

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491172 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.01

(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.01

(54) ТВЕРДАЯ ДИСПЕРСИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ТВЕРДЫЙ СОСТАВ,
КОТОРЫЙ ЕЕ СОДЕРЖИТ

(31) 202111308836.4

(32) 2021.11.05

(33) CN

(86) PCT/CN2022/129074

(87) WO 2023/078265 2023.05.11

(71) Заявитель:
ХАЙХЭ БАЙОФАРМА КО., ЛТД.
(CN)

(72) Изобретатель:

Гань Юн, Чжу Мяо, Ма Юаньхуэй,
Лю Лэй, Го Шиянь, Шэнь Цзинкан,
Гэн Мэйюй, Гао Ли, Сюн Бин (CN)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Твердая дисперсия, способ ее получения и твердый состав, который ее содержит. Твердая дисперсия содержит соединение А и фармацевтически приемлемый матричный полимер, причем фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер и некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер, а соединение А представляет собой 1-{{6-[(1-метил)-4-пиразолил]имидазо[1,2-а]пиридин)-3-сульфонил}-6-[(1-метил)-4-пиразолил]-1-гидропиразоло[4,3-б]пиридин. Твердая дисперсия может значительно улучшить растворимость и стабильность растворения соединения А, продлевать время сохранения перенасыщения лекарственного средства, а также улучшать биодоступность лекарственного средства. Биодоступность in vivo твердого состава, полученного из твердой дисперсии, удовлетворяет требованиям в отношении перорального приема соединения А.

A1

202491172

202491172

A1

ТВЕРДАЯ ДИСПЕРСИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ТВЕРДЫЙ СОСТАВ, КОТОРЫЙ ЕЕ СОДЕРЖИТ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по заявке на выдачу патента Китая 2021113088364, поданной 5 ноября 2021 г. В настоящей заявке приводится полный текст вышеупомянутой заявки на выдачу патента Китая.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к области лекарственных составов и, в частности, к твердой дисперсии, способу ее получения и твердому лекарственному составу, который ее содержит, а также к применению твердой дисперсии в производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания или опухоли, связанной с нарушением белковой тирозинкиназы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] В патенте CN104230922A, раскрывающем соединение А (1-{{(6-[(1-метил)-4-пиразолил]-имидазо[1,2-а]пиридин)-3-сульфонил}}-6-[(1-метил)-4-пиразолил]-1-гидро-пиразоло[4,3-б]пиридин), представлено применение соединения А и его фармацевтически приемлемых солей в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения патологической клеточной пролиферации, морфологического изменения и гиперкинезии, связанных с нарушением белковой тирозинкиназы в организме, а также заболеваний, связанных с ангиогенезом или метастазом рака, в частности, применение в производстве лекарственного

средства в качестве ингибитора C-Met.

[0004] Сверхэкспрессию C-Met можно наблюдать в случае наличия у человека рака печени, холангиокарциномы, рака поджелудочной железы, рака легких, рака щитовидной железы, плевральной стромальной опухоли, в частности, при метастазирующих опухолях. Ее эффекты могут включать в себя воздействие на адгезию между опухолевыми клетками, способствование разрушению внеклеточного матрикса, индуцирование ангиогенеза и способствование клеточной пролиферации. Все это свидетельствует о том, что C-Met является важной мишенью для лечения опухолей. Соединение А представляет собой высокоселективный ингибитор C-Met, а его ингибирующее действие на C-Met, а также противоопухолевая активность *in vitro* и *in vivo*, являются превосходными, как и у подобных лекарственных средств INCB28060 (номер CAS: 1029712-80-8) в существующих клинических применениях. Соединение А имеет высокую активность, минимальные токсические побочные эффекты и хорошие перспективы.

[0005] Дальнейшие исследования соединения А продемонстрировали, что его равновесная растворимость составляла ниже 1,0 мкг/мл в буферном солевом растворе при значении рН от 1,2 до 7,4, и что оно является нерастворимым в воде лекарственным средством. Результаты исследований на животных продемонстрировали, что биодоступность соединения А *in vivo* после прямого введения составляет менее 1%, однако абсорбция *in vivo* недостаточная, что не позволяет эффективно проявлять терапевтическое действие. Таким образом, существует необходимость в повышении растворимости и улучшении абсорбции перед применением в случае перорального приема.

[0006] Авторы настоящего изобретения предприняли попытку применить общеупотребимые традиционные способы солюбилизации и абсорбции, и выявили, что с соединением А возникли некоторые проблемы: (1) они предприняли попытку превращения соединения А в соль, однако не выявили какого-либо существенного улучшения его растворимости; (2) они предприняли попытку превращения соединения А в различные кристаллические формы, однако не выявили какой-либо существенной разницы растворимости между разными кристаллическими формами; (3) они предприняли попытку микронизации соединения А для улучшения растворимости и абсорбции, однако выявили, что его биодоступность составляла всего лишь 3,3%, что делало его непригодным для перорального приема; и (4) они предприняли попытку получения солюбилизирующего раствора соединения А с использованием солюбилизатора, однако соединение А имеет температуру плавления выше 250°C и сильную склонность к кристаллизации. Раствор проявляет кристаллизацию после размещения, что приводит к недостаточной длительной стабильности и неспособности к растворению после кристаллизации, что не может решить проблему недостаточной абсорбции лекарственного средства.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Техническая проблема, подлежащая решению настоящим изобретением, заключается в преодолении недостатков уровня техники, которыми являются недостаточная растворимость соединения А в воде и низкая биодоступность *in vivo*, а также в представлении твердой дисперсии, способа ее получения и твердого состава, который ее содержит.

[0008] Соединение А в твердой дисперсии по настоящему изобретению обладает высокой растворимостью в искусственном желудочном соке. Кроме того, твердая дисперсия по настоящему изобретению может значительно улучшить растворимость и стабильность растворения соединения А, предотвращать выпадение лекарственного средства в осадок, продлевать время сохранения перенасыщения лекарственного средства, тем самым улучшая биодоступность лекарственного средства. Твердый состав по настоящему изобретению обладает высокой биодоступностью.

[0009] Настоящее изобретение эффективно управляет разложением компонентов в дисперсии путем улучшения процесса получения твердой дисперсии, в частности, распада матричных полимерных материалов, тем самым снижая содержание примесей в дисперсии. Кроме того, настоящее изобретение значительно улучшает прессуемость таблеток, получаемых из системы твердой дисперсии, путем оптимизации процесса измельчения твердой дисперсии и процесса смешивания порошка твердой дисперсии, предотвращая такие ситуации, как низкая твердость таблетки, недостаточная хрупкость и сильное отслаивание порошка при транспортировке.

[0010] С одной стороны, в настоящем изобретении представлена твердая дисперсия, содержащая соединение А и фармацевтически приемлемый матричный полимер, причем фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер и некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер, а соединение А представляет собой 1-{{6-[(1-метил)-4-пиразолил]-имидазо[1,2-а]пиридин)-3-сульфонил}-6-[(1-метил-4-пиразолил)-1-гидро-пиразоло[4,3-б]пиридин, причем

массовое отношение соединения А к фармацевтически приемлемому матричному полимеру составляет 1:3-1:35.

[0011] Кроме того, твердая дисперсия также необязательно содержит одно, два или три из агента для повышения текучести, пластификатора и поверхностно-активного вещества.

[0012] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер, предпочтительно, выбран из одного или более из гидроксипропилметилцеллюлозы фталата (HPMCP), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината (HPMCAS), полиметакрилата, поливинилацетата фталата (PVAP), ацетатфталата целлюлозы и ацетатсукцината целлюлозы; при этом, более предпочтительно, кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы фталат и/или гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат.

[0013] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер, предпочтительно, выбран из одного или более из привитого сополимера поливинилкапролактамп-поливинилацетат-полиэтиленгликоля (Soluplus), коповидона (т. е., сополимера N-винилпирролидон/винилацетата, PVP/VA), повидона (т. е., поливинилпирролидона, PVP), поливинилового спирта, 2-гидрокси-β-циклодекстрина (HPBCD), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и гидроксипропилцеллюлозы (HPC); при этом, более предпочтительно, некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер выбран из одного или более из коповидона, поливинилового спирта, повидона и

гидроксипропилметилцеллюлозы.

[0014] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит любую комбинацию из: гидроксипропилметилцеллюлозы фталата и повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы фталата и коповидона, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината и повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы фталата и гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината и поливинилового спирта, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината и коповидона, гидроксипропилметилцеллюлозы фталата и поливинилового спирта, ацетатфталата целлюлозы и повидона, или ацетатсукцината целлюлозы и коповидона.

[0015] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, массовое отношение кишечнорастворимого высокомолекулярного полимера к некишечнорастворимому высокомолекулярному полимеру может составлять 2:1-10:1, предпочтительно, 2:1-6:1, например, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1 или 6:1.

[0016] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, массовое отношение соединения А к фармацевтически приемлемому матричному полимеру может составлять 1:4-1:25, предпочтительно, 1:5-1:15, например, 1:4, 1:5, 1:5.5, 1:6, 1:7.5, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:15 или 1:21. Согласно рК-тесту *in vivo*, если массовое отношение соединения А к фармацевтически приемлемому матричному полимеру составляет 1:4-1:25, то это может не только улучшить растворимость получаемой твердой дисперсии, но также значительно повысить

экспозиционную дозу соединения A *in vivo*.

[0017] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, массовое отношение соединения A к кишечнорастворимому высокомолекулярному полимеру может составлять 1:2-1:15, более предпочтительно, 1:3-1:10, например, 1:3, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:6, 1:8 или 1:10.

[0018] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, массовое отношение соединения A к некишечнорастворимому высокомолекулярному полимеру может составлять 2:1-1:10, предпочтительно, 2:1-1:5, более предпочтительно, 1:1-1:5, или 1:2-1:5, например, 2:1, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:5, 1:8 или 1:10.

[0019] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, агент для повышения текучести может представлять собой традиционный агент для повышения текучести, известный из уровня техники, который выбран, предпочтительно, из одного или более из коллоидного диоксида кремния, животного жира, растительного жира и воска, например, он представляет собой коллоидный диоксид кремния. Количество агента для повышения текучести может быть выбрано в соответствии с традиционным количеством агента для повышения текучести, известным из уровня техники. Предпочтительно, массовое отношение агента для повышения текучести к соединению A составляет 1:1-1:100, предпочтительно, 1:4-1:50, например, 1:6, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:50, 1:80 или 1:100.

[0020] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, наличие пластификатора может улучшить обрабатываемость твердой дисперсии, при этом пластификатор может представлять собой традиционный

пластификатор, известный из уровня техники, предпочтительно, пластификатор выбран из одного или более из ацетилированного трибутилцитрата, ацетилированного триэтилцитрата, бензилбензоата, трихлобутилового спирта, декстрина, дибутилфталата, диэтилфталата, диметилфталата, глицерина, глицеринмоностеарата, полиоксил-40-стеарата, маннита, минерального масла, ланолинового спирта, пальмитиновой кислоты, полиэтиленгликоля, моностеарата полиэтиленгликоля, фталата поливинилацетата, пропиленгликоля, 2-пирролидона, сорбита, стеариновой кислоты, триацетина, трибутилцитрата, триэтаноламина и триэтилцитрата; при этом, более предпочтительно, пластификатор представляет собой пластификатор с низкой температурой стеклования, например, моностеарат глицерида и/или полиоксил-40-стеарат.

[0021] Количество пластификатора может быть выбрано в соответствии с традиционным количеством пластификатора, известным из уровня техники. Предпочтительно, массовое отношение пластификатора к соединению А составляет 1:1-1:20, предпочтительно, 1:1-1:5, например, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:5, 1:10, 1:15 или 1:20.

[0022] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, поверхностно-активное вещество может дополнительно улучшать терапевтический потенциал твердой дисперсии по настоящему изобретению. Поверхностно-активное вещество может представлять собой традиционное поверхностно-активное вещество, которое выбрано, предпочтительно, из одного или более из анионного поверхностно-активного вещества, катионного поверхностно-активного вещества и неионного поверхностно-активного вещества.

[0023] Анионное поверхностно-активное вещество, предпочтительно, представляет собой додецилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия) и/или докузат натрия. Катионное поверхностно-активное вещество представляет собой, предпочтительно, одно или более из цетримида, бензетония хлорида, цетилпиридиния хлорида и лауриловой кислоты. Неионное поверхностно-активное вещество представляет собой, предпочтительно, одно или более из алкилового эфира полиоксиэтилена, сложного эфира полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (например, Твин 80, 60, 40 и 20), производного полиоксиэтиленового касторового масла (например, полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло (Кремофор RH40)), полиоксиэтиленстеарата и блок-сополимер эфира полиоксиэтиленполиоксипропилена (например, полуксамер). Более предпочтительно, поверхностно-активное вещество представляет собой одно или более из додецилсульфата натрия, докузата натрия, лауриловой кислоты, алкилового эфира полиоксиэтилена, сложного эфира полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, производного полиоксиэтиленового касторового масла, полуксамера и полиоксиэтиленстеарата. Наиболее предпочтительно, поверхностно-активное вещество представляет собой додецилсульфат натрия и/или полиоксиэтиленстеарат.

