

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491443 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.25

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.19

---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ИНГИБИТОРА СYP11A1

---

(31) 20225044

(72) Изобретатель:

(32) 2022.01.20

Салмиа Юкка (FI), Сингал Маянк  
(GB), Турунен Элина (FI)

(33) FI

(86) PCT/FI2023/050043

(74) Представитель:

(87) WO 2023/139312 2023.07.27

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,  
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А. (RU)

(71) Заявитель:

ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

---

(57) Данное изобретение относится к фармацевтической композиции для перорального введения, в частности в виде таблетки или порошка, подходящего для наполнения им оболочки капсулы, фармацевтической композиции, содержащей 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. Соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой селективный ингибитор фермента СYP11A1 и являются применимыми в лечении регулируемых гормонами заболеваний, таких как рак, включая рак предстательной железы и рак молочной железы.

---

A1

202491443

202491443

A1

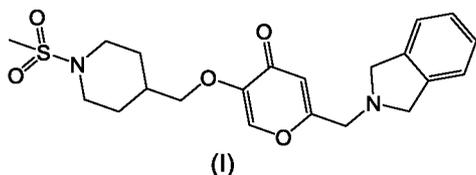
## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ИНГИБИТОРА СYP11A1

### Область техники изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции для перорального введения, в частности – в виде таблетки или порошка, подходящего для наполнения им оболочки капсулы, фармацевтической композиции, содержащей 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

### Уровень техники изобретения

Соединение 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) и его производные были описаны в WO 2018/115591. Соединение по формуле (I) представляет собой селективный ингибитор фермента СYP11A1 и является полезным в лечении регулируемых гормонами заболеваний, таких как рак, включая рак предстательной железы и рак молочной железы.



Было обнаружено, что соединение (I) и его фармацевтически приемлемые соли подходят для перорального введения. Однако, при составлении вместе с носителями и эксципиентами для создания твердых композиций для перорального введения, таких как таблетки и капсулы, было обнаружено, что активный ингредиент подвержен проблемам стабильности. Также было обнаружено, что подходящее количество активного ингредиента в твердых композициях для перорального введения для лечения пациента-человека является исключительно небольшим и составляет, в общем случае, от около 0,5 мг до около 10 мг, как правило – от около 1 мг до около 8 мг. Следовательно, процентное содержание активного ингредиента в составе таблеток остается низким, так как таблетка не должна быть слишком маленькой, чтобы не затруднять обращение с ней пациента.

### Краткое описание сущности изобретения

В данном изобретении представлена фармацевтическая композиция для перорального введения, в частности – в виде таблетки или порошка, подходящего для наполнения им оболочки капсулы, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. Было обнаружено, что использование влажного гранулирования, высокой интрагранулярной концентрации лекарственного средства, нейтральных или слабокислых фармацевтических ингредиентов и/или включение поглотителей кислорода обеспечивают улучшенную стабильность активного ингредиента. Более того, было обнаружено, что количество активного

ингредиента, достаточное в композиции для лечения пациента-человека, является исключительно небольшим. Данная композиция обеспечивает хорошую однородность дозировки и эффективное высвобождение активного ингредиента, а также постоянные свойства растворения, обеспечивая эффективные и воспроизводимые концентрации в плазме крови *in vivo*. Следовательно, композиция согласно данному изобретению особенно подходит в качестве лекарственной формы для лечения пациентов, страдающих регулируемые гормонами заболеваниями, при которых желательно ингибирование CYP11A1, такими как рак предстательной железы и рак молочной железы.

Следовательно, в соответствии с одним вариантом осуществления в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция влажного гранулирования, содержащая 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один эксципиент.

В соответствии с другим вариантом осуществления в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части, по меньшей мере 5% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один эксципиент; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую по меньшей мере один эксципиент.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления в данном изобретении представлена упаковка, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один эксципиент, при этом упаковка также содержит поглотитель кислорода.

