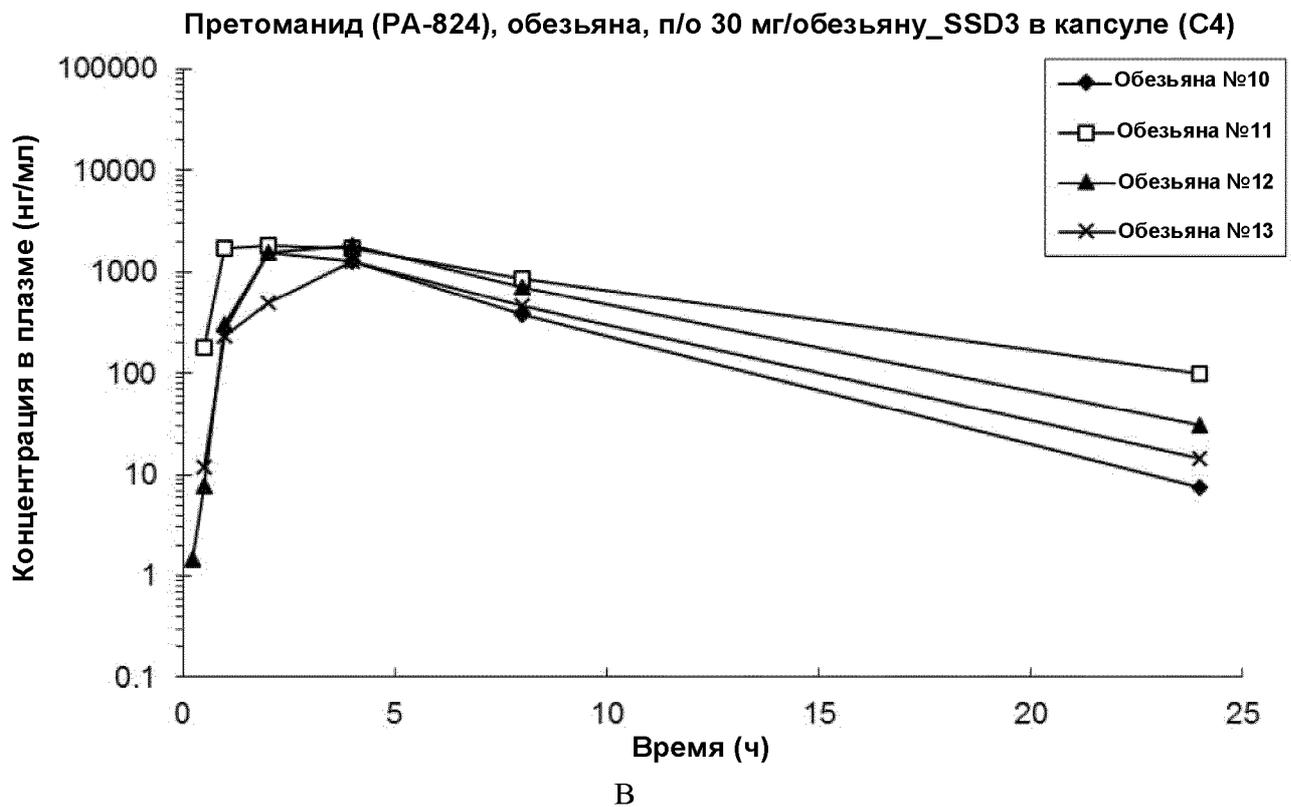
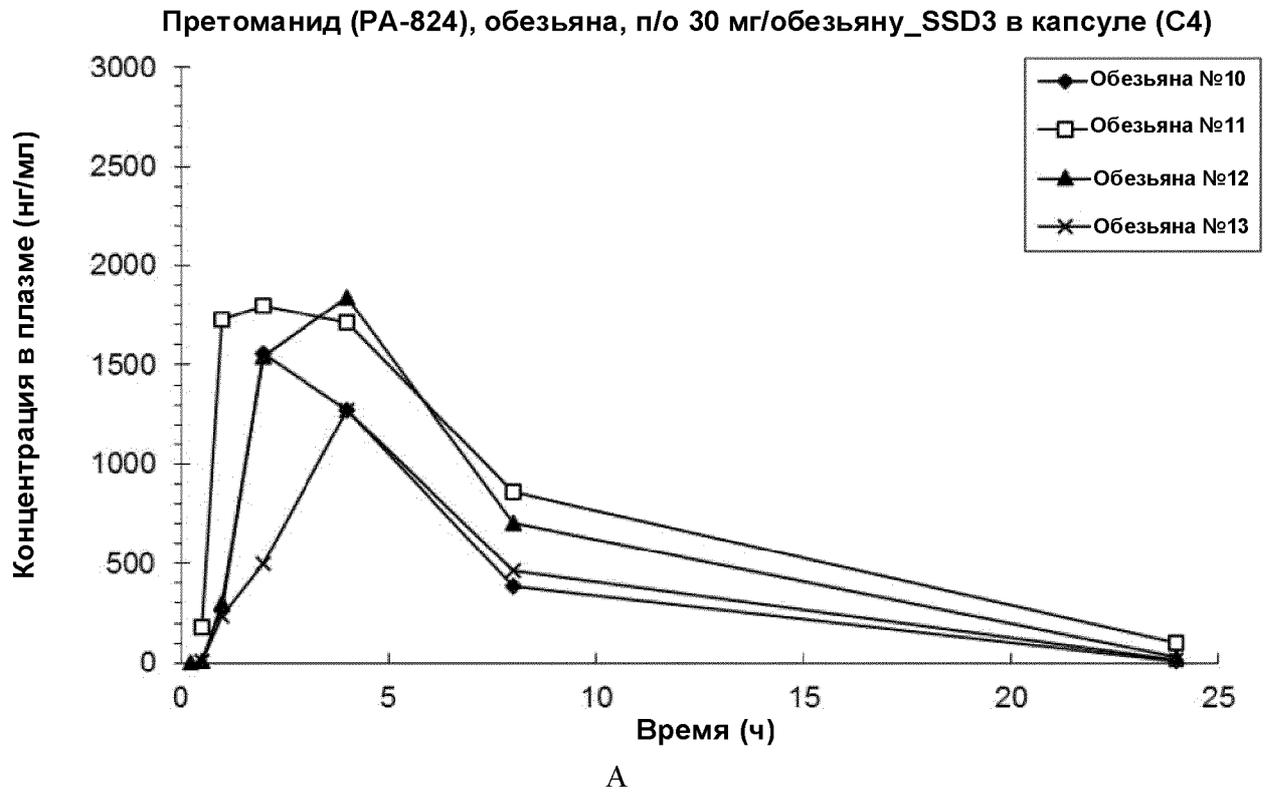
Фигура 37