[0024] Количество поверхностно-активного вещества может быть выбрано в зависимости от традиционного количества поверхностно-активного вещества, известного из уровня техники, при этом, предпочтительно, массовое отношение поверхностно-активного вещества к соединению А составляет 1:1-1:10, предпочтительно, 1:1-1:5, например, 1:2,5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:8 или 1:10.

[0025] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, твердая дисперсия содержит соединение А, фармацевтически приемлемый матричный полимер, агент для повышения текучести и пластификатор, причем фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер и некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер.

[0026] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, твердая дисперсия состоит из соединения А, фармацевтически приемлемого матричного полимера, агента для повышения текучести и пластификатора, причем фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер и некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер.

[0027] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, твердая дисперсия содержит соединение А, фармацевтически приемлемый матричный полимер, агент для повышения текучести, пластификатор и поверхностно-активное вещество, причем фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер и некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер.

[0028] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, твердая дисперсия состоит из соединения А, фармацевтически приемлемого матричного полимера, агента для повышения текучести, пластификатора и поверхностно-активного вещества, причем фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер и некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер.

[0029] Согласно настоящему изобретению, если фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер и некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер, то может быть улучшена не только растворимость твердой дисперсии, но также и обрабатываемость твердой дисперсии. Исходя из уровня техники, авторами настоящего изобретения была предпринята попытка применить общеупотребимые технологии получения твердой дисперсии для улучшения растворимости и абсорбции соединения А. Однако результаты исследований продемонстрировали, что твердая дисперсия соединения А, полученная путем использования одного матричного полимера традиционными способами, имеет некоторые проблемы. Например, твердая дисперсия соединения А, полученная исключительно путем использования общеупотребимого некишечнорастворимого матричного полимера коповидона, имеет коэффициент растворения менее 90% в искусственном желудочном соке в течение 90 минут, недостаточную стабильность перенасыщения и биодоступность лишь 6,3% (Сравнительный пример 3 и Экспериментальные примеры 2, 3 и 4); а твердая дисперсия соединения А, полученная исключительно с использованием кишечнорастворимого матричного полимера гидроксипропилметилцеллюлозы фталата, может незначительно повысить растворимость соединения А, но с течением времени растворимость снижается, что свидетельствует о выпадении лекарственного средства в осадок и недостаточной стабильности в перенасыщенном состоянии (Сравнительный пример 4), что не способствует улучшению абсорбции лекарственного средства. Результаты исследований *in vivo* демонстрируют, что ее биодоступность составляет всего 12,4% (Сравнительный

пример 4).

[0030] Кроме того, автором настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что твердая дисперсия по настоящему изобретению может образовывать стабильные смешанные мицеллы, имеющие средний размер частиц 100-200 нм в искусственном желудочном соке, тем самым значительно улучшая растворимость лекарственного средства по принципу солюбилизации мицелл, дополнительно предотвращая выпадение лекарственного средства в осадок, продлевая время сохранения перенасыщения лекарственного средства и улучшая биодоступность лекарственного средства. Твердая дисперсия по настоящему изобретению преодолевает недостаток, заключающийся в легком выпадении лекарственных средств в виде твердой дисперсии в осадок.

[0031] С другой стороны, в настоящем изобретении также представлен способ получения описанной выше твердой дисперсии, который включает следующие этапы, на которых:

[0032] (1) равномерно смешивают различные ингредиенты твердой дисперсии путем плавления или растворения с получением однородной дисперсии; и

[0033] (2) отверждают однородную дисперсию с получением твердой дисперсии.

[0034] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, отверждение может представлять собой способ выпаривания растворителя или способ экструзии расплава, при этом предпочтительным является способ экструзии расплава.

[0035] Способ экструзии расплава (способ горячей экструзии расплава) дает однородную дисперсию за счет применения тепла и/или механического воздействия. В частности, способ экструзии расплава включает смешивание и

экструзию лекарственного средства, например, вспомогательных веществ, таких как соединение А, фармацевтически приемлемый матричный полимер и пластификатор, в расплавленном состоянии с образованием твердой дисперсии. Этот способ может диспергировать лекарственное средство (например, кристаллическое лекарственное средство) до аморфного или молекулярного состояния в материале-носителе (фармацевтически приемлемом матричном полимере) после нагревания и плавления, что в конечном итоге улучшает растворимость, коэффициент растворения и биодоступность нерастворимого лекарственного средства при пероральном приеме. Однородная дисперсия, полученная способом экструзии расплава, также известна как расплав, при этом «расплав» относится к жидкому или «каучукоподобному» состоянию, в котором один компонент может быть равномерно включен в другие компоненты. В целом, один компонент расплавляется, а другие компоненты растворяются в расплавленном материале, образуя расплав. Как правило, в образовании расплава играет роль температура размягчения фармацевтически приемлемого матричного полимера, а получение расплава может выполняться различными способами. Смешивание компонентов может выполняться перед, во время или после образования расплава. Например, сперва компоненты смешивают, а далее нагревают, или же их смешивают и нагревают одновременно. Как правило, активные вещества в расплаве должны быть диспергированы равномерно, а расплав должен находиться в пастообразном или вязком состоянии. Как правило, рабочая температура в настоящем изобретении будет определяться в зависимости от типа экструдера или типа конструкции используемого экструдера. Частичная энергия, требуемая для плавления, смешивания и растворения компонентов в

экструдере, может быть обеспечена посредством нагревательного элемента. Трение и сдвиг материала в экструдере также может обеспечивать значительное количество энергии для смеси, способствуя образованию однородного расплава компонентов. Экструдированный материал может быть получен с помощью формовочного модуля экструдера и может быть порезан на блоки перед или после отверждения. Температура экструзии в способе экструзии расплава составляет 70-250°C, предпочтительно, 80-230°C, а наиболее предпочтительно, 120-210°C.

[0036] Получение и экструзия расплава в способе экструзии расплава могут выполняться в традиционных устройствах; при этом, данными устройствами являются, предпочтительно, экструдер и замешиватель. Экструдер может представлять собой стержневой экструдер, в том числе одношнековый экструдер, двухшнековый экструдер или другие многошнековые экструдеры, предпочтительно, двухшнековый экструдер, который может вращаться по часовой стрелке или против часовой стрелки, а также произвольным образом оснащен замешивающей пластиной.

[0037] Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения, способ экструзии расплава включает этапы, на которых:

[0038] (1) равномерно смешивают различные ингредиенты твердой дисперсии с получением порошкообразной смеси; и

[0039] (2a) загружают порошкообразную смесь в подающее устройство экструдера для горячего расплава, экструдировать, измельчают и просеивают с получением твердой дисперсии, содержащей соединение А.

[0040] Температура рукава в оборудовании для экструзии расплава при реализации способа экструзии расплава составляет 150-220°C, предпочтительно,

150-200°C, 150-180°C, 180-200°C и, более предпочтительно, 160-180°C. Когда температура составляет 150-200°C, может быть предотвращено увеличение количества примесей в результате повышения температуры и снижения скорости шнека (увеличения времени пребывания).

[0041] Скорость вращения экструзионного шнека в оборудовании для экструзии расплава при реализации способа экструзии расплава составляет 50-300 об/мин, предпочтительно, 50-240 об/мин, 50-180 об/мин, 100-210 об/мин или 180-240 об/мин.

[0042] Скорость подачи при реализации способа экструзии расплава составляет 10-100 об/мин, предпочтительно, 50-100 об/мин или 50-70 об/мин.

[0043] Если фармацевтически приемлемый матричный полимер при реализации способа экструзии расплава содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер гидроксипропилметилцеллюлозы фталат или поливинилацетата фталат, контролирование температуры экструзионного рукава, скорости шнека и скорости подачи может предотвратить увеличение содержания примесей в виде фталевой кислоты.

[0044] Предпочтительно, содержание фталевой кислоты в твердой дисперсии не превышает 6 мас.% (вычислено в пересчете на общее содержание компонентов твердой дисперсии); более предпочтительно, содержание фталевой кислоты не превышает 4,8 мас.%.

[0045] Согласно другим предпочтительным вариантам реализации, способ выпаривания растворителя включает следующие этапы, на которых:

[0046] (1b) растворяют различные ингредиенты твердой дисперсии в растворителе с получением однородной дисперсии; и

[0047] (2b) удаляют растворитель из однородной дисперсии с получением твердой дисперсии.

[0048] Растворитель на этапе (1b) может представлять собой традиционный растворитель, известный из уровня техники и, предпочтительно, выбранный из одного или более кетоновых растворителей, галогенированных алкановых растворителей, спиртовых растворителей и воды. Кетоновый растворитель, предпочтительно, представляет собой ацетон. Спиртовые растворители, предпочтительно, представляют собой изопропанол, метанол и/или этанол. Галогенированный алкановый растворитель, предпочтительно, представляет собой хлоралкан, более предпочтительно, дихлорметан или трихлорметан. Растворитель выбран из ацетона, ацетона/дихлорметана, метанола/дихлорметана, ацетона/воды, ацетона/метанола, ацетона/этанола, дихлорметана/этанола или этанола/воды и т. д., где «/» означает растворитель в виде смеси двух веществ.

[0049] Способ удаления растворителя на этапе (2b) может представлять собой традиционный способ удаления растворителя, известный из уровня техники, предпочтительно, роторное выпаривание, вакуумную декомпрессионную сушку, распылительную сушку, лиофилизационную сушку и пленочное выпаривание; альтернативно, удаление растворителя может выполняться путем замораживания до низких температур с последующей лиофилизационной сушкой; а также могут использоваться и другие технологии, такие как осаждение с контролем растворителя, осаждение с контролем рН и низкотемпературное совместное измельчение.

[0050] С другой стороны, в настоящем изобретении также представлен твердый состав, содержащий описанную выше твердую дисперсию и медицинскую

добавку.

[0051] Медицинская добавка, содержащаяся в твердом составе, может представлять собой традиционную медицинскую добавку, известную из уровня техники, включающую в себя, предпочтительно, одно или более из агента для повышения текучести, адгезива, дезинтегрирующего вещества, наполнителя, красителя, регулятора pH, поверхностно-активного вещества, смазывающего вещества, стабилизатора (такого как антиоксидант, светостабилизатор, поглотитель свободных радикалов, стабилизатор против микробных атак) и т. д. Конкретный диапазон выбора и количество добавки являются традиционными вариантами выбора в уровне техники.

[0052] Адгезив в твердом составе может представлять собой традиционный адгезив, известный из уровня техники, который, предпочтительно, выбран из одного или более из коповидона, повидона, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

[0053] Краситель в твердом составе может представлять собой традиционный краситель, известный из уровня техники, при этом количество красителя может быть традиционным количеством, известным из уровня техники.

[0054] Дезинтегрирующее вещество в твердом составе способствует быстрой дезинтеграции твердого состава в желудке, при этом продолжая поддерживать высвобождаемые частицы отдельно друг от друга. Предпочтительно, дезинтегрирующее вещество содержит поперечно сшитый полимер, например, кроскармеллозу натрия и/или поперечно сшитый поливинилпирролидон (т. е. кросповидон PVPP).

[0055] Наполнитель в твердом составе, предпочтительно, выбран из одного или

более из лактозы, сахарозы, маннита, гидрофосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы, крахмала и изомальтозы.

[0056] Адгезив в твердом составе, предпочтительно, выбран из одного или более из повидона, коповидона, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы. Упомянутые среди них повидон и коповидон, которые выступают в роли фармацевтически приемлемых матричных полимеров, также могут выступать в роли адгезивов.

[0057] Смазывающее вещество в твердом составе, предпочтительно, выбрано из одного или более из полиэтиленгликоля (например, с молекулярной массой 1000-6000), стеарата магния, стеарата кальция и стеарилфумарата натрия.

[0058] Регулятор pH в твердом составе, предпочтительно, представляет собой традиционный регулятор pH, известный из уровня техники, предпочтительно, лимонную кислоту.

[0059] Твердый состав дополнительно содержит пленочное покрытие, которое может улучшать вкус и обеспечивать приемлемый внешний вид, например, пленочное покрытие таблеток может способствовать удобству при глотании. Пленочное покрытие может представлять собой традиционное пленочное покрытие, известное из уровня техники, при этом пленочное покрытие может представлять собой влагостойкое покрытие. Как правило, пленочное покрытие содержит полимеризованные пленкообразующие материалы, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и акриловый или метакрилатный сополимер. Помимо полимерных пленкообразующих материалов, пленочное покрытие также может содержать пластификатор, такой как полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество, такое как Твин,

антиадгезивный агент, такой как тальковый порошок, и необязательный пигмент, такой как диоксид титана или оксид железа. Количество этих добавок может составлять приблизительно от 0% до 20% всей массы твердого состава.

[0060] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, предпочтительно, твердая дисперсия может составлять 60%-90% массы твердого состава.

[0061] Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, предпочтительно, медицинская добавка может составлять 15%-40% массы твердого состава.

[0062] С другой стороны, в настоящем изобретении также представлен способ получения вышеуказанного твердого состава, который включает следующие этапы, на которых: смешивают порошок или частицы вышеуказанной твердой дисперсии с медицинскими добавками с образованием твердого состава.

[0063] Предпочтительно, порошок или частицы твердой дисперсии получают путем измельчения, помола или дробления твердой дисперсии.

[0064] В процессе получения твердого состава настоящее изобретение значительно улучшает прессуемость таблеток твердого состава, получаемых из системы продукта твердой дисперсии, путем оптимизации процесса измельчения твердой дисперсии и процесса смешивания, предотвращая такие ситуации, как низкая твердость, недостаточная хрупкость и сильное отслаивание порошка при транспортировке таблеток препарата. Например, при использовании способа горячей экструзии расплава для получения твердой дисперсии, в котором скорость измельчения составляет 5000-5400 об/мин и/или размер сита составляет 60-120 меш, получаемая твердая дисперсия имеет хорошее распределение размера

частиц, что эффективно улучшает прессуемость в процессе получения твердого состава. При получении твердого состава, когда время смешивания твердой дисперсии и медицинских добавок составляет 20-40 мин, получаемая смесь имеет хорошую однородность смешивания и хорошую прессуемость. Твердость получаемых таблеток препарата составляет приблизительно 80-135 Н. Таким образом, путем оптимизации параметров процесса измельчения и контроля процесса смешивания, прессуемость таблетки, получаемой из системы твердой дисперсии, может быть эффективно улучшена, тем самым улучшая медицинские свойства твердого состава.

[0065] Твердый состав по настоящему изобретению может содержать соединение А в диапазоне от 2 мг до 1500 мг. Пациентами, в целом, могут быть взрослые или дети, а также лечение могут получать и другие млекопитающие.

[0066] Твердый состав, представленный в настоящем изобретении, пригоден для введения пациентам через слизистые оболочки, и он может вводиться в слизистую оболочку для трансмембранной абсорбции. По этой причине, подходящие пути введения включают в себя ингаляцию, а также пероральный прием, назальный и ректальный пути введения. Особенно предпочтительным является пероральный прием. Специалисты могут выбрать таблетки, капсулы или другие лекарственные формы в зависимости от пути введения. Однако не исключены и другие пути введения, такие как внекишечный путь. Например, твердый состав по настоящему изобретению может быть представлен в форме таблеток, капсул, гранул, порошков и т. д.

[0067] Твердый состав по настоящему изобретению обладает более высокой биодоступностью по сравнению с твердыми составами, получаемыми другими

способами. Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, относительная биодоступность твердого состава соединения А составляет более 1000% от биодоступности микронизированного препарата, относительная биодоступность твердого состава соединения А составляет более 600% от биодоступности обычного препарата в форме твердой дисперсии, а абсолютная биодоступность твердого состава соединения А составляет более 40% (см. Экспериментальный пример 4). Улучшение биодоступности помогает снизить требуемую дозу эквивалентной экспозиционной дозы, которая наблюдается при применении традиционных препаратов (таких как обычные микронизированные таблетки препарата немедленного высвобождения), что может снизить эффективную терапевтическую дозу лекарственного средства, повысить эффективность лекарственного средства, сэкономить затраты на лекарственное средство, а также снизить токсичность и побочные эффекты лекарственного средства.

[0068] С другой стороны, в настоящем изобретении также представлено применение описанной выше твердой дисперсии или твердого состава в получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания или опухоли, связанной с нарушением белковой тирозинкиназы.

[0069] Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения, заболевание или опухоль, связанная с нарушением белковой тирозинкиназы, включает в себя, но без ограничения, солидный рак, например, рак легких, рак желудка, рак пищевода, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, рак яичников, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак

предстательной железы, рак полости рта, злокачественную глиому, рабдомиосаркому или остеосаркому.

[0070] Предпочтительно, заболевание и/или опухоль представляет собой рак легких, рак желудка, рак печени, почечно-клеточный рак, рак яичников, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы или рак щитовидной железы.

[0071] Более предпочтительно, заболевание и/или опухоль представляет собой рак легких, в частности, например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

[0072] С другой стороны, в настоящем изобретении также представлено применение описанной выше твердой дисперсии или твердого состава в получении ингибитора C-Met.

[0073] Ингибитор C-Met применяют для получения лекарственного средства для профилактики или лечения патологической клеточной пролиферации, морфологического изменения и гиперкинезии, связанных с нарушением белковой тирозинкиназы в организме, а также заболеваний, связанных с ангиогенезом или метастазом рака, например, для лечения или профилактики роста и метастаза опухоли.

[0074] С другой стороны, в настоящем изобретении также представлен способ профилактики и/или лечения заболевания или опухоли, связанной с нарушением белковой тирозинкиназы, который включает этап, на котором вводят эффективное количество описанной выше твердой дисперсии или твердого состава.

[0075] С другой стороны, в настоящем изобретении представлен набор из частей, содержащий описанную выше твердую дисперсию или твердый состав.

[0076] Термин «лечение», используемый в настоящем документе, включает в себя

введение комбинации по настоящему изобретению нуждающимся в этом индивидуумам для достижения целей заболевания или состояния, или его симптомов (например, рака), в том числе, но без ограничения, облегчения, лечения, облегчения симптомов, снижения симптомов, пролонгированной выживаемости и задержки прогрессирования; рассматривая рак, лечение включает в себя ингибирование роста солидных опухолей, уменьшение объема опухоли, профилактику метастатического распространения опухолей и профилактику роста или развития малых метастаз. Под «задержкой прогрессирования» следует понимать введение комбинации пациентам, находящимся в предраковой стадии, или на ранних стадиях рака, подлежащего лечению, и пациентам, у которых была диагностирована соответствующая предварительная форма рака и/или диагностировано возможное прогрессирование соответствующего рака.

[0077] Термин «профилактика», используемый в настоящем документе, включает в себя ингибирование или отсрочку возникновения или частоты заболевания или состояния, или его симптомов (такого как рак), который обычно относится к введению лекарственного средства перед проявлением заболевания или симптомов, особенно индивидуумам в зоне высокого риска. «Профилактика» также включает в себя профилактику возникновения или рецидива рака.

[0078] Термин «эффективная доза», используемый в настоящем документе, относится к количеству применяемого активного агента, раскрытого в настоящем документе (например, терапевтической эффективной дозе, в частности, эффективной дозы комбинированной терапии): (i) для лечения конкретного заболевания; (ii) для ослабления, облегчения или устранения одного или более

симптомов конкретного заболевания, или (iii) для профилактики или задержки проявления одного или более симптомов конкретного заболевания, описанного в настоящем документе. В случае рака, эффективная терапевтическая доза активных агентов может уменьшать количество раковых клеток; уменьшать размер опухоли; ингибировать (т. е. до определенной степени, замедлять и, предпочтительно, останавливать) инфильтрацию раковых клеток в окружающие органы; ингибировать (т. е. до определенной степени, замедлять и, предпочтительно, останавливать) метастазы опухолей; ингибировать рост опухоли до определенной степени; и/или смягчать один или более симптомов, связанных с раком, до определенной степени.

[0079] Термин «индивидуум» или «пациент», используемый в настоящем документе, относится как к млекопитающим, так и не к млекопитающим. Млекопитающие относятся к любому члену класса млекопитающих, в том числе, но без ограничения, к: людям; нечеловекообразным приматам, таким как коровы, лошади, овцы, свиньи, кролики, собаки и кошки. «Индивидуум» не ограничивается конкретным возрастом или полом. Предпочтительно, индивидуумом или пациентом является человек.

[0080] Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в настоящем изобретении, означает нетоксичный, биологически переносимый и подходящий для индивидуального введения.

[0081] «Фармацевтически приемлемая соль», используемая в настоящем изобретении, относится к нетоксичной, биологически переносимой кислотно-аддитивной соли или основно-аддитивной соли соединения А, подходящей для индивидуального введения, в том числе, но без ограничения: кислотно-

аддитивной соли, образованной соединением А с неорганической кислотой, например, гидроклориду, гидробромиду, карбонату, бикарбонату, фосфату, сульфату, сульфиту, нитрату и т. д.; и кислотно-основной соли, образованной соединением А с органической кислотой, например, формату, ацетату, малату, малеату, фумарату, тартрату, сукцинату, цитрату, лактату, метансульфонату, *n*-толуолсульфонату, 2-гидроксиэтансульфонату, бензоату, салицилату, стеарату, а также соли, образованной соединением А с дикарбоновой кислотой с алкановой цепью, имеющей формулу $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (где *n* равняется 0-4), и т. д. «Фармацевтически приемлемая соль» также включает в себя основно-аддитивную соль, образованную соединением А с фармацевтически приемлемыми катионами, такими как натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний.

[0082] Термин «полимер», используемый в настоящем документе, относится к макромолекуле, состоящей из повторяющихся структурных единиц, соединенных ковалентными связями. Этот термин включает в себя линейные и разветвленные полимеры, циклический полимер, такой как циклоолигосахарид (включая циклодекстрин), гомополимер и сополимер, независимо от того, исходят ли они из натуральных, синтетических или полусинтетических источников.

[0083] Термин «матричный полимер», используемый в настоящем документе, относится к материалу, проявляющему низкую абсорбцию влаги и высокую температуру размягчения, в том числе к полимеру или смеси двух или более полимеров.

[0084] Выражение «высокая температура размягчения», используемое в настоящем документе, относится к температуре стеклования (T_g) или температуре плавления (T_m) $> 100^\circ\text{C}$ материала, измеряемой дифференцирующей

сканирующей калориметрией (DSC), причем T_g – это мера, подходящая для полимера в аморфном состоянии или форме, а T_m – это мера, подходящая для полимера в кристаллическом состоянии или форме.

[0085] Термин «поверхностно-активное вещество», используемый в настоящем документе, относится к медицинскому поверхностно-активному веществу.

[0086] Термин «твердая дисперсия», используемый в настоящем документе, относится к системе, которая диспергирует соединение во вспомогательном носителе. С точки зрения состояния лекарственного средства в системе, твердая дисперсия может содержать композицию, в которой лекарственное средство диспергируется в дискретных областях кристаллических или аморфных лекарственных средств или в виде независимых молекул во вспомогательном носителе. С точки зрения всего комплекса лекарственное средство-вспомогательное вещество, твердые дисперсии могут представлять собой относительно крупные твердые вещества, такие как гранулы, таблетки, пленки или пакеты; или же они могут быть представлены в форме сыпучих порошков, состоящих из основных частиц на уровне микрометров или нанометров, или их агрегатов. Определение твердой дисперсии в настоящем изобретении не включает в себя физическую смесь, получаемую в результате операций сухого или влажного смешивания или сухого перемешивания, а также простую смесь кристаллического соединения и других вспомогательных веществ.

[0087] Термин «AUC», используемый в настоящем документе, относится к площади под кривой концентрация-время с использованием его традиционного значения, то есть площади под кривой концентрация-время плазмы от 0 до 24 часов. AUC представляет собой единицу концентрации, умноженную на время.

Как только экспериментальная точка концентрация-время определена, AUC может быть вычислена традиционным способом, например, с помощью компьютерной программы или методом трапеций.

[0088] Не нарушая общие знания в области техники, указанные выше предпочтительные условия могут быть произвольным образом объединены для получения предпочтительных примеров настоящего изобретения.

[0089] Реагенты и сырьевые материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0090] Положительный прогрессивный эффект настоящего изобретения заключается в следующем:

[0091] Твердая дисперсия по настоящему изобретению может значительно улучшить растворимость и стабильность растворения соединения А, продлевать время сохранения перенасыщения лекарственного средства, тем самым улучшая биодоступность твердого состава соединения А. Твердый состав по настоящему изобретению обладает высокой биодоступностью. Высокая биодоступность снижает требуемую дозу для эквивалентной экспозиционной дозы, которая наблюдается при традиционных препаратах, что может снизить эффективную терапевтическую дозу лекарственного средства, повысить эффективность лекарственного средства, сэкономить затраты на лекарственное средство, а также снизить токсичность и побочные эффекты лекарственного средства.

[0092] Настоящее изобретение также эффективно управляет разложением компонентов в дисперсии путем улучшения процесса получения твердой дисперсии, в частности, процесса экструзии, тем самым снижая содержание примесей в дисперсии. Кроме того, настоящее изобретение значительно улучшает

прессуемость таблеток, получаемых из системы твердой дисперсии, путем оптимизации процесса измельчения твердой дисперсии и процесса смешивания порошка твердой дисперсии, предотвращая такие ситуации, как низкая твердость таблетки, недостаточная хрупкость и сильное отслаивание порошка при транспортировке.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0093] На ФИГ. 1 изображена диаграмма распределения частиц твердой дисперсии, полученной в Примере 1 настоящего изобретения, после разведения в 5% SDS-искусственном желудочном соке.

[0094] На ФИГ. 2 изображена диаграмма сравнения ($n = 6$) растворения *in vitro* различных твердых составов, полученных в Примерах 5, 6, 7, а также Сравнительных примерах 1 и 3 настоящего изобретения.

[0095] На ФИГ. 3 изображена диаграмма сравнения ($n=6$) растворения *in vitro* через 6 месяцев после размещения твердого состава, полученного в Примере 5 настоящего изобретения, в ускоренных условиях и растворение *in vitro* в 0-ой месяц.

[0096] На ФИГ. 4 изображена диаграмма сравнения ($n=6$) растворения *in vitro* через 6 месяцев после размещения твердого состава, полученного в Примере 6 настоящего изобретения, в ускоренных условиях и растворение *in vitro* в 0-ой месяц.

[0097] На ФИГ. 5 изображена диаграмма сравнения ($n=6$) растворения *in vitro* через 6 месяцев после размещения твердого состава, полученного в Примере 7 настоящего изобретения, в ускоренных условиях и растворение *in vitro* в 0-ой

месяц.