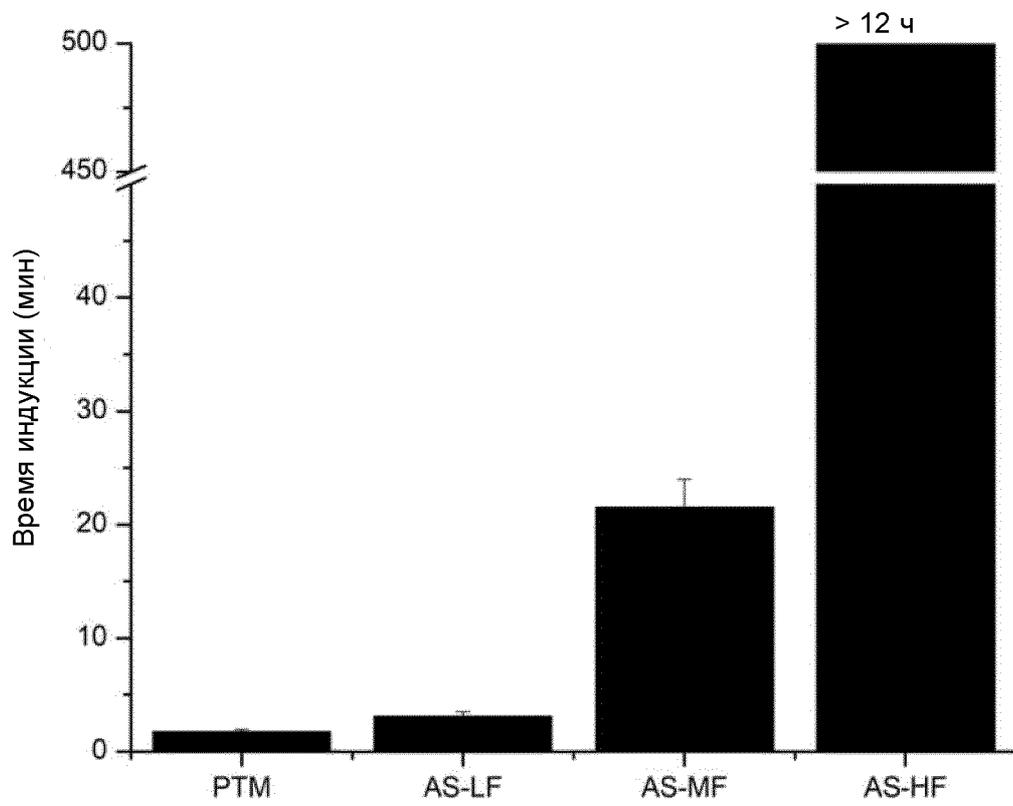
Фигура 38



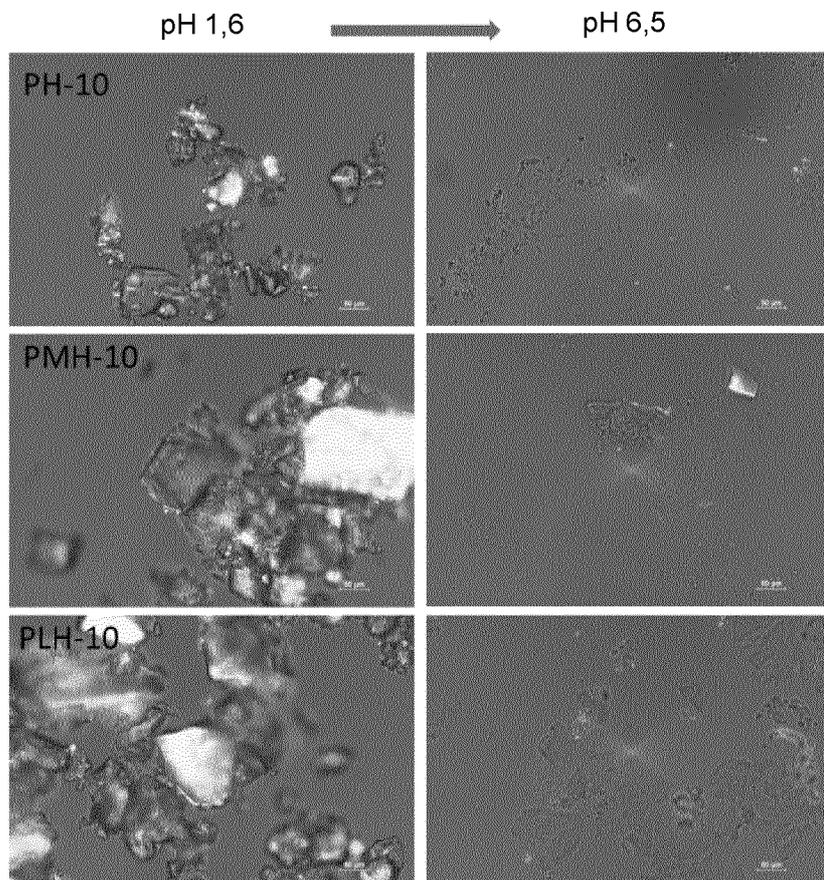
Фигура 39



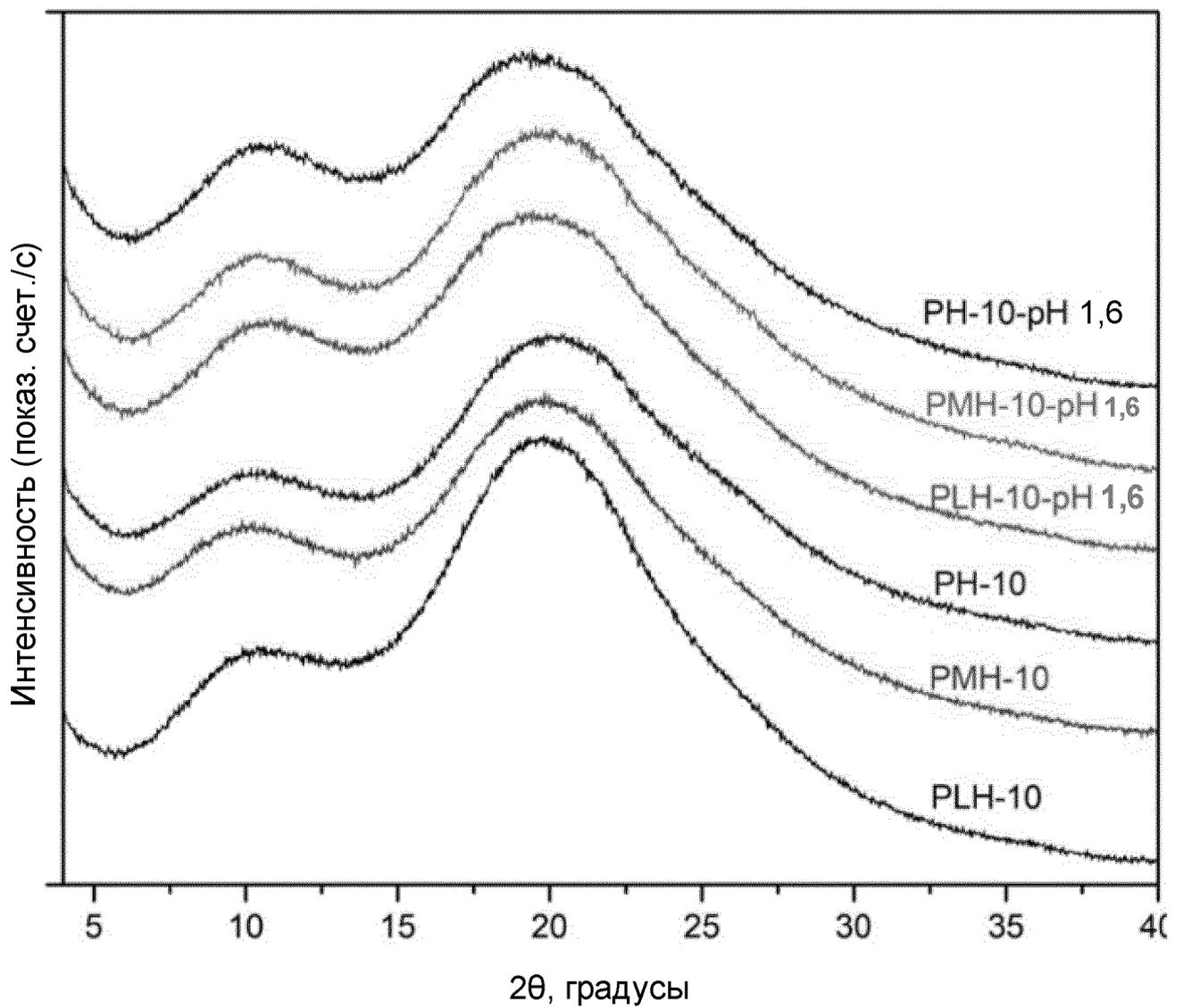
Фигура 40



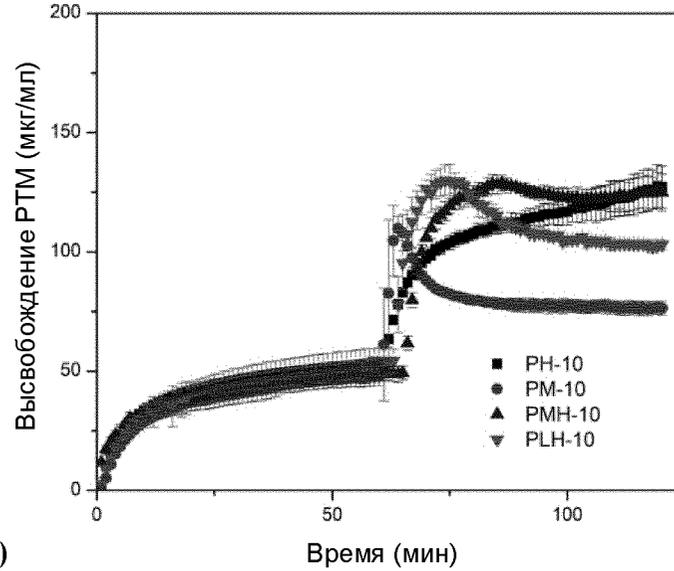
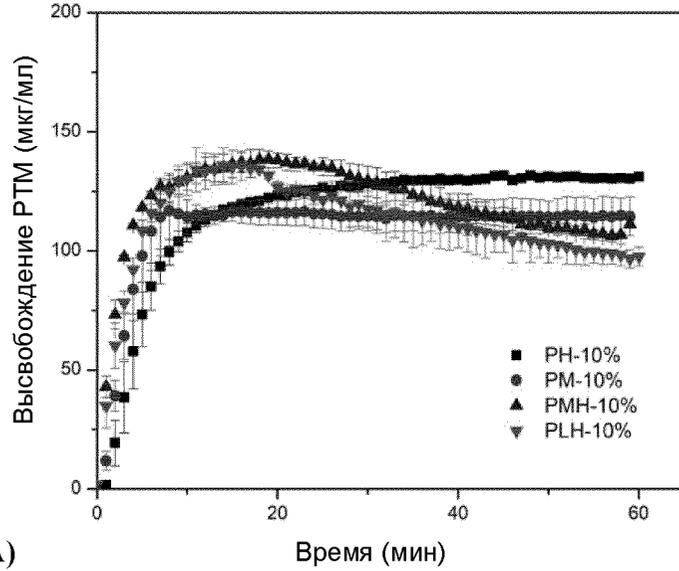
Фигура 41



Фигура 42



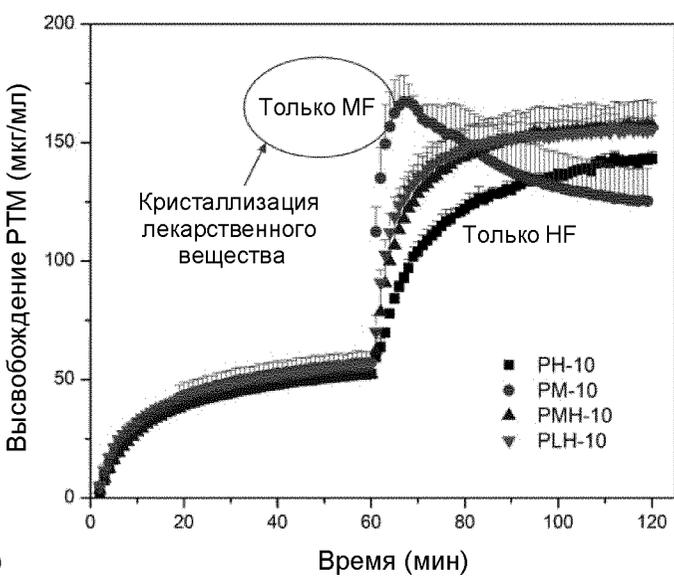
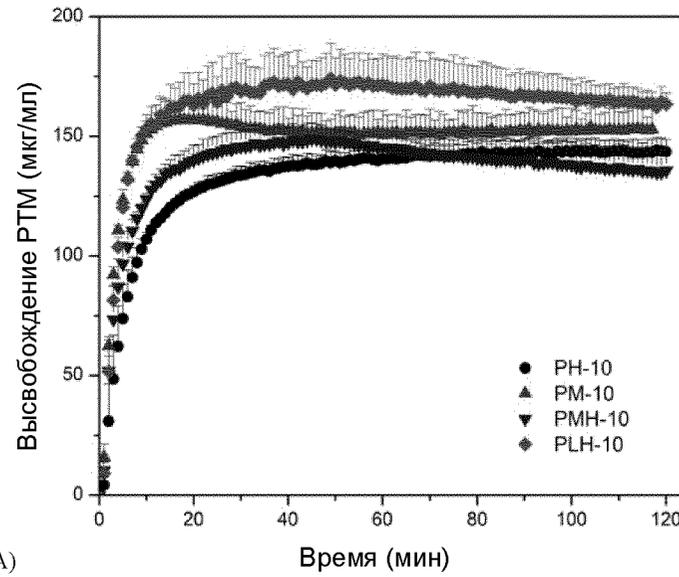
Фигура 43



(A)

(B)

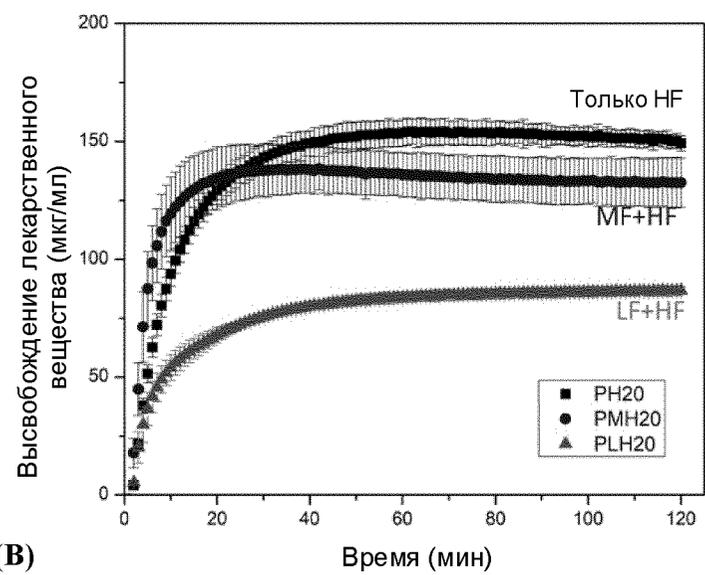
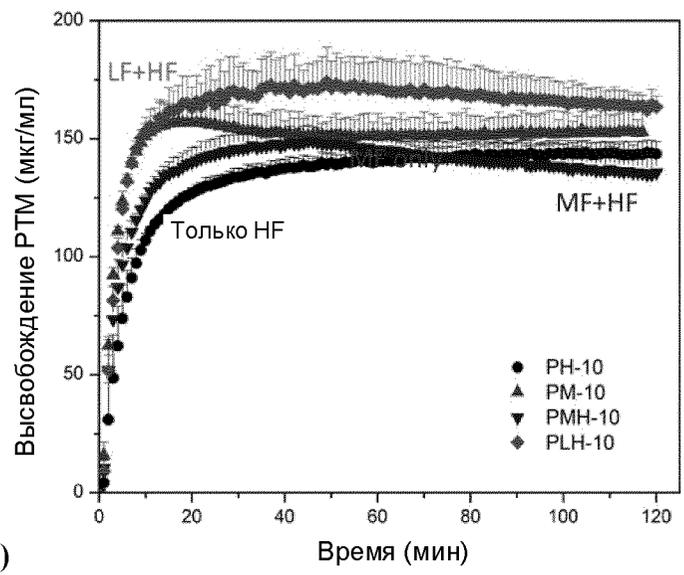
Фигура 44



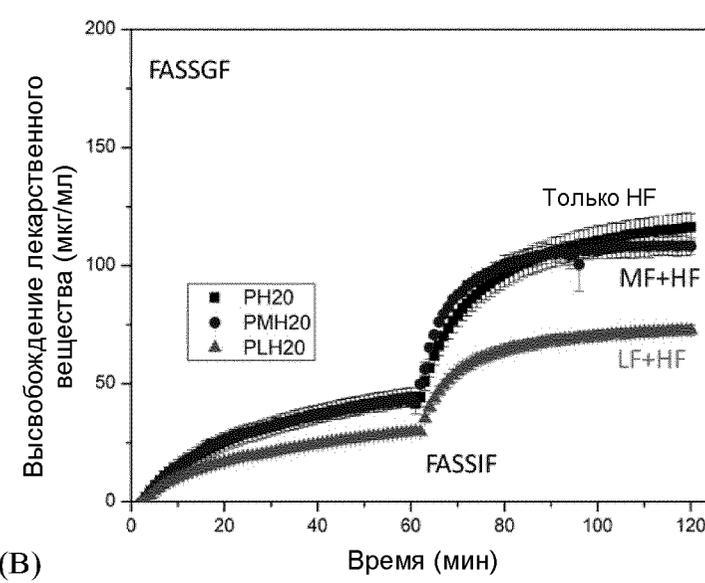
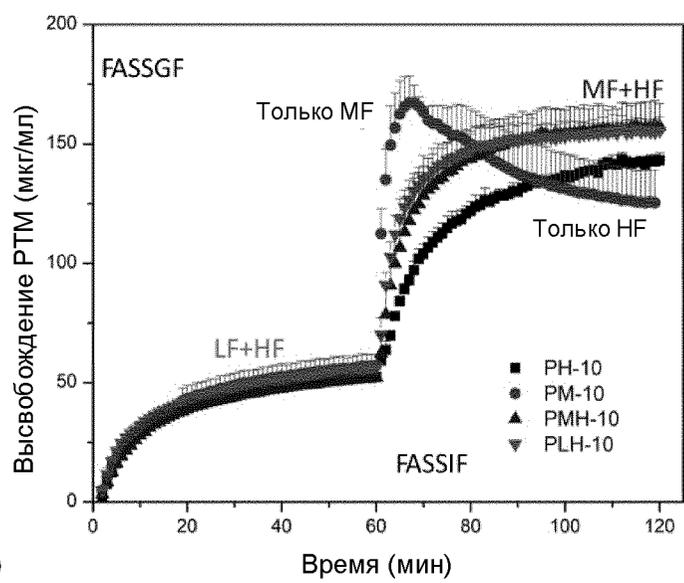
(A)

(B)

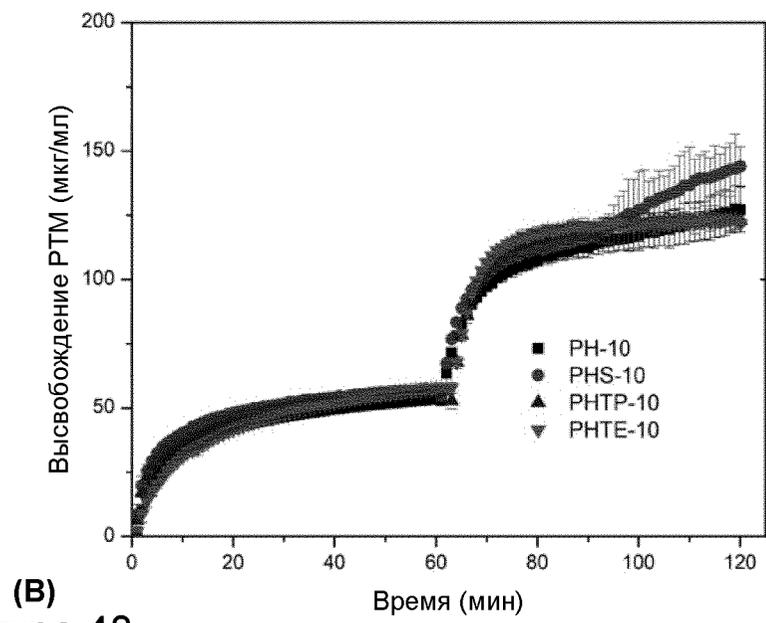
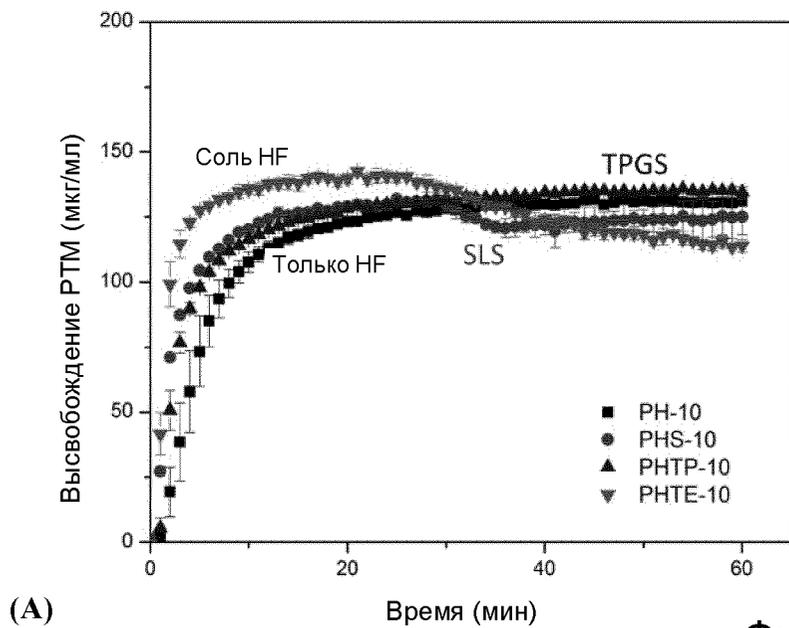
Фигура 45



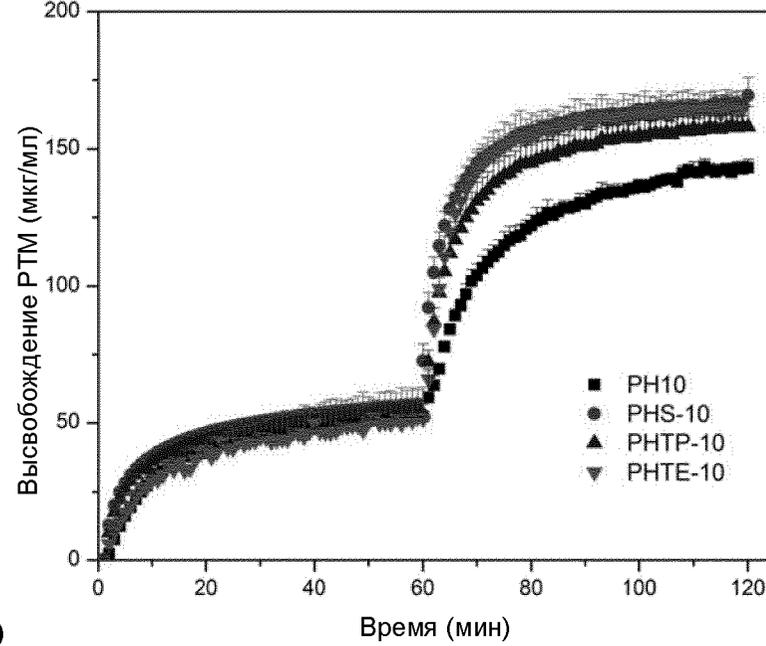
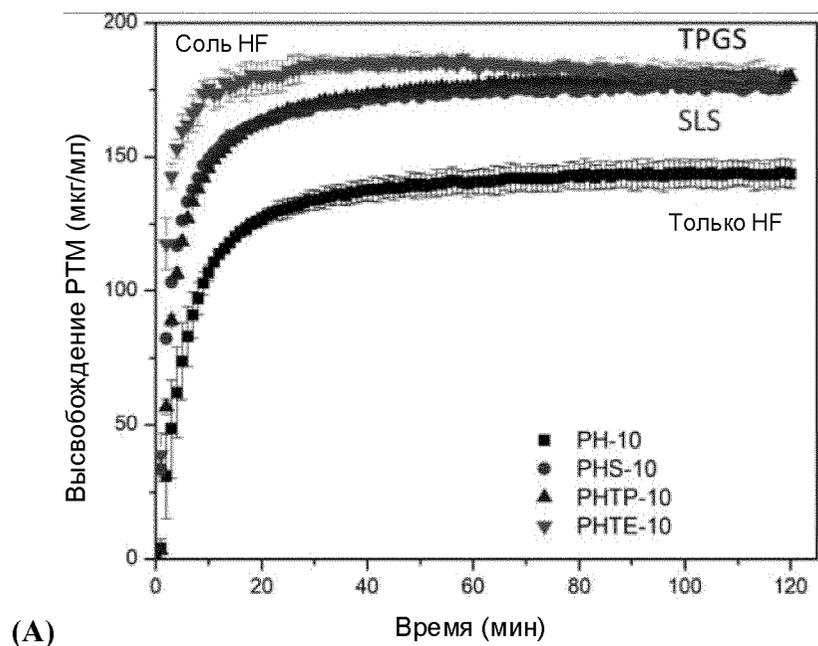
Фигура 46



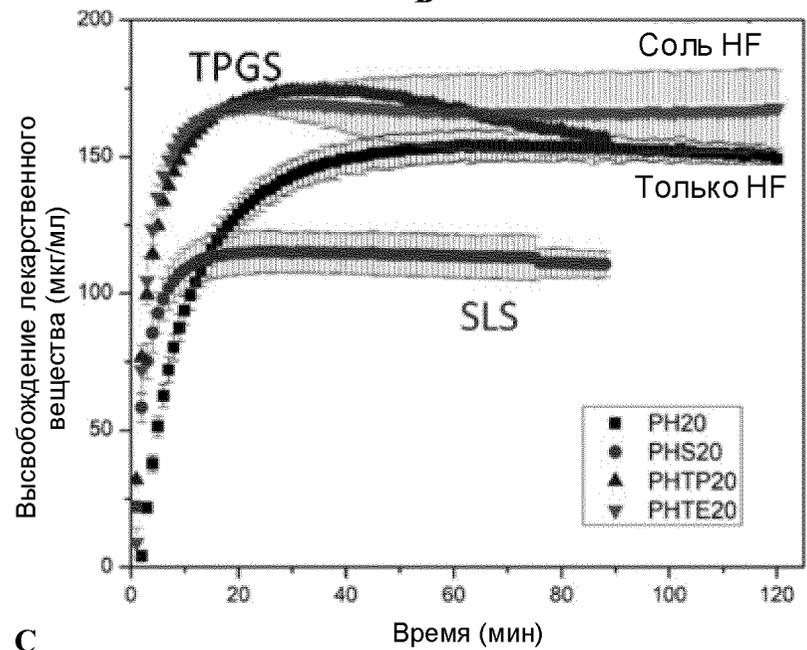
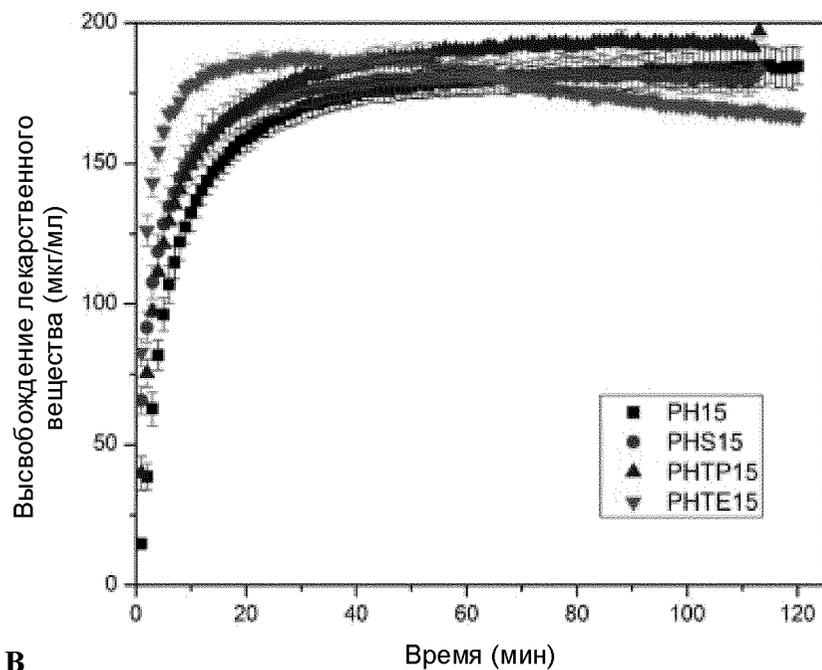
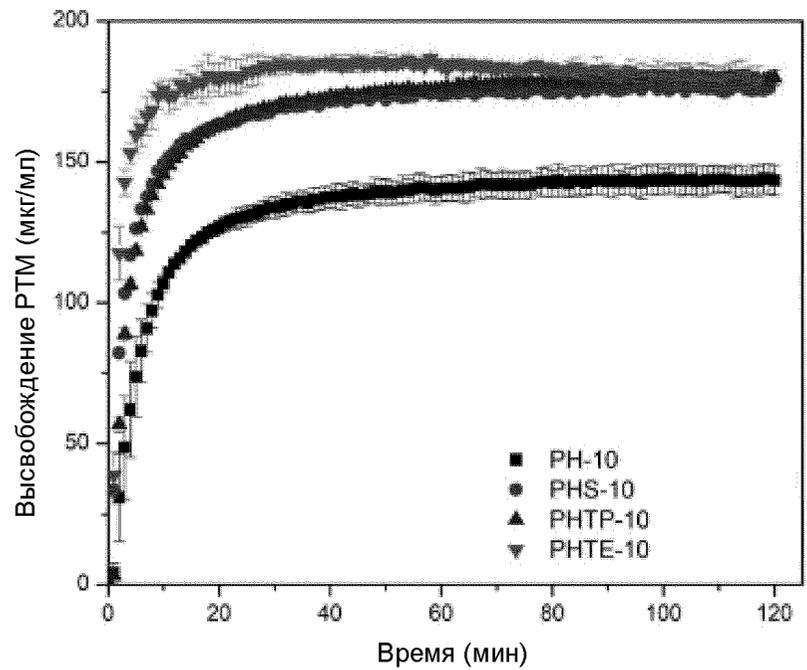
Фигура 47