[0098] На ФИГ. 6 изображена диаграмма исследования стабильности растворения при растворении *in vitro* различных твердых составов, полученных в Примерах 5, 6, 7 и Сравнительных примерах 1 и 3 настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

[0099] Настоящее изобретение будет дальше описано на примерах, однако оно не ограничивается объемом этих примеров. Экспериментальные способы в представленных далее примерах, в которых не указаны конкретные условия, выбираются в соответствии с традиционными способами и условиями или в соответствии с руководством по применению изделия.

[0100] Все источники и торговые наименования реагентов и оборудования, используемых в настоящем изобретении, указываются при первом их упоминании. Если конкретные инструкции отсутствуют, то реагенты, используемые далее, идентичны тем, которые были упомянуты в первый раз. Традиционные непомеченные реагенты были приобретены у компании Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd. Входящее в их число соединение А было синтезировано Шанхайским институтом Материя Медика согласно способу, раскрытому в CN104230922A.

[0101] Экспериментальное животное: собака породы бигль, самец, масса тела 8-10 кг. Источник – Центр подопытных животных Шанхайского института Материя Медика. Подопытным животным проводили адаптивное кормление в центре проведения эксперимента в течение 3-7 дней перед днем проведения эксперимента.

[0102] Пример 1

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат	50,0
Коповидон	25,0
Полиоксил-40-стеарат	5,0
Додecilсульфат натрия	4,0
Коллоидный диоксид кремния	1,0

[0103] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (50,0 частей по массе) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония, HP-55), коповидон (25,0 частей по массе) (PVP/VA64, BASF), полиоксил-40-стеарат (5,0 части по массе) (Hunan Kang Pharmaceutical Limited by Share Ltd., S40), додецилсульфат натрия (4,0 части по массе) (BASF) смешивали с соединением А (10,0 частей по массе) и коллоидным диоксидом кремния (1,0 часть по массе) (EVONIK, Aerosil), а затем порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер (диаметр шнека 11 мм, Thermo Scientific) со скоростью экструзии 100 об/мин и при температуре 190°C, смесь экструдировали в форме полосы через экструдер; и экструдированный полосообразный материал измельчали и просеивали через сито размером 60 меш с получением твердой дисперсии 1, содержащей соединение А.

[0104] Порошок твердой дисперсии 1 добавляли в 5% додецилсульфата натрия (SDS) и искусственный желудочный сок с рН 6,8 (содержащий 6,8 г дигидрофосфата калия и 0,944 г гидроксида натрия на литр воды), растворяли для определения размера частиц образуемых полимерных мицелл (лазерный анализатор размера частиц Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments Ltd., Великобритания). Согласно измерениям, средний размер частиц данного продукта составлял 182,3 нм (ФИГ. 1).

[0105] Растворимость соединения А измеряли в искусственном желудочном соке с pH 6,8, содержащем различные концентрации поверхностно-активных веществ SDS (1%, 3%, 5%), используя твердую дисперсию 1 и активный фармацевтический ингредиент в виде порошка соединения А (встряхивая со скоростью 100 об/мин в течение 6 ч при температуре 37°C). Выборку из группы твердой дисперсии делали через 3 ч и 6 ч, при этом результаты измерения показаны в Таблице 1. Результаты испытания демонстрируют, что твердая дисперсия 1, полученная в настоящем изобретении, может значительно улучшать растворимость активного фармацевтического ингредиента соединения А, а также твердая дисперсия 1 может все еще сохранять хорошую растворимость через 6 ч без кристаллизации.

[0106] Таблица 1 Растворимость активного фармацевтического ингредиента соединения А и твердой дисперсии 1

Растворитель	Растворимость (мкг/мл)		
	Активный фармацевтический ингредиент соединение А	Твердая дисперсия 1, 3 ч	Твердая дисперсия 1, 6 ч
1% SDS-искусственный желудочный сок с pH 6,8 ¹	21,4	157,6	153,9
3% SDS-искусственный желудочный сок с pH 6,8 ²	43,9	467,9	456,7
5% SDS-искусственный желудочный сок с pH 6,8 ³	57,6	887,6	873,2

[0107] Примечание: ¹каждый литр воды содержит 10 г додецилсульфата натрия, 6,8 г дигидрофосфата калия и 0,944 г гидроксида натрия;

[0108] ²каждый литр воды содержит 30 г додецилсульфата натрия, 6,8 г дигидрофосфата калия и 0,944 г гидроксида натрия;

[0109] ³каждый литр воды содержит 50 г додецилсульфата натрия, 6,8 г

дигидрофосфата калия и 0,944 г гидроксида натрия.

[0110] После помещения порошка твердой дисперсии 1 в ускоренные условия ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\% \pm 5\%$ отн. вл.) на 6 месяцев, измеряли растворимость (37°C , встряхивание со скоростью 100 об/мин в течение 6 часов). Растворимость составляла, соответственно, 153,4 мкг/мл, 449,6 мкг/мл и 875,3 мкг/мл в указанном выше 1%, 3% и 5% SDS-искусственном желудочном соке с pH 6,8. После помещения в ускоренные условия на 6 месяцев, твердая дисперсия 1 по настоящему изобретению все еще оказывала хорошее солубилизирующее действие на соединение А.

[0111] Указанные выше результаты измерения растворимости свидетельствуют о том, что твердая дисперсия 1, полученная в данном примере, не кристаллизовалась, что может эффективным образом предотвращать выпадение лекарственного средства в осадок; а также обеспечивается хорошая стабильность перенасыщенности и стабильность длительного хранения, что может продлевать время сохранения перенасыщенности лекарственных средств и обеспечивать эффективную абсорбцию лекарственных средств в организме.

[0112] Пример 2

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	15,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат	55,0
Коповидон	20,0
Моностеарат глицерина	6,0
Додецилсульфат натрия	6,0
Коллоидный диоксид кремния	1,0

[0113] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (55,0 частей по массе) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония, HP-50), коповидон (20,0 частей по

массе) (PVP/VA64, BASF), моностеарат глицерина (6,0 частей по массе) (Hunan Kang Pharmaceutical Limited by Share Ltd.), додецилсульфат натрия (6,0 частей по массе) смешивали с соединением А (15,0 частей по массе) и коллоидным диоксидом кремния (1,0 часть по массе), а затем порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер (диаметр шнека 11 мм) со скоростью экструзии 150 об/мин и при температуре 200°C, смесь экструдировали в форме полосы через экструдер; и экструдированный полосообразный материал измельчали и просеивали через сито размером 100 меш с получением твердой дисперсии 2, содержащей соединение А.

[0114] Растворимость соединения А твердой дисперсии 2 измеряли путем встряхивания при температуре 37°C и скорости 100 об/мин в течение 6 ч в искусственном желудочном соке с рН 6,8, содержащем разные концентрации поверхностно-активных веществ SDS (1%, 3%, 5%). Растворимость твердой дисперсии 2, содержащей соединение А, в 1% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8 была определена и составила 115,70 мкг/мл; растворимость в указанном выше 3% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8 составила 424,5 мкг/мл; а растворимость в указанном выше 5% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8 составила 723,1 мкг/мл. Результаты испытаний демонстрируют, что твердая дисперсия 2, содержащая соединение А, может существенно улучшить растворимость соединения А.

[0115] Пример 3

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	12,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат	50,0
Повидон	15,0

Додецилсульфат натрия	4,0
Моностеарат глицерина	12,0
Коллоидный диоксид кремния	2,0

[0116] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (50,0 частей по массе) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония, модель: HF), повидон (15,0 частей по массе) (PVP.K12, BASF), додецилсульфат натрия (4,0 части по массе) (BASF), моностеарат глицерина (12,0 частей по массе) (Hunan Kang Pharmaceutical Limited by Share Ltd.) смешивали с соединением А (12,0 частей по массе) и коллоидным диоксидом кремния (2,0 часть по массе), а затем порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер (диаметр шнека 11 мм) со скоростью экструзии 100 об/мин и при температуре 180°C, смесь экструдировали в форме полосы через экструдер; и экструдированный полосообразный материал измельчали и просеивали через сито размером 90 меш с получением твердой дисперсии 3, содержащей соединение А.

[0117] Растворимость соединения А твердой дисперсии 3 измеряли путем встряхивания при температуре 37°C и скорости 100 об/мин в течение 6 часов в 5% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8. Растворимость твердой дисперсии 3, содержащей соединение А, была определена и составила 815,5 мкг/мл в 5% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8. Результаты испытаний демонстрируют, что твердая дисперсия 3, содержащая соединение А, может существенно улучшить растворимость соединения А и является стабильной.

[0118] Пример 4

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	8,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат	60,0

Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,0
Додecilсульфат натрия	2,0
Полиоксил-40-стеарат	8,0
Коллоидный диоксид кремния	2,0

[0119] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (60,0 частей по массе) (модель: HP-50), гидроксипропилметилцеллюлозу (15,0 частей по массе) (HPMC HME 15 LV, DuPont, США), додецилсульфат натрия (2,0 части по массе), полиоксил-40-стеарат (8,0 частей по массе), коллоидный диоксид кремния (2,0 части по массе) и соединение А (8,0 частей по массе) растворяли в смеси растворителей ацетон/дихлорметан (объемное отношение 2:1), а затем растворитель выпаривали при температуре 30°C, используя роторный испаритель. Полученное вещество сушили в вакуумной сушильной печи при температуре 40°C в течение более 12 ч для удаления остаточных органических растворителей. Полученный твердый материал измельчали и просеивали через сито размером 60 меш с получением твердой дисперсии 4, содержащей соединение А.

[0120] Растворимость соединения А твердой дисперсии 4 измеряли путем встряхивания при температуре 37°C и скорости 100 об/мин в течение 3 ч и 6 ч в 5% SDS-искусственном желудочном соке с pH 6,8. Растворимость твердой дисперсии 4, содержащей соединение А, была определена и составила 765,5 мкг/мл и 715,6 мкг/мл в 5% SDS-искусственном желудочном соке с pH 6,8 в течение 3 ч и 6 ч. Результаты испытаний демонстрируют, что твердая дисперсия 4, содержащая соединение А, может существенно улучшить растворимость соединения А и обладает более продолжительным временем сохранения перенасыщенности, что способствует абсорбции лекарственного средства.

[0121] Пример 5

[0122] Твердую дисперсию 1 (95,0 частей по массе), полученную в Примере 1, равномерно смешивали с коповидоном (17,4 части по массе) (PVP / VA64, BASF), кросповидоном (3,6 части по массе) (International Specialty Alloys Inc) и стеарилфумаратом натрия (1,0 часть по массе) (German JRS Group Pharmaceutical Accessories Inc), а также прессовали в таблетки массой 585,0 мг, используя однопуансонный таблеточный пресс. Затем таблетки помещали в емкость для нанесения покрытия и покрывали водной дисперсией для получения пленочного покрытия (Opadry, Shanghai Colorcon Coating Technology Co., Ltd) при температуре 60°C с получением твердого состава 1, содержащего соединение А. Этот твердый состав представлял собой таблетку.

[0123] Пример 6

[0124] Твердую дисперсию 2 (103,0 части по массе), полученную в Примере 2, равномерно смешивали с микрокристаллической целлюлозой (13,2 части по массе) (Taiwan Mingtai Chemical Co., Ltd.), прежелатинизированным крахмалом (8,0 частей по массе) (Shanghai Colorcon Coating Technology Co., Ltd), низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозой (4,8 части по массе) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония) и стеаратом магния (1,0 часть по массе) (Anhui Shanhe Pharmaceutical Co., Ltd.), а также использовали машину для заполнения капсул с целью заполнения капсул 0# 260 мг/капсула с получением твердого состава 2, содержащего соединение А. Этот твердый состав представляет собой препарат в форме капсулы.

[0125] Пример 7

[0126] Твердую дисперсию 3 (95,0 частей по массе), полученную в Примере 3, равномерно смешивали с лактозой (12,0 частей по массе) (получена компанией

DFE Pharma в Нидерландах), кроскармеллозой натрия (4,0 части по массе) и стеарилфумаратом натрия (1,0 часть по массе), а также прессовали в таблетки массой 467 мг с помощью однопуансонного таблеточного пресса. Затем таблетки помещали в емкость для нанесения покрытия и покрывали водной дисперсией для получения пленочного покрытия (Opadry, Shanghai Colorcon Coating Technology Co., Ltd) при температуре 60°C с получением твердого состава 3, содержащего соединение А. Этот твердый состав представлял собой таблетку.

[0127] Пример 8

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат	45,0
Коповидон	10,0
Полиоксил-40-стеарат	5,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5

[0128] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (45,0 частей по массе) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония), коповидон (10,0 частей по массе) (PVP/VA64, BASF), полиоксил-40-стеарат (5,0 частей по массе) (Croda Singapore Pte Ltd), соединение А (10,0 частей по массе) и коллоидный диоксид кремния (0,5 части по массе) (JRS) предварительно обрабатывали и равномерно смешивали с получением порошкообразной смеси. Затем порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер (с диаметром шнека 18 мм, LEISTRITZ) со скоростью экструзии 100-240 об/мин и при температуре 160-200°C. Скорость подачи составляла 50-70 об/мин, и смесь экструдировали в форме полосы через шнек; экструдированный материал охлаждали путем экструзии роликом с быстрым холодным прессованием; горячую расплавленную экструдированную полосу

вводили в молотковую дробилку для измельчительной обработки с получением твердой дисперсии 5, содержащей соединение А.

[0129] В данном примере для полученной порошкообразной смеси различные твердые дисперсии, содержащие соединение А, получали посредством оборудования для экструзии расплава с различными параметрами процесса; согласно испытаниям DSC и XRPD, все эти дисперсии были аморфными. Кроме того, также наблюдался продукт распада фталевой кислоты в твердой дисперсии в ходе процесса получения, при этом результаты показаны в Таблице 2.

[0130] Таблица 2 Результаты испытания при различных параметрах процесса горячей экструзии расплава

Параметр процесса	Параметр 1	Параметр 2	Параметр 3	Параметр 4	Параметр 5	Параметр 6	Параметр 7
Температура рукава (°C)	150	160	160	170	180	180	180
Скорость шнека (об/мин)	210	210	240	210	210	180	50
Скорость подачи (об/мин)	60	60	70	60	60	50	25
Фталевая кислота (мас.%) ¹	2,8	3,0	3,0	3,5	4,5	4,7	4,8

[0131] Примечание: ¹содержание фталевой кислоты вычисляли исходя из общего количества компонентов твердой дисперсии.

[0132] Результаты показывают, что по мере повышения температуры горячей экструзии расплава, уровень распада фталевой кислоты увеличивается, а по мере снижения скорости шнека и скорости подачи, уровень распада фталевой кислоты увеличивается. За счет оптимизации параметров процесса была обеспечена возможность эффективного предотвращения роста примесей в виде фталевой

кислоты вследствие повышения температуры и увеличения времени пребывания.

[0133] В данном примере также было проведено испытание процесса измельчения твердой дисперсии. В ходе испытания было обнаружено, что когда скорость измельчения составляла 5000-5400 об/мин и/или размер сит после измельчения составлял 60-120 меш, полученная твердая дисперсия имела хорошее распределение размера частиц (например, $D_{90} < 200$ мкм), эффективным образом улучшая прессуемость в процессе получения твердого состава.

[0134] Пример 9

[0135] Твердую дисперсию 5 (75,0 частей по массе), полученную в Примере 8, смешивали с коповидоном (16,0 частей по массе) (PVP/VA64, BASF), кросповидоном (20,5 части по массе, ASHLAND) и лимонной кислотой (2,0 части по массе, Merck) в смесительном оборудовании при скорости смешивания 10 об/мин и времени смешивания 20-40 мин. Для смазывания добавляли додецилсульфат натрия (3,0 части по массе, BASF) и стеарилфумарата натрия (0,6 части по массе, JRS) при скорости смешивания 10 об/мин и времени смешивания 3-10 мин с получением однородно и полностью перемешанного порошка. Таблеточный пресс производства Fette использовали для прессования таблеток массой 600 мг с получением соответствующего препарата 4.

[0136] В данном примере проводили испытание различных процессов смешивания во время смешивания и прессования твердой дисперсии 5 для изучения прессуемости таблеток во время получения. Результаты демонстрируют, что когда время смешивания твердой дисперсии и медицинских добавок составляет 20-40 мин, полученный полностью перемешанный порошок имеет хорошую однородность перемешивания, а также полностью перемешанный

порошок имеет хорошую прессуемость. Твердость таблеток составляет приблизительно 80-135 Н. Кроме того, при добавлении медицинских добавок для смешивания, в частности, при добавлении поверхностно-активного вещества и смазывающего вещества (при наличии), прессуемость полностью перемешанного порошка, полученная путем контролирования времени смешивания и смазывания в пределах 10 мин, была лучше. Когда время смешивания и смазывания было слишком большим, имела место проблема, которая влияла на прессуемость порошка, а полученная таблетка имела твердость 50-70 Н, что, в свою очередь, влияло на ее хрупкость.

[0137] Пример 10

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат	35,0
Коповидон	5,0
Полиоксил-40-стеарат	5,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5

[0138] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (35,0 частей по массе) (HP-55, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония), коповидон (5,0 частей по массе) (PVP/VA64, BASF), полиоксил-40-стеарат (5,0 частей по массе) (Croda Singapore Pte Ltd) смешивали с соединением А (10,0 частей по массе) и коллоидный диоксид кремния (0,5 части по массе, EVONIK) с получением порошкообразной смеси. Затем использовали различные способы получения для получения соответствующего твердого состава для смеси.

[0139] Способ получения 1): порошкообразную смесь растворяли в смеси растворителей дихлорметан/метанол (объемное отношение 10:1), а после

растворения растворитель выпаривали при температуре 40°C посредством роторного испарителя. Образец переносили в вакуумную сушильную печь (температура 40°C, степень вакуума 0,9 бар) на ночь (более, чем на 12 ч) для удаления оставшихся органических растворителей. Полученный сухой материал дробили и измельчали, а также просеивали через сито размером 80 меш для последующего использования с получением твердой дисперсии 6 в виде порошка, содержащей соединение А.

[0140] Способ получения 2): порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер при скорости экструзии 120 об/мин и температуре 175°C, смесь экструдировали в форме полосы через шнек; и экструдированный полосообразный материал измельчали и просеивали через сито размером 80 меш с получением порошка твердой дисперсии 7, содержащего соединение А.

[0141] Поведение порошка дисперсии при растворении и рентгеновскую дифракцию использовали для исследования твердых дисперсий, полученных двумя процессами. Было обнаружено, что между двумя процессами не было какой-либо существенной разницы растворимости, а их способность к повышению растворимости лекарственного средства была одинаковой.

[0142] Твердую дисперсию 6 (55,5 части по массе) и твердую дисперсию 7 (55,5 части по массе) смешивали с коповидоном (18,5,0 части по массе) (PVP/VA64, BASF), кросповидоном (20,5 части по массе, ASHLAND) и лимонной кислотой (2,0 части по массе, Merck) в смесительном оборудовании при скорости смешивания 15 об/мин и времени смешивания 20 мин. Для смазывания добавляли додецилсульфат натрия (3,0 части по массе, BASF) и стеарилфумарата натрия (0,5 части по массе, JRS) при скорости смешивания 15 об/мин и времени смешивания

5 мин с получением однородно и полностью перемешанного порошка. Таблеточный пресс использовали для прессования с получением таблеток массой 500 мг, а затем, соответственно, получали твердые составы T1 и T2, содержащие соединение А.

[0143] Таблица 3 Коэффициенты растворения твердых составов, полученных различными способами

Время		0 мин	5 мин	10 мл/кг	15 мл/кг	30 мин	45 мин	60 мин
Коэффициент растворения (%) ¹	Препарат T1	0	82,9	100,3	102,6	103,3	103,6	103,8
	Препарат T2	0	66	79	87	98	101	101

[0144] Примечание: ¹условия растворения: фосфатный буферный раствор с рН 6,8 + 1% SDS, 75 об/мин, лопастной способ.

[0145] Согласно Таблице 3, коэффициент растворения твердого состава T1, полученного способом выпаривания растворителя, является выше, чем коэффициент растворения твердого состава T2, полученного способом горячей экструзии расплава. Однако через 30 минут оба препарата полностью высвободились, при этом их поведение при растворении является в целом идентичным и не имеет существенных отличий. Это свидетельствует о том, что качество препарата, полученного способом выпаривания растворителя и способом горячей экструзии расплава, в целом является одинаковым, что говорит об отсутствии каких-либо существенных отличий в растворимости твердых дисперсий 6 и 7.

[0146] Кроме того, биодоступность твердых составов T1 и T2 испытывали на собаках породы бигль (Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd., n=6), при этом способ испытания фармакокинетики был таким же, как и в Примере 5

экспериментального примера 4; концентрацию соединения А в образце определяли с помощью ЖХМС/МС, а фармакокинетические параметры соединения А после введения собакам породы бигль вычисляли с помощью WinNonLin (версия 8.3, Pharsight) с использованием некомпартментной модели.

[0147] Таблица 4 Данные фармакокинетики твердых составов, содержащих соединение А

ФК-параметр	Твердый состав Т1	Твердый состав Т2
AUC _(0-t) (ч*нг/мл)	1240 ± 674	2960 ± 1160
Относительная биодоступность F (%) ¹	57,67 ± 25,00	--

[0148] Примечание: ¹относительная биодоступность F = (AUC твердого состава Т1)/(AUC твердого состава Т2) x 100%, а значение F брали как среднюю относительную биодоступность одного животного.

[0149] Результаты демонстрируют, что относительная биодоступность твердого состава Т1, полученного выпариванием растворителя (в роторном испарителе), по сравнению с таковой у твердого состава Т2, полученного способом горячей экструзии расплава, составляет 57,67%.

[0150] Пример 11

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	12,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат	58,0
Поливиниловый спирт	15,0
Додецилсульфат натрия	3,0
Полиоксил-40-стеарат	10,0
Коллоидный диоксид кремния	2,0

[0151] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (58,0 частей по массе) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония), поливиниловый спирт (15,0

частей по массе) (Merck), полиоксил-40-стеарат (10,0 частей по массе) (Nanjing Well Chemical Co., Ltd.) смешивали с соединением А (12,0 частей по массе) и коллоидным диоксидом кремния (2,0 часть по массе), а затем порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер (диаметр шнека 16 мм) со скоростью экструзии 200 об/мин и при температуре 200°C, смесь экструдировали в форме полосы через экструдер; и экструдированный полосообразный материал измельчали и просеивали через сито размером 60 меш с получением твердой дисперсии 8, содержащей соединение А.

[0152] Растворимость соединения А твердой дисперсии 8 измеряли путем встряхивания при температуре 37°C и скорости 100 об/мин в течение 6 часов в 5% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8. Растворимость твердой дисперсии 8, содержащей соединение А, была определена и составила 657,8 мкг/мл в 5% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8 в течение 6 часов. Результаты испытаний демонстрируют, что твердая дисперсия 8, содержащая соединение А, может существенно улучшить растворимость соединения А.

[0153] Сравнительные примеры

[0154] Сравнительный пример 1

[0155] Соединение А микронизировали с помощью воздушной дробилки (МС JETMILL-50, JETPHARMA SOLUTIONS SA) до достижения среднего размера частиц приблизительно 20 мкм (12,5 части по массе) и однородно смешивали с гидроксипропилметилцеллюлозы фталатом (57,7 части по массе), полиоксил-40-старатом (4,7 части по массе), додецилсульфатом натрия (2,3 части по массе), коллоидным диоксидом кремния (0,9 части по массе), коповидоном (17,3 части по массе) (PVP/VA64, BASF), кросповидоном (3,6 части по массе) и

стеарилфумаратом натрия (1,0 часть по массе), и прессовали в микронизированную таблетку немедленного высвобождения массой 400,0 мг с помощью однопуансонного таблеточного пресса. Затем таблетки помещали в емкость для нанесения покрытия и покрывали водной дисперсией для получения пленочного покрытия (Opadry, Shanghai Colorcon Coating Technology Co., Ltd) при температуре 60°C с получением традиционного твердого состава I, содержащего соединение А. Этот твердый состав представлял собой обычный микронизированный препарат.

[0156] Сравнительный пример 2

[0157] Соединение А (0,3 части по массе) смешивали с пропиленгликолем (40,7 части по массе) (Dow Chemical Company, США) и полиэтиленовым касторовым маслом (59,0 частей по массе) (BASF) в подходящей емкости. Смесь перемешивали со скоростью 300 об/мин при температуре 70-110°C до полного растворения соединения А, что давало жидкий препарат, содержащий соединение А, с концентрацией 3 мг/мл (1 мас.%). Получали жидкий препарат II, содержащий соединение А.

[0158] Сравнительный пример 3

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	10,0
Коповидон	75,0
Полиоксил-40-стеарат	5,0
Додецилсульфат натрия	4,0
Коллоидный диоксид кремния	1,0

[0159] Способ получения: коповидон (75,0 частей по массе) (PVP/PVP.VA64, BASF), полиоксил-40-стеарат (5,0 частей по массе) (Hunan Kang Pharmaceutical

Limited by Share Ltd., S40), додецилсульфат натрия (4,0 части по массе) (BASF) смешивали с соединением А (10,0 частей по массе) и коллоидным диоксидом кремния (1,0 часть по массе) (EVONIK, Aerosil), а затем порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер (диаметр шнека 11 мм, Thermo Scientific) со скоростью экструзии 100 об/мин и при температуре 170°C, смесь экструдировали в форме полосы через экструдер; и экструдированный полосообразный материал измельчали и просеивали через сито размером 60 меш с получением твердой дисперсии 10, содержащей соединение А.

[0160] Твердую дисперсию 10 (95,0 частей по массе) равномерно смешивали с коповидоном (17,4 части по массе) (PVP VA64, BASF), кросповидоном (3,6 части по массе) (International Specialty Alloys Inc) и стеарилфумаратом натрия (1,0 часть по массе) (German JRS Group Pharmaceutical Accessories Inc), а также прессовали в таблетки массой 585,0 мг, используя однопуансонный таблеточный пресс. Затем таблетки помещали в емкость для нанесения покрытия и покрывали водной дисперсией для получения пленочного покрытия (Opadry, Shanghai Colorcon Coating Technology Co., Ltd) при температуре 60°C с получением обычного твердого препарата III в виде дисперсии, содержащего соединение А, который представлял собой твердый состав, полученный без твердой дисперсии с кишечнорастворимым высокомолекулярным полимером.