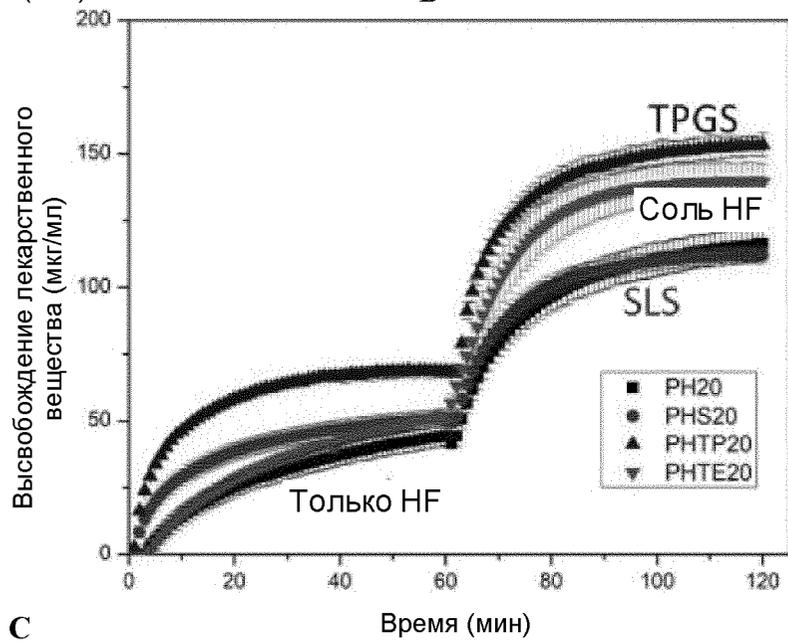
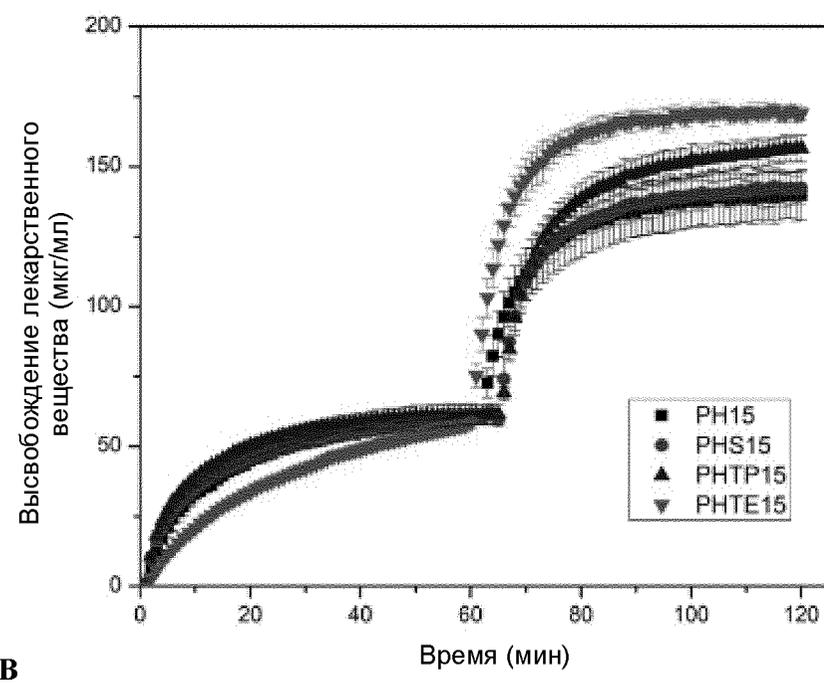
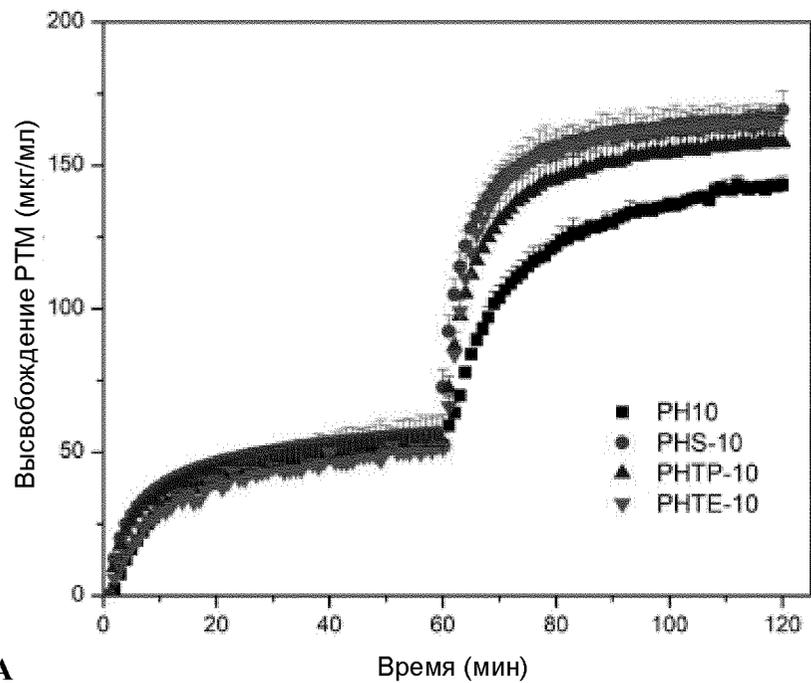
(A) (B)  
Фигура 48



(A) (B)  
Фигура 49



Фигура 50

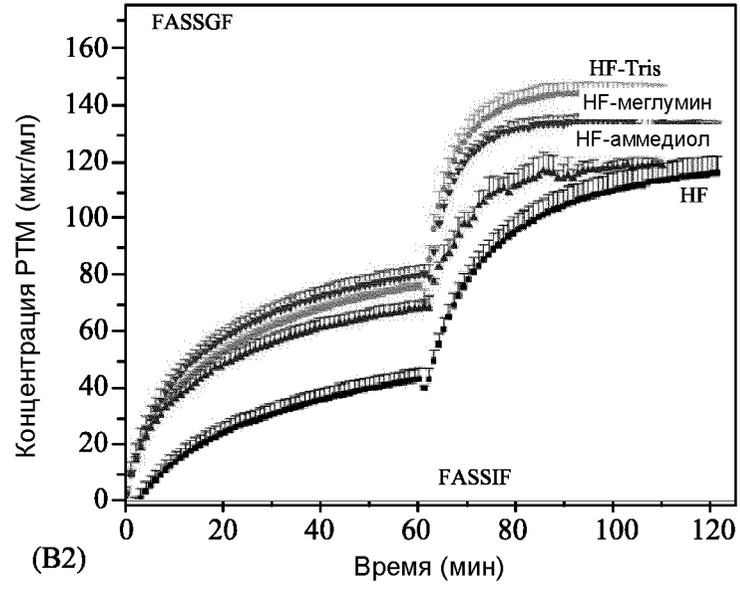
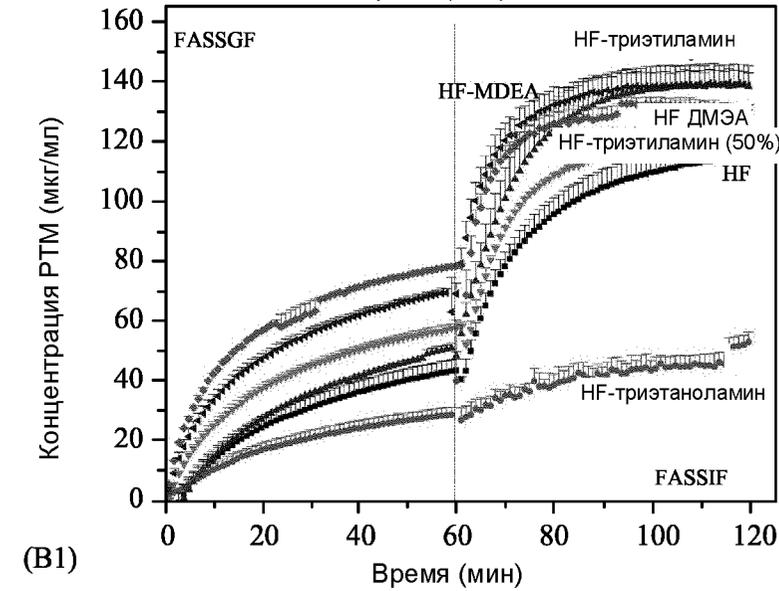
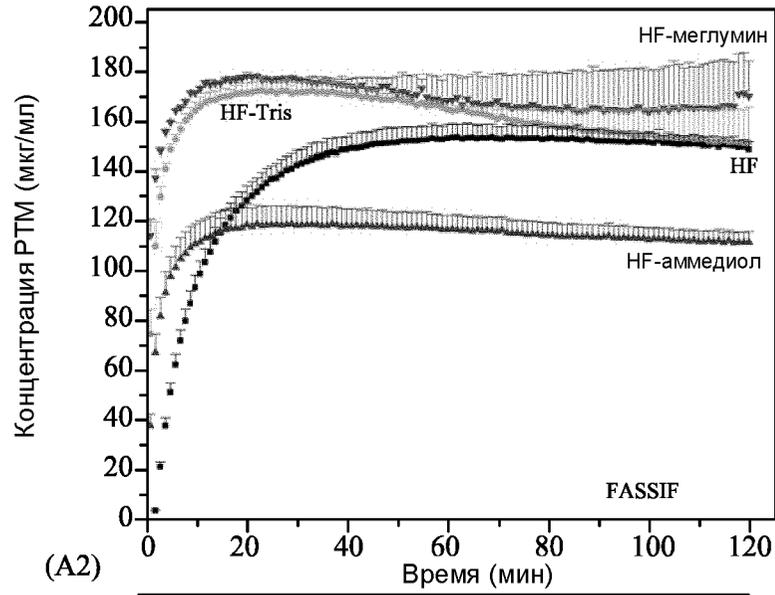
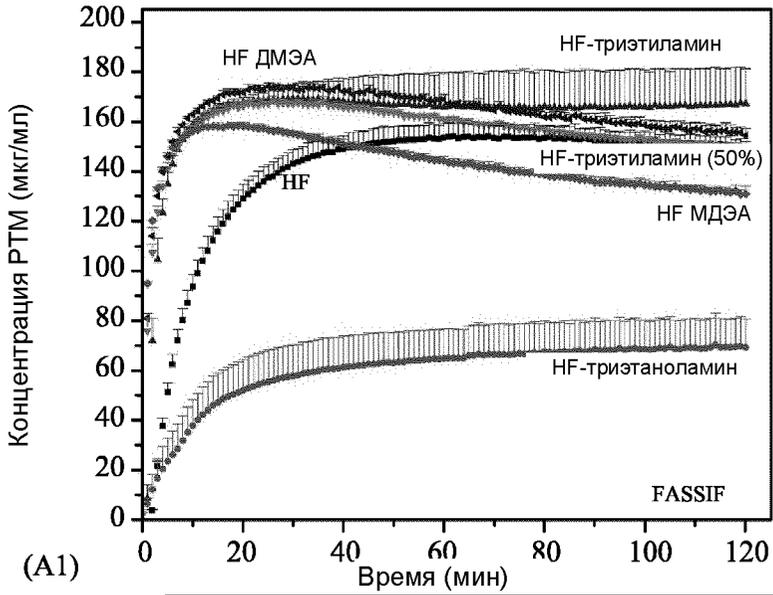


А

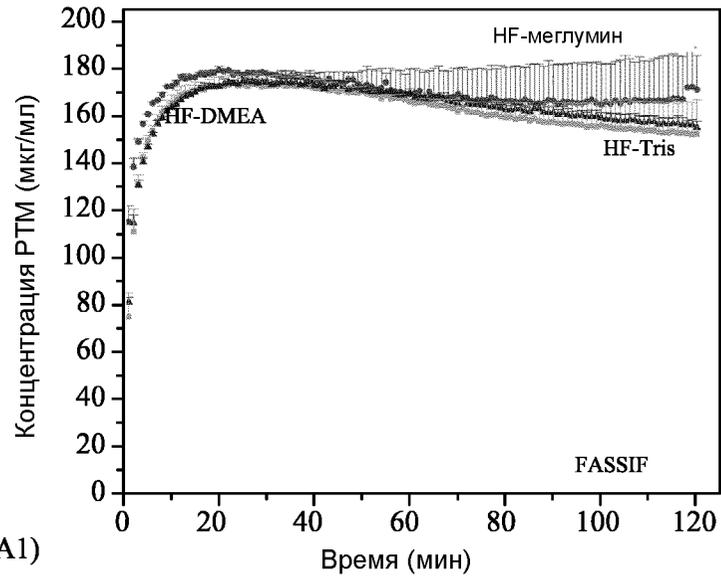
В

С

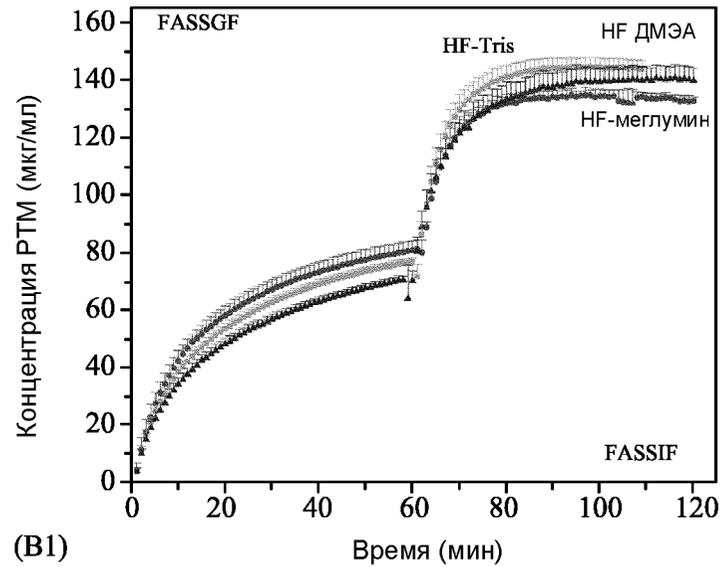
Фигура 51



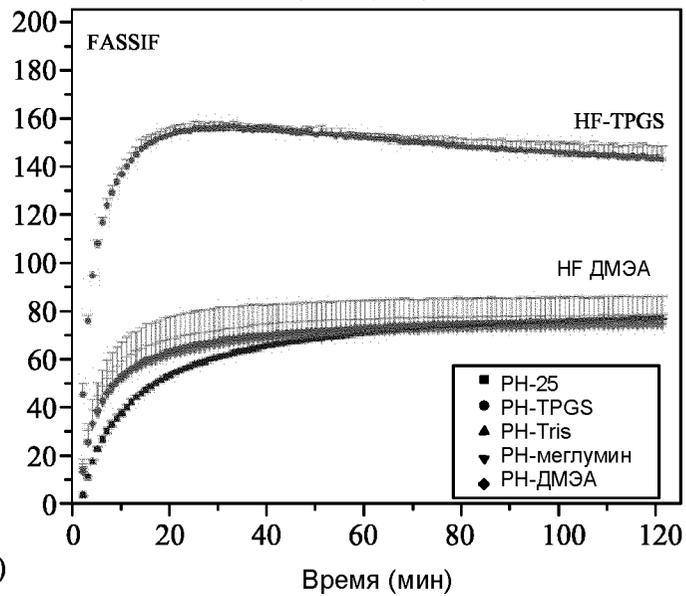
Фигура 52



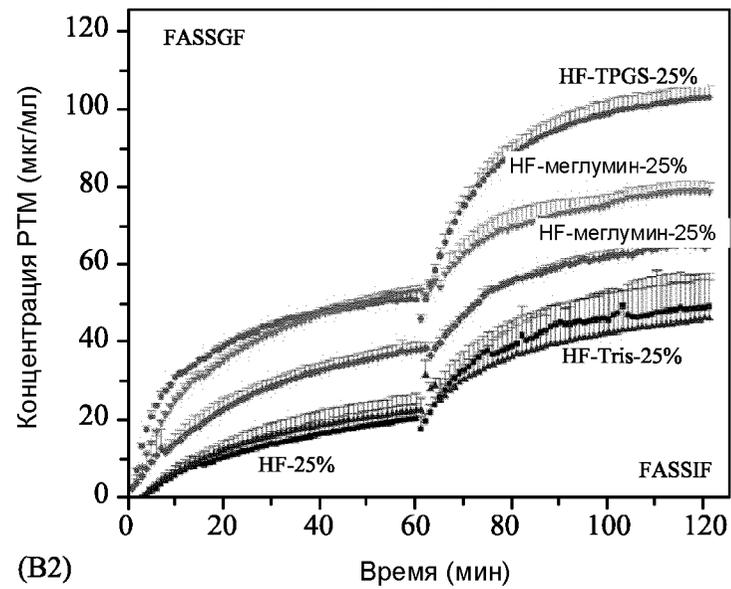
(A1)



(B1)

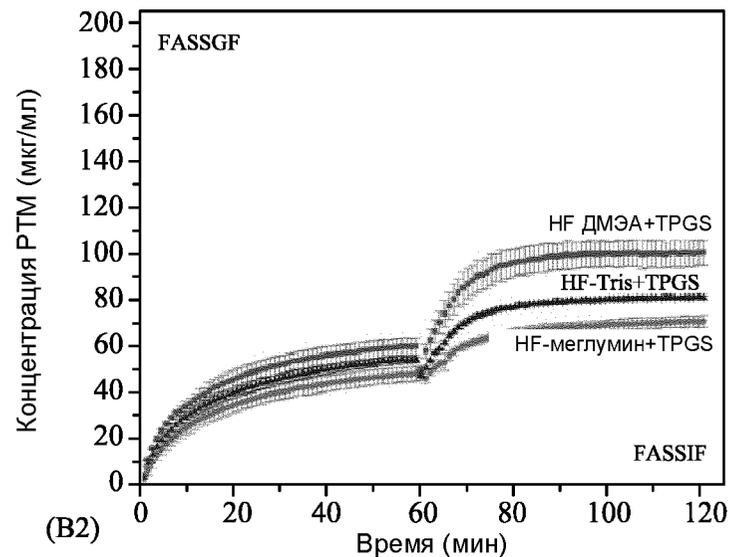
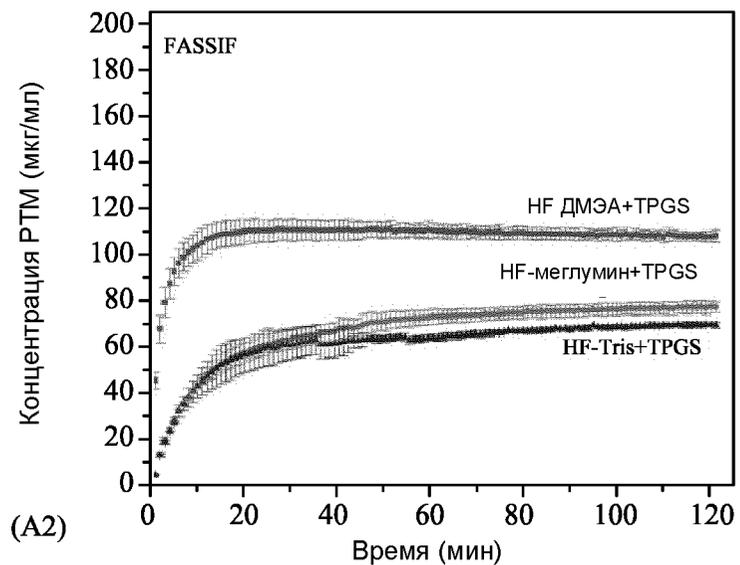


(A2)

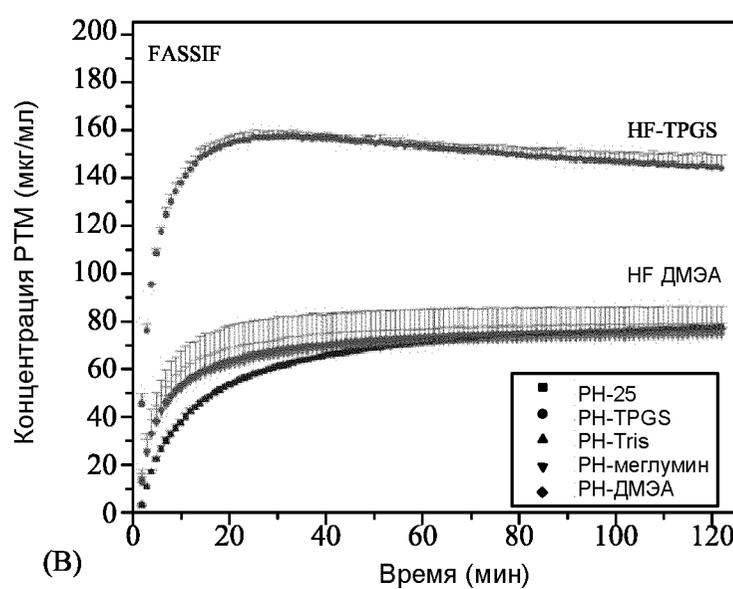
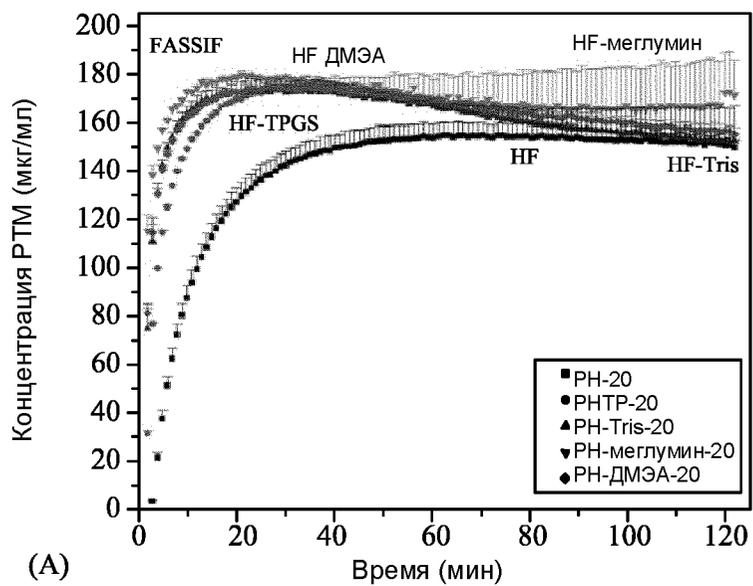