[0161] Сравнительный пример 4

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат	40,0
Полиоксил-40-стеарат	5,0
Додецилсульфат натрия	4,0

Коллоидный диоксид кремния	1,0
----------------------------	-----

[0162] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (40,0 частей по массе) (модель: HP-50), полиоксил-40-стеарат (5,0 частей по массе) (Hunan Kang Pharmaceutical Limited by Share Ltd., S40), додецилсульфат натрия (4,0 части по массе) (BASF) смешивали с соединением А (10,0 частей по массе) и коллоидным диоксидом кремния (1,0 часть по массе), а затем порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер (диаметр шнека 11 мм) со скоростью экструзии 150 об/мин и при температуре 180°C, смесь экструдировали в форме полосы через экструдер; получали твердую дисперсию 11, содержащую соединение А.

[0163] Растворимость соединения А твердой дисперсии 11 измеряли путем встряхивания при температуре 37°C и скорости 100 об/мин в течение 3 ч и 6 ч в искусственном желудочном соке с рН 6,8, содержащем поверхностно-активные вещества SDS (1%). Растворимость твердой дисперсии 6, содержащей соединение А, в 1% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8 в течение 3 ч была определена и составила 53,7 мкг/мл, 43,3 мкг/мл в течение 6 ч; результаты испытания демонстрируют, что несмотря на то, что твердая дисперсия 6, содержащая соединение А, может несколько повышать растворимость соединения А, с течением времени растворимость снижается, свидетельствуя о выпадении лекарственного средства в осадок и плохой стабильности в перенасыщенном состоянии, что не способствует абсорбции лекарственного средства.

[0164] Твердую дисперсию 11 (300,0 частей по массе) равномерно смешивали с лактозой (100,0 частей по массе), кроскармеллозой натрия (20,00 частей по массе) и стеарилфумаратом натрия (2,00 части по массе), а также прессовали в таблетки

массой 422 мг с помощью однопуансонного таблеточного пресса с получением твердого препарата IV в виде дисперсии, содержащего соединение А.

[0165] Сравнительный пример 5

Ингредиенты	Частей по массе
Соединение А	50,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат	80,0
Коповидон	50,0
Додецилсульфат натрия	1,0
Моностеарат глицерина	25,0
Коллоидный диоксид кремния	1,0

[0166] Способ получения: гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (80,0 частей по массе) (модель: HP-50), коповидон (50,0 частей по массе) (PVP VA64, BASF), додецилсульфат натрия (1,0 части по массе) (BASF), моностеарат глицерина (25,0 частей по массе), коллоидный диоксид кремния (1,0 часть по массе) смешивали с соединением А (50,0 частей по массе), а затем порошкообразную смесь загружали в двухшнековый экструдер (диаметр шнека 11 мм) со скоростью экструзии 150 об/мин и при температуре 200°C, смесь экструдировали в форме полосы через экструдер; и полученный твердый материал измельчали и просеивали через сито размером 60 меш с получением твердой дисперсии 12, содержащей соединение А (твердой дисперсии, выходящей за пределы диапазона массовых долей в настоящем изобретении).

[0167] Растворимость соединения А твердой дисперсии 12 измеряли путем встряхивания при температуре 37°C и скорости 100 об/мин в течение 3 ч и 6 ч в искусственном желудочном соке с рН 6,8, содержащем поверхностно-активные вещества SDS (1%). Растворимость твердой дисперсии 6, содержащей соединение А, в 1% SDS-искусственном желудочном соке с рН 6,8 в течение 3 ч была

определена и составила 31,3 мкг/мл, 22,4 мкг/мл в течение 6 ч; результаты испытания демонстрируют, что твердая дисперсия 12, содержащая соединение А, оказывает минимальное действие на улучшение растворимости соединения А, но с течением времени растворимость снижается, свидетельствуя о выпадении лекарственного средства в осадок и плохой стабильности в перенасыщенном состоянии, что не способствует улучшению абсорбции лекарственного средства.

[0168] Твердую дисперсию 12 (207,0 частей по массе) равномерно смешивали с лактозой (50,0 частей по массе), кроскармеллозой натрия (10,00 частей по массе) и стеарилфумаратом натрия (2,00 части по массе), а также прессовали в таблетки массой 269 мг с помощью однопуансонного таблеточного пресса с получением твердого препарата V в виде дисперсии, содержащего соединение А.

[0169] Экспериментальные примеры

[0170] Экспериментальный пример 1

[0171] Исследование равновесной растворимости и проницаемости

[0172] Исследование равновесной растворимости: для исследования растворимости сырьевого материала соединения А в ряде растворителей, основные растворители включали в себя воду, искусственный желудочный сок с рН 1,2 (содержащий 2 г хлорида калия и 7 мл соляной кислоты на литр воды), фосфатный буфер с рН 4,5 (содержащий 12,9 г лимонной кислоты и 0,63 г двузамещенного натрия фосфата на литр воды), искусственный желудочный сок с рН 6,8. Брали 0,1 г соединения А, добавляли 100 мл каждого из указанных выше растворителей, встряхивали при 100 об/мин при температуре 37°C в течение 24 ч, а также брали супернатант, центрифугировали при 8000 об/мин в течение 15 мин для определения концентрации соединения А путем ВЭЖХ. Растворимость

соединения А в различных средах показана в Таблице 5.

[0173] Таблица 5 Растворимость соединения А в различных растворителях

Растворитель	Равновесная растворимость (мкг/мл), 24 ч
Вода	0,1
искусственный желудочный сок с рН 1,2	0,5
фосфатный буферный раствор с рН 4,5	0,1
искусственный желудочный сок с рН 6,8	0,1

[0174] Исследование проницаемости: проницаемость соединения А оценивали с использованием клеточной модели Сасо-2. Концентрации соединения А, лекарственных средств атенолола, пропранолола и дигоксина в роли положительного контроля определяли с помощью способа ЖХ/МС/МС. Вычисляли коэффициент кажущейся проницаемости (P_{app}) и отношение коэффициента кажущейся проницаемости (отношение $P_{app} = P_{app(B \rightarrow A)} / P_{app(A \rightarrow B)}$), и на основании этого оценивали проницаемость соединения и то, было ли оно субстратом для P-гр. Результаты показаны в Таблице 6.

[0175] Таблица 6 Результаты исследования проницаемости соединения А в клеточной модели Сасо-2 (n = 3, ± SD)

Соединение	Коэффициент кажущейся проницаемости (10^{-6} см/с)		Отношение кажущейся проницаемости
	A→B	B→A	
Атенолол	0,41 ± 0,04	0,64 ± 0,07	1,57
Пропранолол	13,7 ± 0,67	17,0 ± 0,32	1,24
Дигоксин	0,08 ± 0,01	12,5 ± 0,90	165
Соединение А (2,00 мкМ)	16,8 ± 3,36	20,3 ± 1,85	1,21
Соединение А (10,0 мкМ)	4,81 ± 0,49	10,9 ± 0,35	2,27
Соединение А (50,0 мкМ)	3,07 ± 0,09	1,96 ± 0,13	0,64

[0176] Примечание: А = верхняя, а В = внешняя сторона основы

[0177] Согласно Таблице 6, растворимость соединения А в среде с разными значениями рН составляет менее 1 мкг/мл в представленных выше результатах испытания растворимости, свидетельствуя о том, что оно является практически нерастворимым или нерастворимым лекарственным средством; результаты исследования проницаемости в Таблице 6 указывают на то, что соединение А характеризуется высокой проницаемостью. При высоких концентрациях коэффициент проницаемости может существенно отличаться от случая с низкими концентрациями вследствие растворимости лекарственного средства. Какой-либо существенный эффект оттока на клетки Сасо-2 в пределах диапазона концентрации от 2,00 мкМ до 50,0 мкМ отсутствует.

[0178] Экспериментальный пример 2

[0179] Тестовое исследование растворимости *in vitro*

[0180] Брали твердые составы 1, 2 и 3, полученные в Примере 5, Примере 6 и Примере 7, а также твердые составы I и III, полученные в Сравнительных примерах 1 и 3, и проводили испытания растворимости в соответствии со вторым способом и устройством (лопастной способ) в Общем Правиле (0931) Части Четвертой Китайской Фармакопеи редакции 2015 года. Отдельные единицы дозы каждого препарата помещали в 1000 мл 5% SDS-искусственного желудочного сока с рН 6,8 при скорости перемешивания 50 об/мин при температуре 37°C. Через 5, 10, 15, 30, 45, 60 и 90 мин отбирали 8 мл образца и вводили такой же объем сока. Отобранный образец разбавляли три раза, при этом для измерения поглощения при длине волны 316 нм использовали видимую в УФ спектрофотометрию (Общее Правило 0401 Части Четвертой Китайской Фармакопеи редакции 2015 года). Вычисляли растворенное количество соответствующего препарата, а кривые

растворимости наносили на график (см. ФИГ. 2).

[0181] Твердые составы 1, 2 и 3, полученные в Примерах 5, 6 и 7, помещали в ускоренные условия при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и отн. вл. $75\% \pm 5\% \text{ RH}$ на 6 месяцев. Поведение лекарственного средства при растворении измеряли в тех же условиях, а кривые растворимости наносили на график (см. ФИГ. 3, 4 и 5).

[0182] На ФИГ. 2-5 можно увидеть, что твердые составы 1, 2 и 3, полученные в Примерах 5, 6 и 7, могут существенно улучшить коэффициент растворимости и растворимость соединения А по сравнению с традиционным препаратом немедленного высвобождения (обычным микронизированным препаратом, Сравнительный пример 1) и обычным твердым составом III в виде дисперсии (твердый состав, полученный при помощи твердой дисперсии, содержащей только некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер, Сравнительный пример 3); более того, поведение твердого состава по настоящему изобретению при растворении существенным образом не меняется после помещения в ускоренные условия, что свидетельствует о хорошей солубилизации и стабильности лекарственного средства.

[0183] Экспериментальный пример 3

[0184] Исследование стабильности растворения

[0185] Брали препараты, полученные в Примере 5, Примере 6 и Примере 7, Сравнительном примере 1 и Сравнительном примере 3, и мелко дробили. Каждую единицу дозы препаратов взвешивали и помещали в 250 мл 3% SDS-искусственного желудочного сока с рН 6,8 при температуре 37°C и скорости перемешивания 100 об/мин. Через 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч и 8 ч образцы отбирали и центрифугировали со скоростью 8000 об/мин в течение 15 мин для определения

концентрации соединения А с помощью ВЭЖХ и строили кривую концентрация-время (см. ФИГ. 6).

[0186] На ФИГ. 6 можно увидеть, что твердые составы, полученные в Примере 5, Примере 6 и Примере 7 настоящего изобретения, обладают хорошей стабильностью растворения и стабильным перенасыщенным состоянием в течение 8 часов, что способствует абсорбции лекарственного средства. Однако традиционный препарат немедленного высвобождения (обычный микронизированный препарат, Сравнительный пример 1) и обычный твердый препарат в виде дисперсии (твердый состав, полученный с помощью твердой дисперсии, без некишечнорастворимого высокомолекулярного полимера, Сравнительный пример 3) продемонстрировали снижение растворимости через 2 часа, при этом концентрация лекарственного средства продолжала снижаться с течением времени, что свидетельствовало о выпадении лекарственного средства в осадок, плохой стабильности в перенасыщенном состоянии, что не способствует абсорбции лекарственного средства.

[0187] Экспериментальный пример 4

[0188] Исследование биодоступности на собаках

[0189] Брали препараты, полученные в Примере 5, Примере 7, Сравнительном примере 1, Сравнительном примере 3, Сравнительном примере 4 и Сравнительном примере 5, и проводили их пероральный прием сытыми собаками породы бигль (n = 3, Центр подопытных животных Шанхайского института Материя Медика). Дозировка препарата из Примера 5, Примера 7, Сравнительного примера 1, Сравнительного примера 3, Сравнительного примера 4 и Сравнительного примера 5 составляет 50 мг на собаку. Перед экспериментом

обеспечивали равномерный прием пищи, а прием лекарственного препарата обеспечивали через 30 мин. На протяжении всего эксперимента невозможно избежать использования воды, при этом период очистки составлял 7 дней. Брали 0,5 мл крови из вен конечностей перед приемом (0 ч) и через 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12, 24, 48 и 72 ч после приема; помещали в трубку для исследования антикоагулянта EDTA-K₂, центрифугировали со скоростью 3500 об/мин в течение 10 мин, плазму отделяли и замораживали в морозильнике при температуре -70°C для испытания.

[0190] Брали жидкий препарат из Сравнительного примера 2 и разбавляли 6 раз физиологическим раствором, а также вводили внутривенно сытым собакам породы бигль (n = 3) в дозе 1 мг/кг соединения А (2 мл/кг). Перед экспериментом обеспечивали равномерный прием пищи, а прием лекарственного препарата обеспечивали через 30 мин. На протяжении всего эксперимента невозможно было избежать использования воды. Брали образец крови 0,5 мл перед приемом (0 ч) и через 5 мин, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12, 24, 48 и 72 ч после приема; помещали в трубку для исследования антикоагулянта EDTA-K₂, центрифугировали со скоростью 3500 об/мин в течение 10 мин, плазму отделяли и замораживали в морозильнике при температуре -70°C для испытания.

[0191] Концентрацию соединения А в образце измеряли с помощью ЖХ-МС. Фармакокинетические параметры соединения А после приема собаками породы бигль вычисляли с использованием некомпартментной модели с помощью программного обеспечения Phoenix6.4 (Pharsight, США). Данные подытожены в Таблице 7.