(B2)

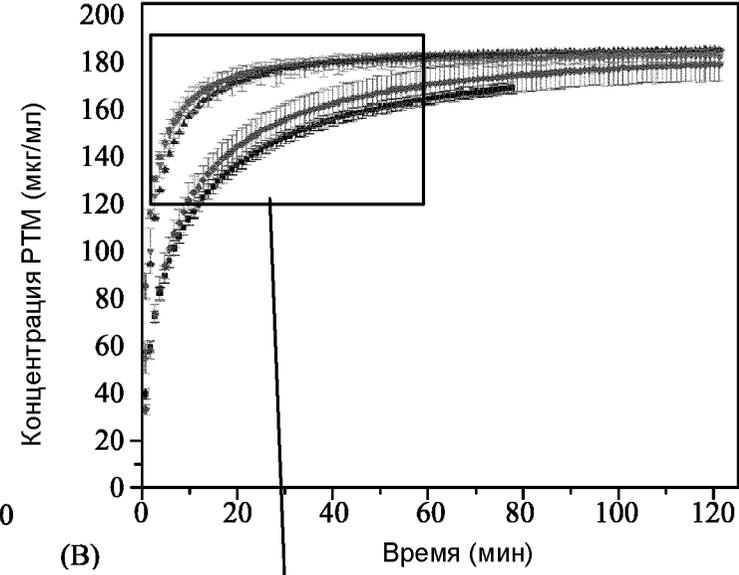
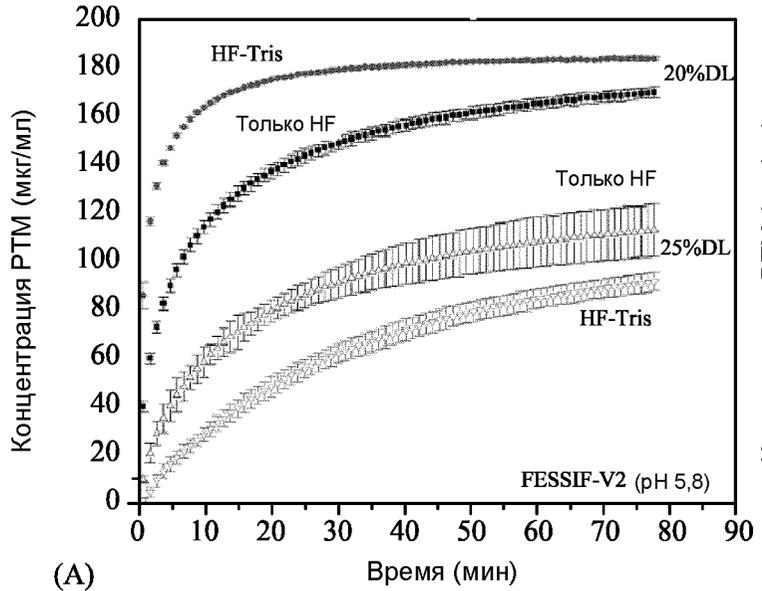
Фигура 53



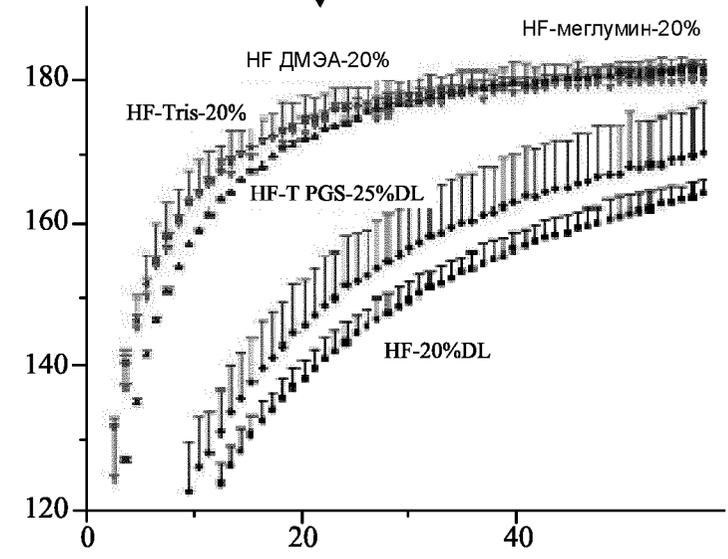
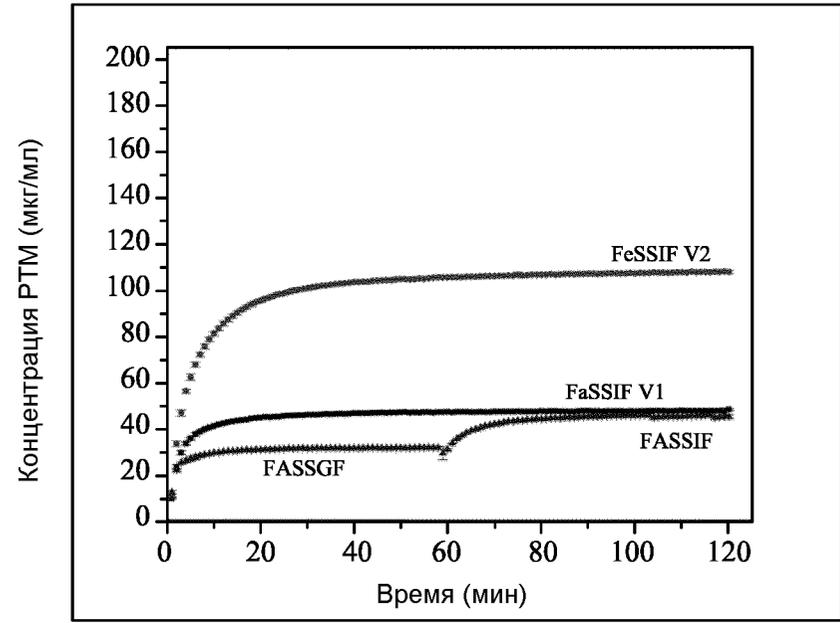
Фигура 53 (продолж.)



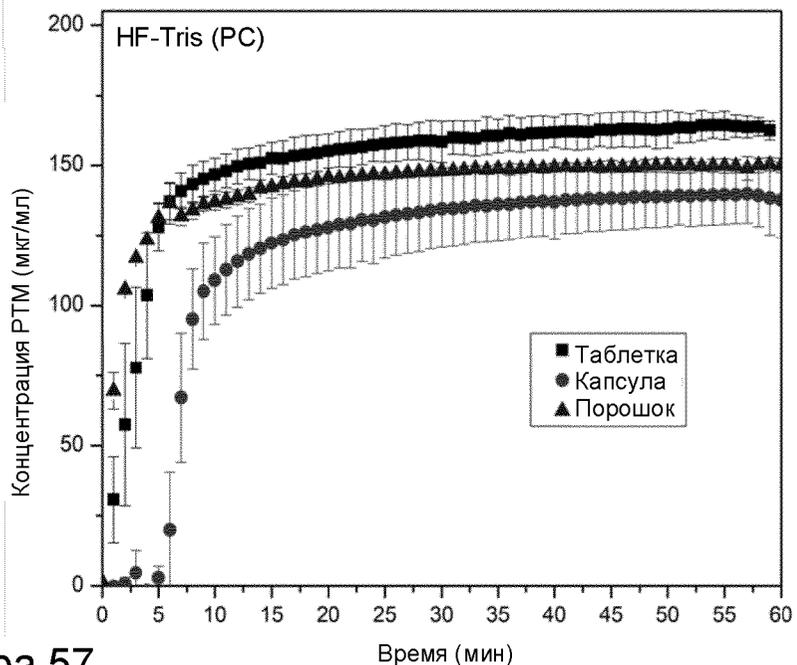
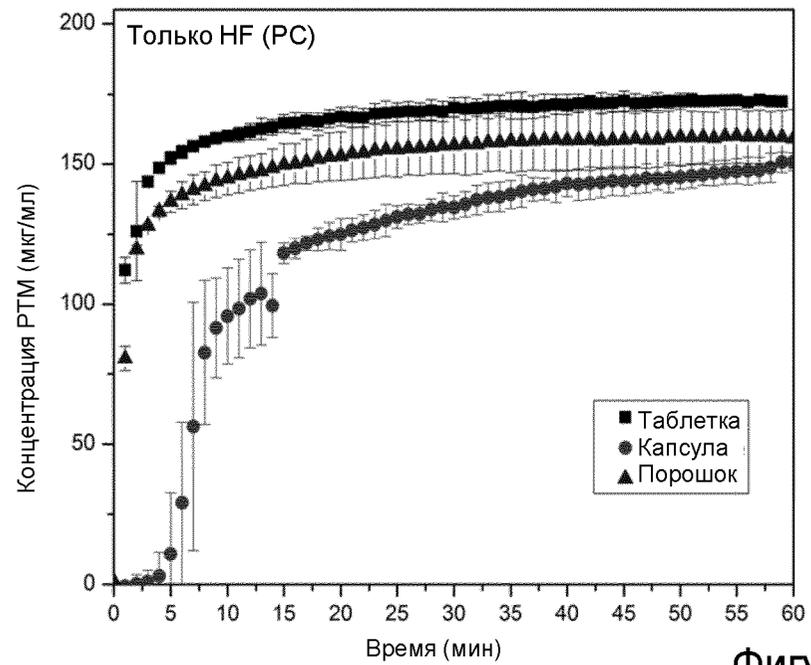
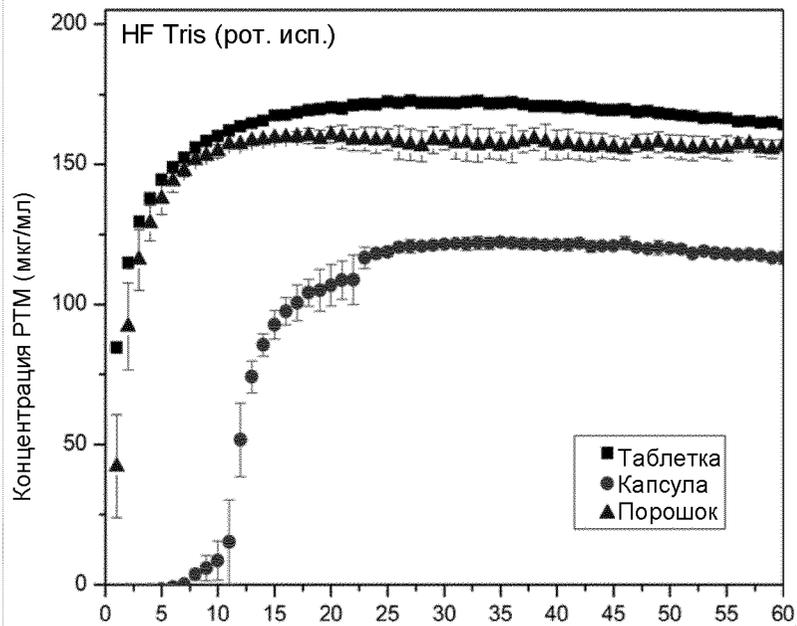
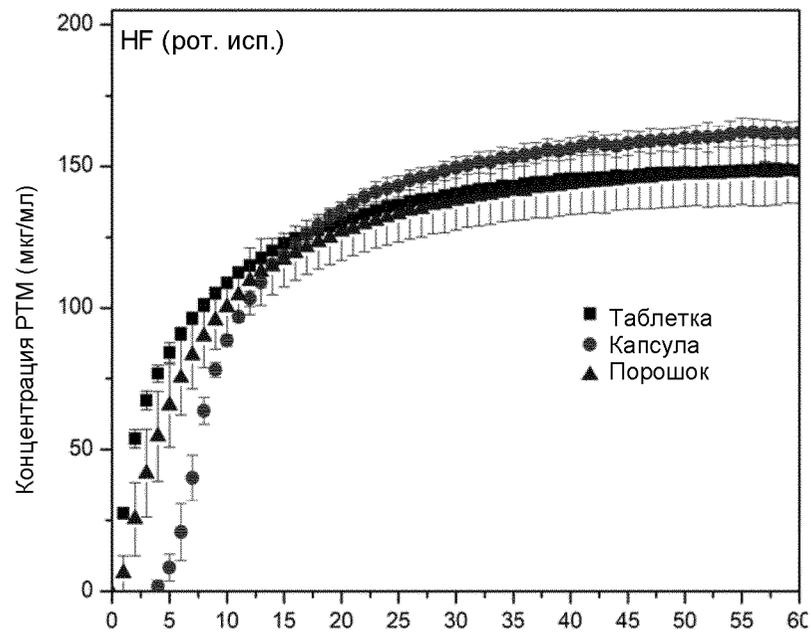
Фигура 54