[0192] Таблица 7 Фармакокинетические данные соединения А (n = 3)

Препарат	T _{1/2} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _(0-∞) (ч*нг/мл)	Абсолютная биодоступность (%) ¹
Пример 5	4,59	359	3610	52,7
Пример 7	5,21	301	2880	42,0
Сравнительный пример 1	6,39	24	225	3,3
Сравнительный пример 3	5,55	62	431	6,3
Сравнительный пример 4	5,02	106	851	12,4
Сравнительный пример 5	6,12	75	615	9,0
Сравнительный пример 2	3,63	/	1370	100

[0193] Примечание: ¹Абсолютная биодоступность жидкого препарата (Сравнительный пример 2) составляла 100%, при этом испытывали биодоступность других примеров относительно Сравнительного примера 2.

[0194] Из результатов можно увидеть, что по сравнению с традиционным препаратом немедленного высвобождения, полученным в Сравнительном примере 1 (обычный микронизированный препарат), обычным твердым препаратом в форме дисперсии, полученным в Сравнительном примере 3 (твердый состав, полученный с помощью твердой дисперсии, содержащей только некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер), обычным твердым препаратом в форме дисперсии, полученным в Сравнительном примере 4 (твердый состав, полученный с помощью твердой дисперсии, содержащей только кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер), обычным твердым препаратом в форме дисперсии, полученным в Сравнительном примере 5 (твердый препарат в форме дисперсии за пределами диапазона массовых долей в настоящем изобретении), твердый состав 1, полученный в Примере 5 настоящего изобретения, и твердый состав 3, полученный в Примере 7 настоящего изобретения, могут существенно улучшить биодоступность соединения А и обладают хорошей абсорбцией in vivo. Абсорбция in vivo в Сравнительном примере 1, Сравнительном примере 3, Сравнительном примере 4 и Сравнительном примере 5 является незначительной.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая дисперсия, отличающаяся тем, что содержит соединение А и фармацевтически приемлемый матричный полимер, причем фармацевтически приемлемый матричный полимер содержит кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер и некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер, а соединение А представляет собой 1-{{6-[(1-метил)-4-пиразолил]-имидазо[1,2-а]пиридин)-3-сульфонил}-6-[(1-метил)-4-пиразолил]-1-гидропиразоло[4,3-б]пиридин, причем массовое отношение соединения А к фармацевтически приемлемому матричному полимеру составляет 1:3-1:35.

2. Твердая дисперсия по п. 1, отличающаяся тем, что кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер выбран из одного или более из гидроксипропилметилцеллюлозы фталата, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината, полиметакрилата, поливинилацетата фталата, ацетатфталата целлюлозы и ацетатсукцината целлюлозы;

и/или некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер выбран из одного или более из привитого сополимера поливинилкапролактама-поливинилацетат-полиэтиленгликоля, коповидона, повидона, поливинилового спирта, 2-гидрокси-β-циклодекстрина, гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы;

и/или массовое отношение кишечнорастворимого высокомолекулярного полимера к некишечнорастворимому высокомолекулярному полимеру составляет 2:1-10:1.

3. Твердая дисперсия по п. 1, отличающаяся тем, что твердая дисперсия

удовлетворяет одному или более из следующих условий:

(i) кишечнорастворимый высокомолекулярный полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы фталат и/или гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат;

(ii) некишечнорастворимый высокомолекулярный полимер выбран из одного или более из коповидона, поливинилового спирта, повидона и гидроксипропилметилцеллюлозы;

(iii) твердая дисперсия также необязательно содержит одно или более из агента для повышения текучести, пластификатора и поверхностно-активного вещества;

(iv) массовое отношение кишечнорастворимого высокомолекулярного полимера к некишечнорастворимому высокомолекулярному полимеру составляет 2:1-6:1;

и (v) массовое отношение соединения А к фармацевтически приемлемому матричному полимеру составляет 1:4-1:25, предпочтительно, 1:5-1:15.

4. Твердая дисперсия по п. 3, отличающаяся тем, что твердая дисперсия удовлетворяет одному или более из следующих условий:

(i) массовое отношение соединения А к кишечнорастворимому высокомолекулярному полимеру составляет 1:2-1:15, предпочтительно, 1:3-1:10;

(ii) массовое отношение соединения А к некишечнорастворимому высокомолекулярному полимеру составляет 2:1-1:10, предпочтительно, 2:1-1:5;

(iii) агент для повышения текучести выбран из одного или более из коллоидного диоксида кремния, животного жира, растительного жира и воска;

(iv) массовое отношение агента для повышения текучести к соединению А составляет 1:1-1:100;

(v) пластификатор выбран из одного или более из ацетилированного трибутилцитрата, ацетилированного триэтилцитрата, бензилбензоата, трихлобутилового спирта, декстрина, дибутилфталата, диэтилфталата, диметилфталата, глицерина, глицеринмоностеарата, полиоксил-40-стеарата, маннита, минерального масла, ланолинового спирта, пальмитиновой кислоты, полиэтиленгликоля, моностеарата полиэтиленгликоля, фталата ацетата поливинилового спирта, пропиленгликоля, 2-пирролидона, сорбита, стеариновой кислоты, триацетина, трибутилцитрата, триэтаноламина и триэтилцитрата;

(vi) массовое отношение пластификатора к соединению составляет 1:1-1:20;

(vii) поверхностно-активное вещество выбрано из одного или более из анионного поверхностно-активного вещества, катионного поверхностно-активного вещества и неионного поверхностно-активного вещества; при этом анионное поверхностно-активное вещество представляет собой, предпочтительно, додецилсульфат натрия и/или докузат натрия; катионное поверхностно-активное вещество представляет собой, предпочтительно, одно или более из цетримида, бензетония хлорида, цетилпиридиния хлорида и лауриловой кислоты; неионное поверхностно-активное вещество представляет собой, предпочтительно, одно или более из алкилового эфира полиоксиэтилена, сложного эфира полиоксиэтилensorбитана и жирной кислоты, производного полиоксиэтиленового касторового масла, полиоксиэтиленстеарата и блок-сополимер эфира полиоксиэтиленполиоксипропилена;

и (viii) массовое отношение поверхностно-активного вещества к соединению А составляет 1:1-1:10.

5. Способ получения твердой дисперсии по любому из пп. 1-4,

отличающийся тем, что включает следующие этапы, на которых:

(1) равномерно смешивают различные ингредиенты твердой дисперсии путем плавления или растворения с получением однородной дисперсии; и

(2) отверждают однородную дисперсию с получением твердой дисперсии.

6. Способ получения твердой дисперсии по п. 5, отличающийся тем, что отверждение представляет собой способ экструзии расплава, и способ получения твердой дисперсии удовлетворяет одному или более из следующих условий:

i в способе экструзии расплава температура рукава оборудования для экструзии расплава составляет 150-220°C;

ii в способе экструзии расплава скорость вращения экструзионного шнека оборудования для экструзии расплава составляет 50-300 об/мин;

iii в способе экструзии расплава скорость подачи составляет 10-100 об/мин;

и iv способ экструзии расплава включает этапы, на которых:

(1a) равномерно смешивают различные ингредиенты твердой дисперсии с получением порошкообразной смеси;

и (2a) загружают порошкообразную смесь в подающее устройство экструдера для горячего расплава, экструдировать, измельчают и просеивают с получением твердой дисперсии, содержащей соединение А.

7. Твердый состав, отличающийся тем, что содержит твердую дисперсию по любому из пп. 1-4 и медицинскую добавку; при этом, предпочтительно, медицинская добавка содержит одно или более из агента для повышения текучести, адгезива, дезинтегрирующего вещества, наполнителя, красителя, регулятора рН, поверхностно-активного вещества, смазывающего вещества и стабилизатора.

8. Твердая дисперсия по любому из пп. 1-4 или твердый состав по п. 7, отличающаяся/отличающийся тем, что содержание фталевой кислоты составляет $\leq 6,0$ мас.%, предпочтительно, $\leq 4,8$ мас.%, в пересчете на общее содержание компонентов твердой дисперсии.

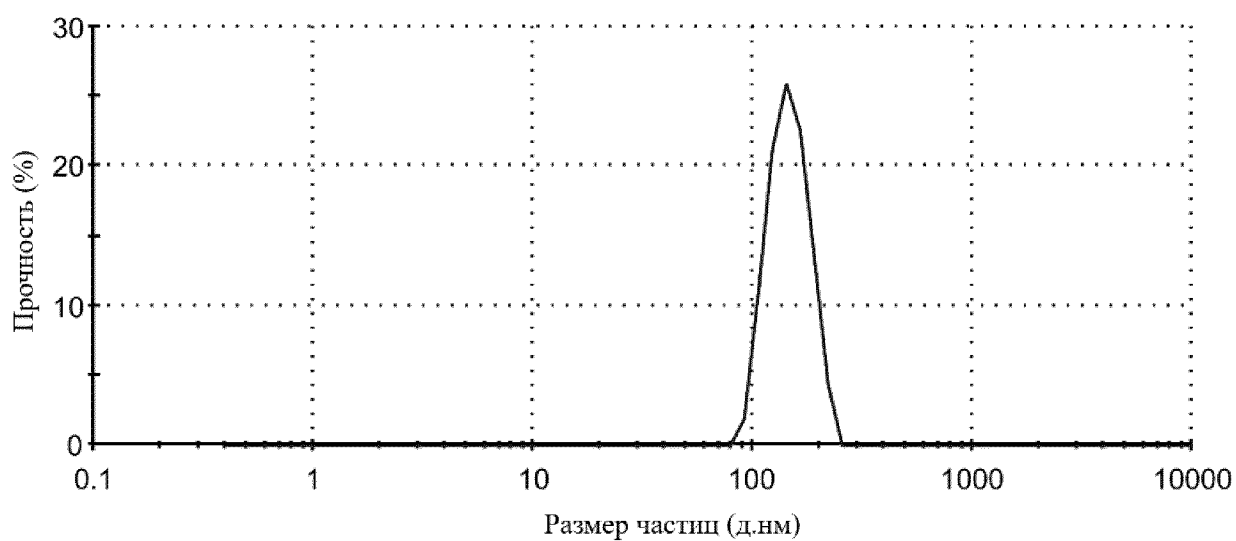
9. Применение твердой дисперсии по любому из пп. 1-4 или твердого состава по п. 7 в производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания и/или опухоли, связанной с нарушением белковой тирозинкиназы.

10. Применение по п. 9, отличающееся тем, что заболевание или опухоль, связанная с нарушением белковой тирозинкиназы, включает в себя солидный рак, например, рак легких, рак желудка, рак пищевода, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак печени, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, рак яичников, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак полости рта, злокачественную глиому, рабдомиосаркому или остеосаркому;

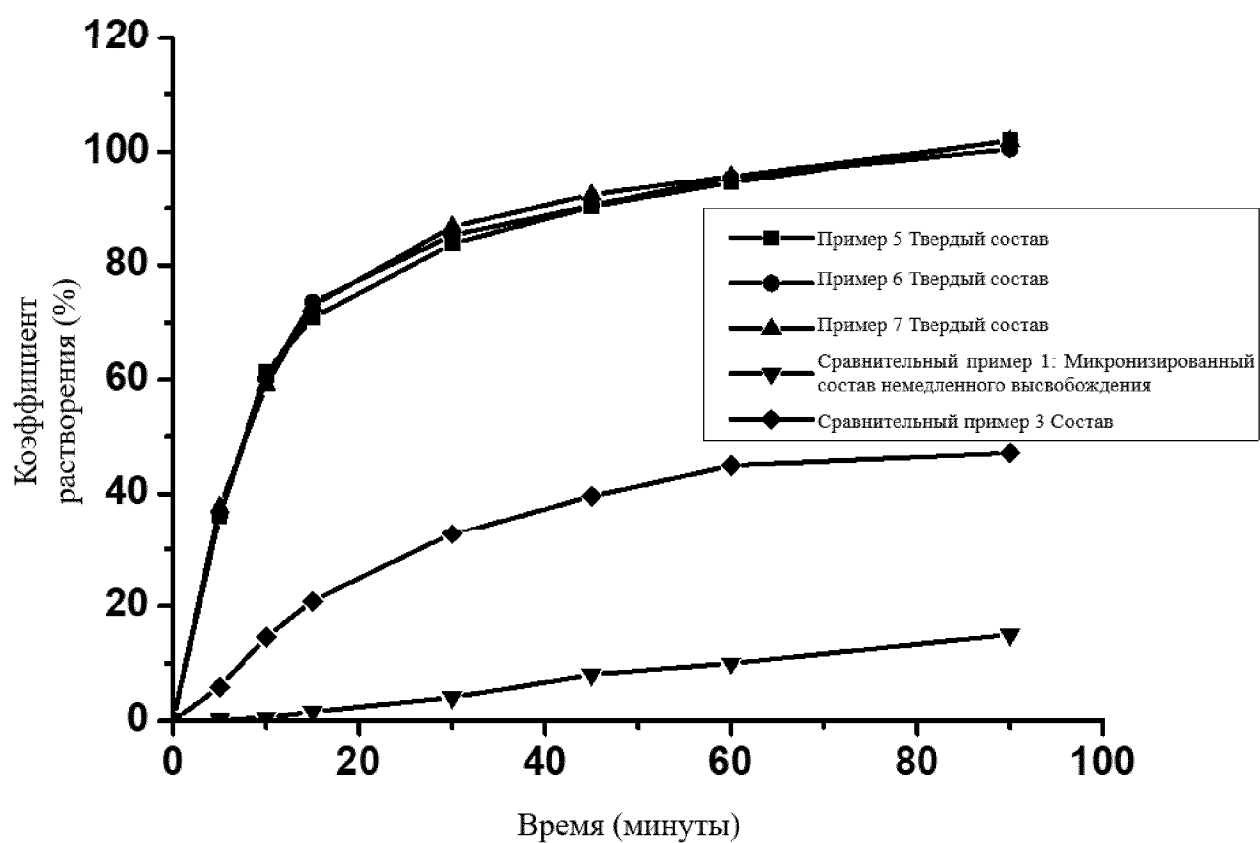
при этом, предпочтительно, заболевание и/или опухоль представляет собой рак легких, рак желудка, рак печени, почечно-клеточный рак, рак яичников, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы или рак щитовидной железы;

и, более предпочтительно, заболевание и/или опухоль представляет собой рак легких, например, немелкоклеточный рак легких.

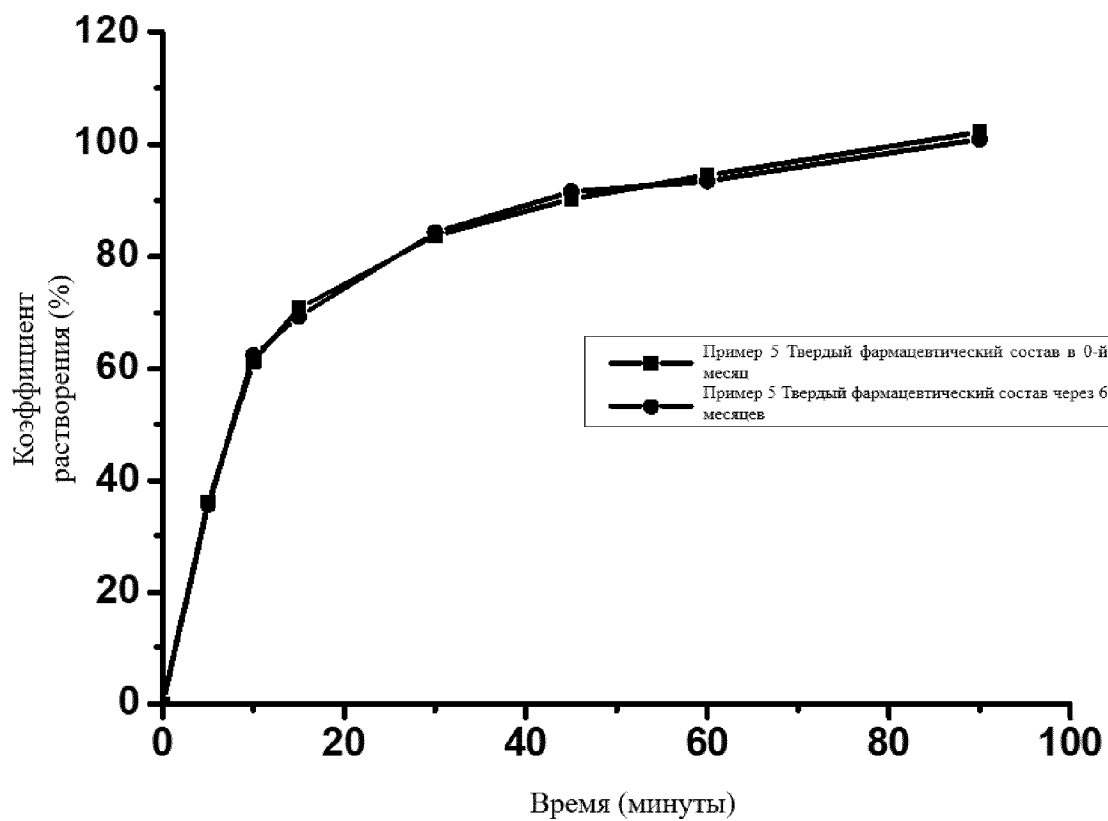
11. Способ профилактики и/или лечения заболевания или опухоли, связанной с нарушением белковой тирозинкиназы, включающий этап, на котором вводят эффективное количество твердой дисперсии по любому из пп. 1-4 или твердого состава по п. 7 нуждающимся в этом индивидуумам.



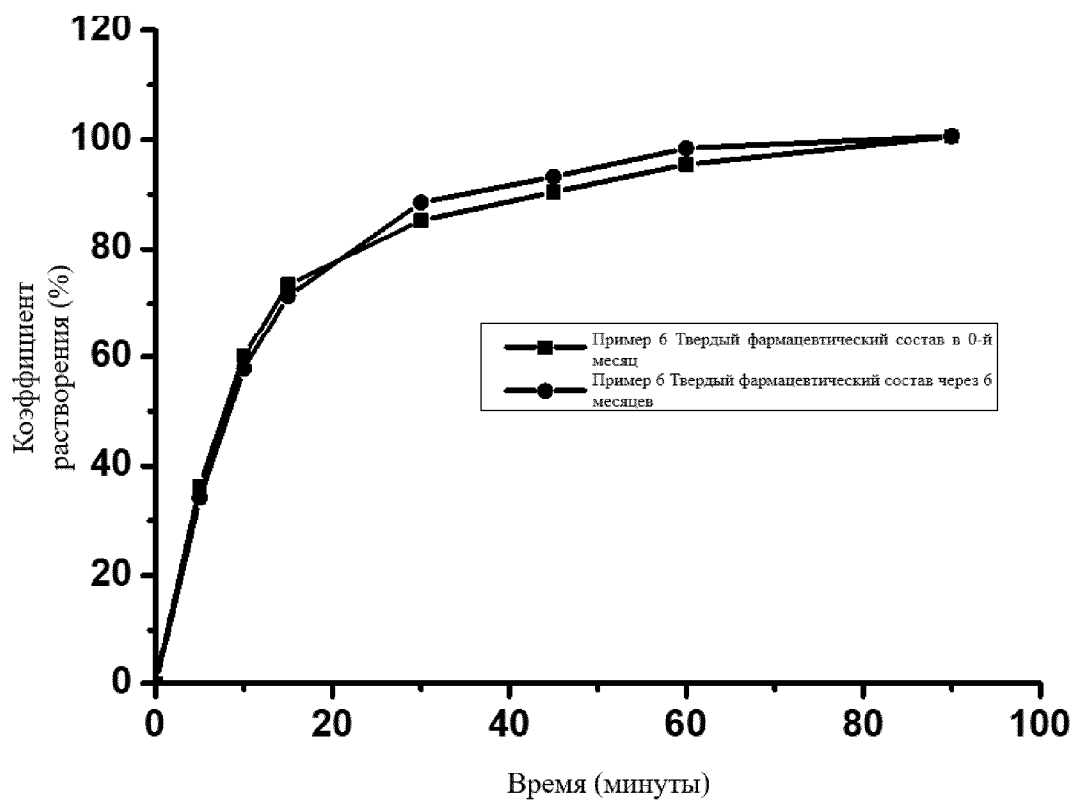
ФИГ. 1



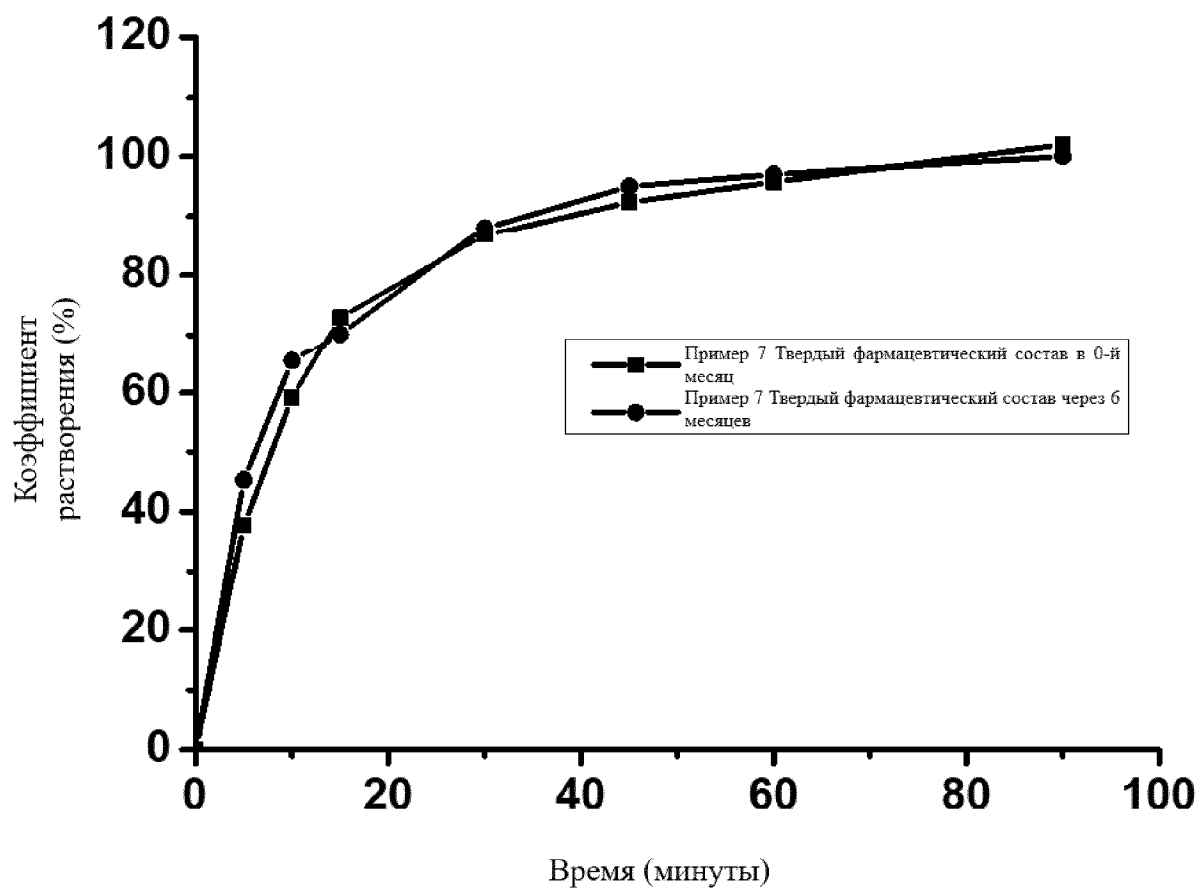
ФИГ. 2



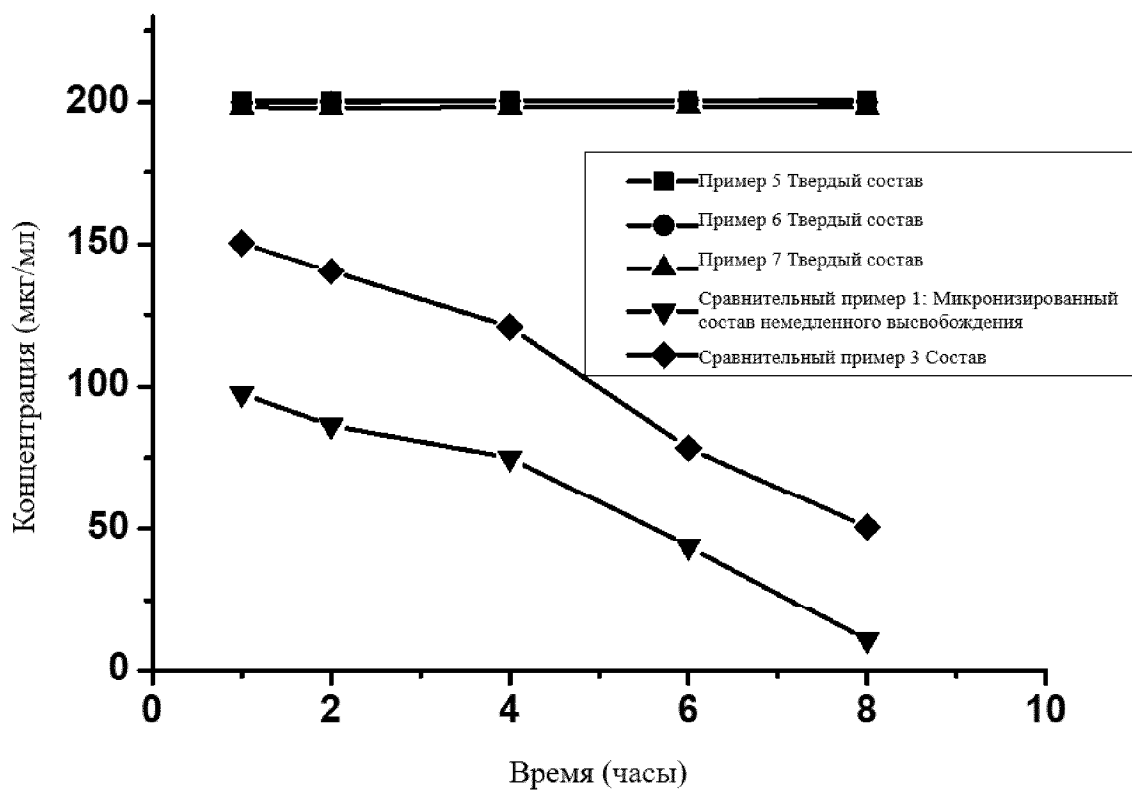
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6