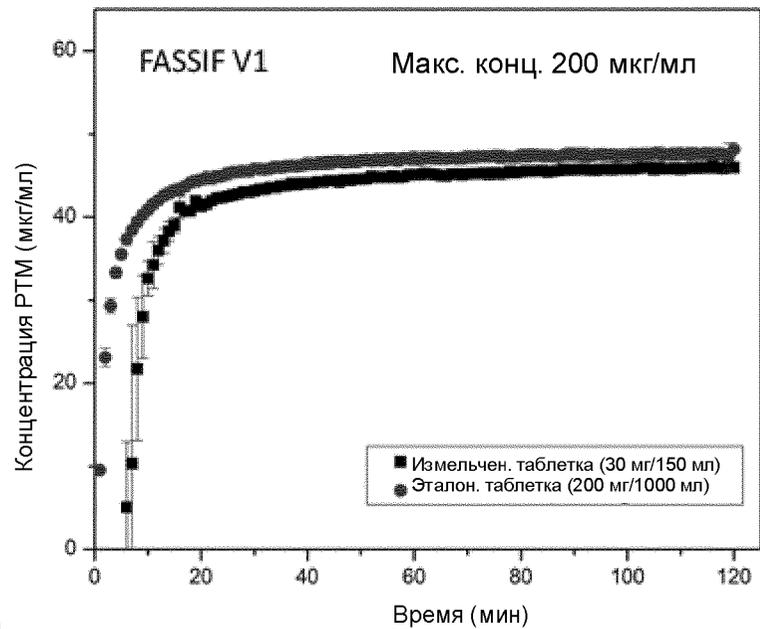
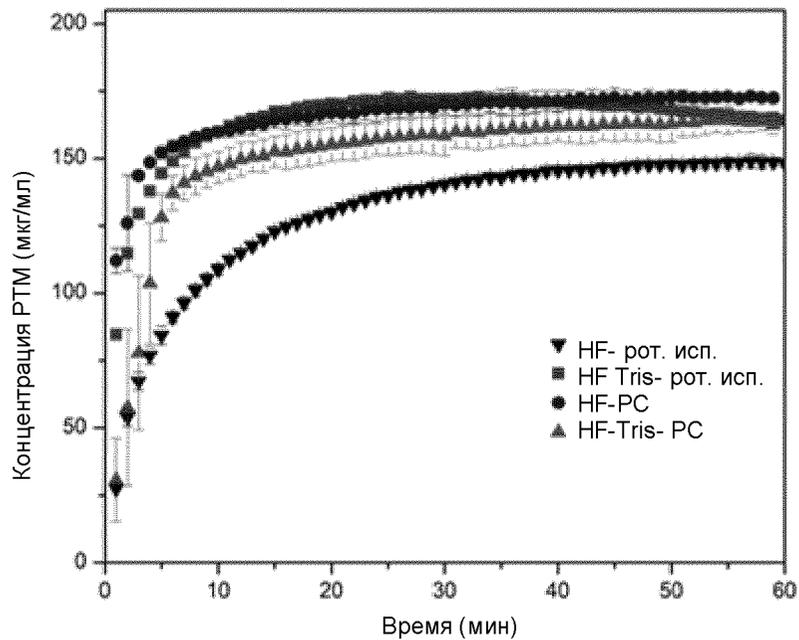
Фигура 55



Фигура 56



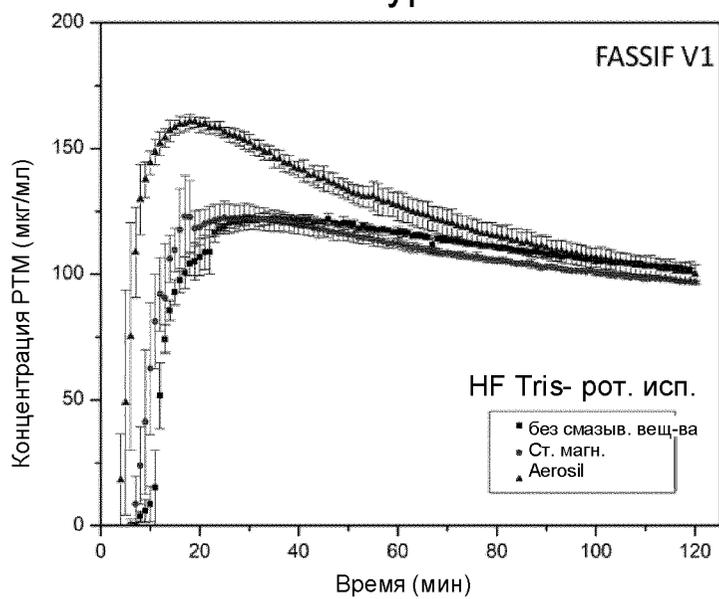
Фигура 57



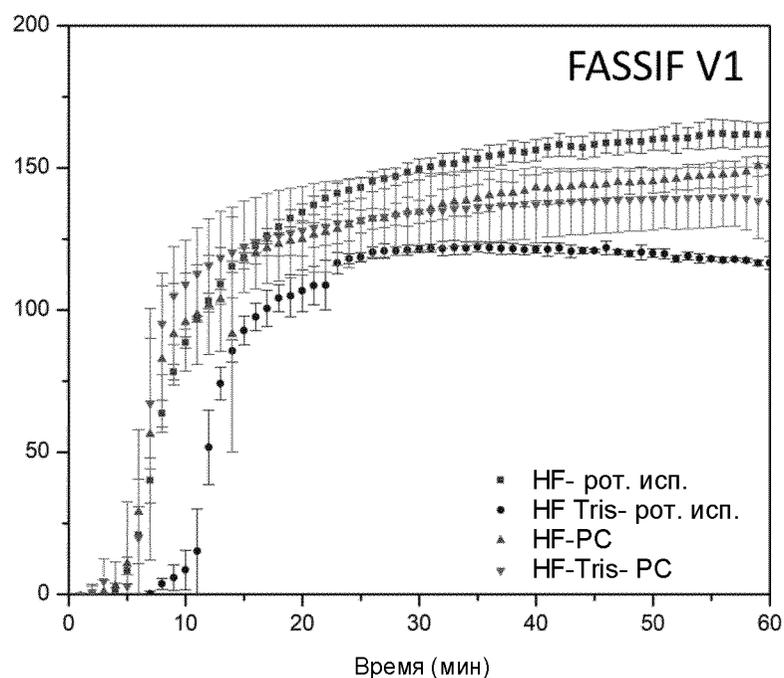
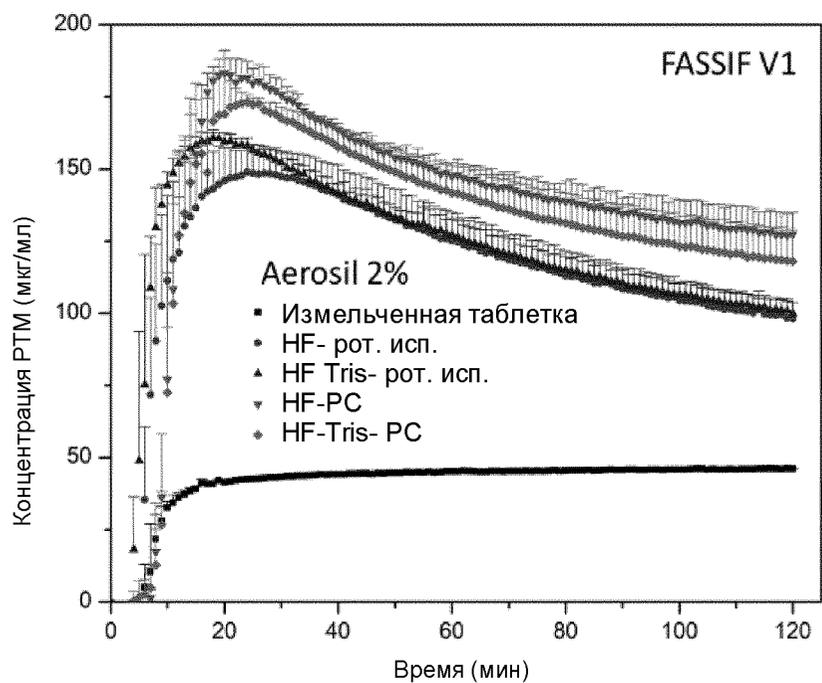
(A)

(B)

Фигура 58

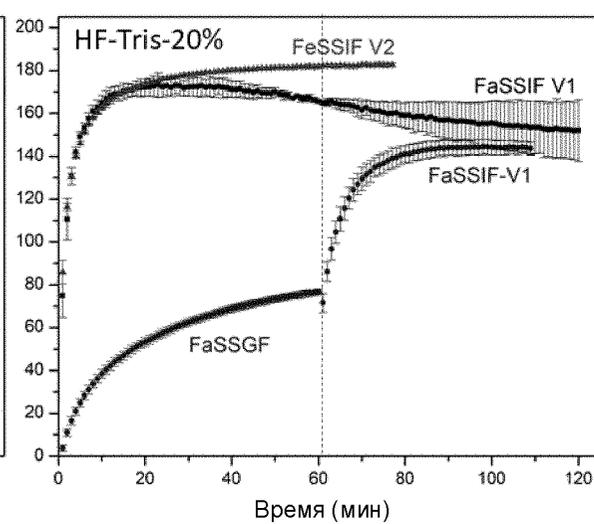
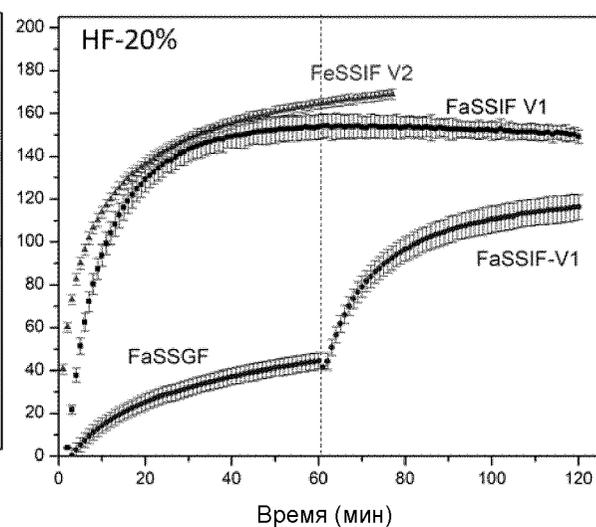
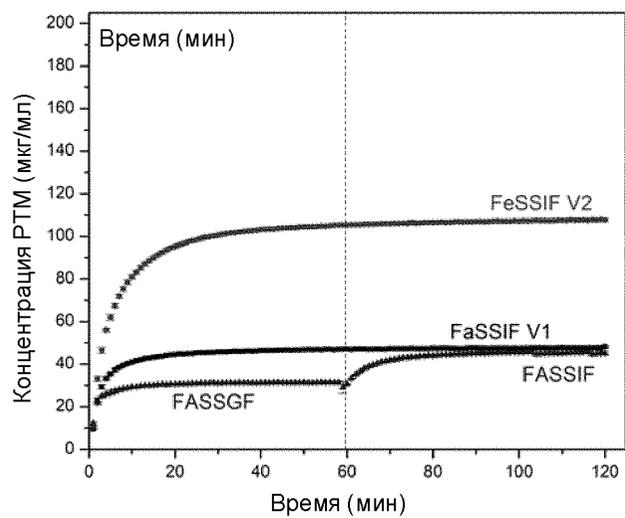


Фигура 59



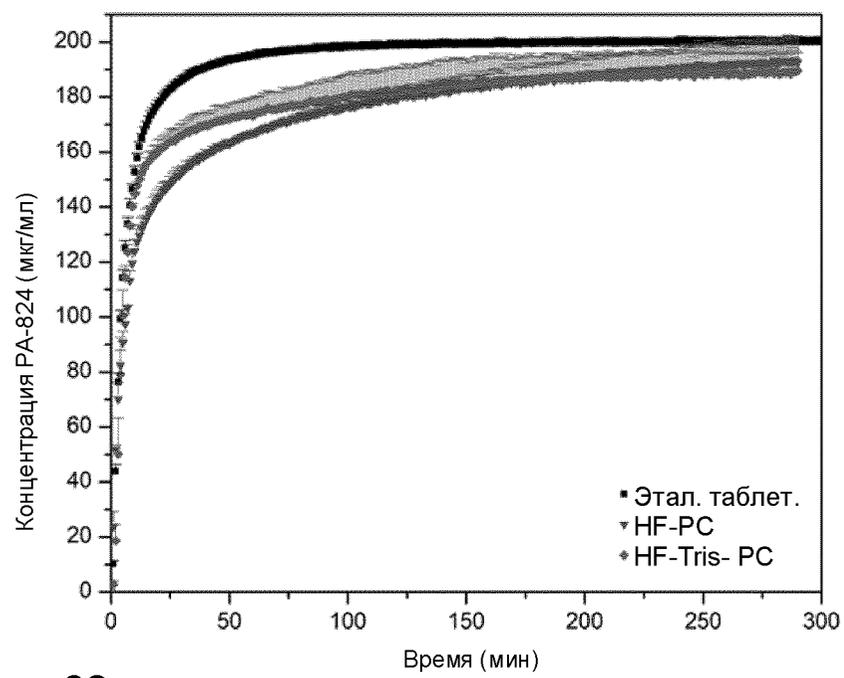
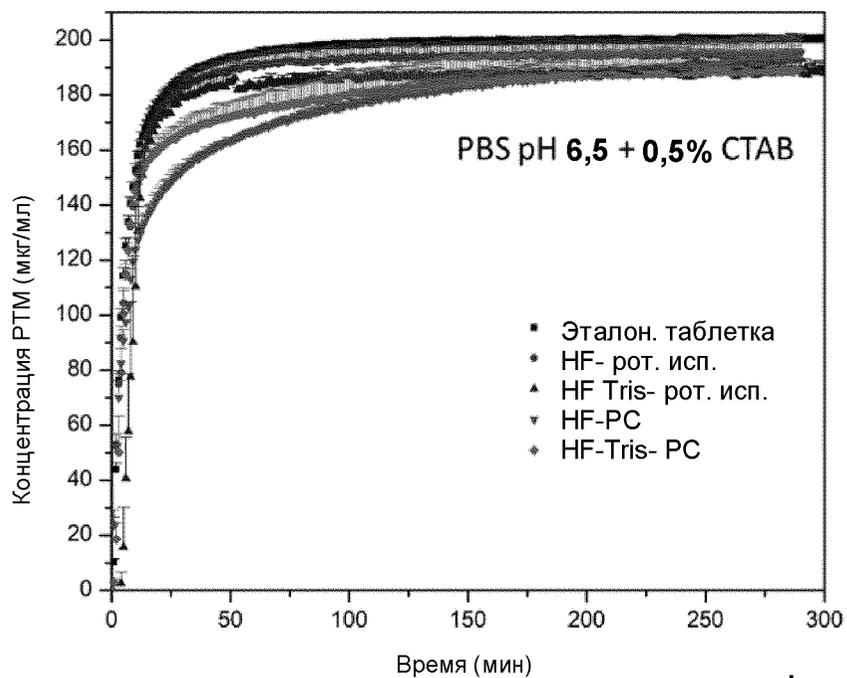
(A) (B)

Фигура 60

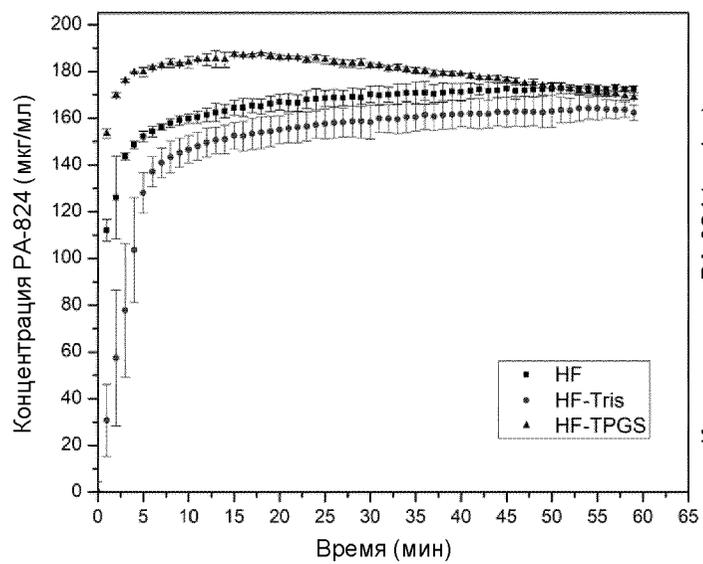


(A) (B) (C)

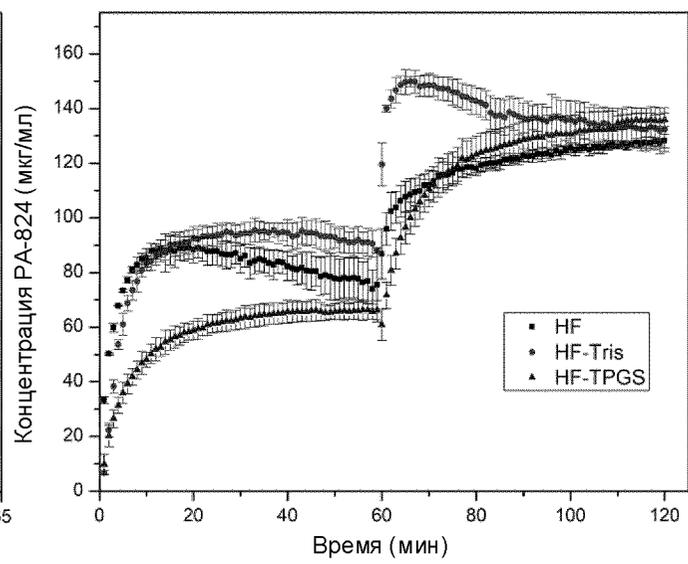
Фигура 61



Фигура 62

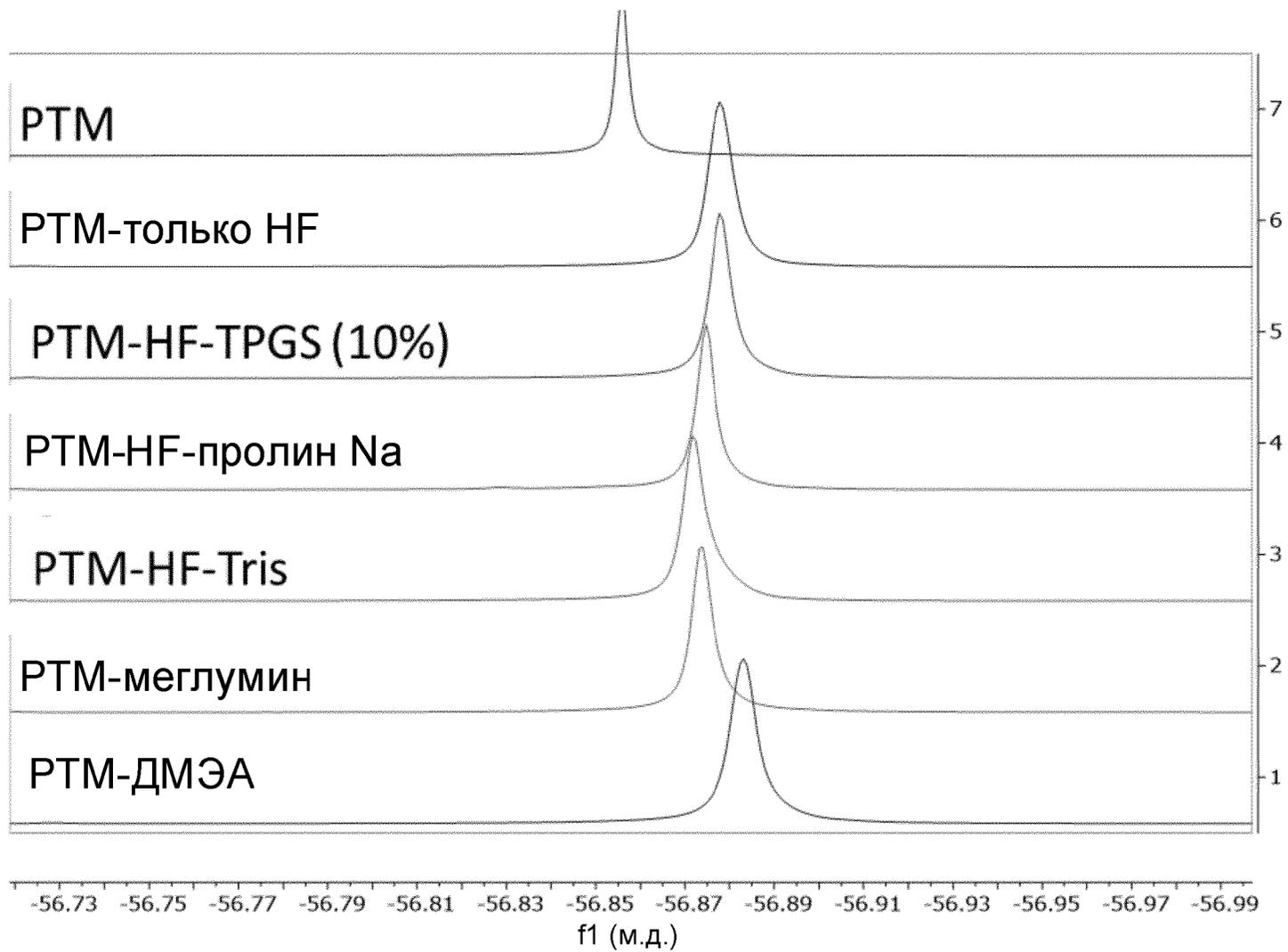


(А)



(В)

Фигура 63



Фигура 64