#### Подробное описание сущности изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции для перорального введения, в частности – в виде таблетки или порошка, подходящего для наполнения им капсулы, фармацевтической композиции, содержащей 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. Соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут находиться в аморфном или кристаллическом состоянии. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения (I) представляют собой соли с органическими или неорганическими кислотами, включающие в себя соли с *p*-толуолсульфоновой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой,

бензолсульфоновой кислотой, соляной кислотой, малеиновой кислотой, 1,2-этандинсульфоновой кислотой, щавелевой кислотой, этансульфоновой кислотой, серной кислотой и метансульфоновой кислотой. Один конкретный вариант осуществления данного изобретения представляет собой соли с *p*-толуолсульфоновой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой и бромистоводородной кислотой. Другой конкретный вариант осуществления данного изобретения представляет собой соль с *p*-толуолсульфоновой кислотой.

В соответствии с одним вариантом осуществления в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция влажного гранулирования, содержащая 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один эксципиент. Было обнаружено, что влажное гранулирование защищает соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль от разложения во время производства и/или хранения лекарственной формы, такой как таблетки и порошки, и, в частности, таблетки.

В соответствии с другим вариантом осуществления в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части, по меньшей мере 5% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один эксципиент; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую по меньшей мере один эксципиент.

В соответствии с другим вариантом осуществления в данном изобретении представлена упаковка, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один эксципиент, при этом упаковка также содержит поглотитель кислорода. Было обнаружено, что поглотитель кислорода улучшает стабильность лекарственной формы путем предотвращения или ингибирования разложения активного ингредиента во время хранения лекарственной формы.

Подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя композиции, содержащие интрагранулярную часть, которая содержит, по массе интрагранулярной части, по меньшей мере около 5%, например, от около 5% до около 20%, от около 5% до около 15% или от около 5% до около 12%, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один эксципиент.

Подкласс вышеуказанного варианта осуществления включает в себя

фармацевтические композиции, которые содержат:

(а) интрагранулярную часть, которая содержит, по массе интрагранулярной части, по меньшей мере 5%, например, от около 5% до около 20%, от около 5% до около 15% или от около 5% до около 12%, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один эксципиент; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую по меньшей мере один эксципиент.

Подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя фармацевтические композиции, содержащие от около 0,5 мг до около 10 мг, например, от около 1 мг до около 8 мг, например, около 2,5 мг, около 3,5 мг, около 5 мг или около 7,1 мг, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Было обнаружено, что высокое содержание лекарственного вещества в интрагранулярной части улучшает стабильность соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Следовательно, даже если подходящее количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли в лекарственной форме невелико, предпочтительно поддерживать высокое содержание лекарственного вещества в интрагранулярной части, чтобы улучшить стабильность лекарственной формы во время производства и/или хранения.

Подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя фармацевтические композиции, содержащие:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части:

(i) по меньшей мере около 5%, например, от около 5% до около 20%, от около 5% до около 15% или от около 5% до около 12%, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) от около 55% до около 95%, например, от около 70% до около 90%, наполнителя;

(iii) от около 0,5% до около 10%, например, от около 1% до около 5%, разрыхляющего вещества; и

(iv) от около 1% до около 15%, например, от около 2% до около 10%, связывающего вещества; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую, по массе экстрагранулярной части:

(i) от около 50% до 100%, например, от около 70% до около 100%, наполнителя;

(ii) от 0% до около 25%, например, от около 0% до около 20% или от около 2% до около 15%, разрыхляющего вещества; и

(iii) от 0% до около 25%, например, от около 0% до около 20% или от около 2% до около

15%, смазывающего вещества.

При употреблении в контексте данного документа термин «наполнитель» относится к одному или большему числу фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые придают объем фармацевтической композиции. Примеры наполнителей включают в себя сахара (например, маннит или сахарозу), крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, кальция гидрофосфат и сорбит. В соответствии с одним вариантом осуществления наполнитель выбран из маннита, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, кальция гидрофосфата и их комбинации. В соответствии с другим вариантом осуществления наполнитель выбран из маннита, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы и их комбинаций.

При употреблении в контексте данного документа термин «кальция гидрофосфат», или «дикальцийфосфат», включает в себя безводный кальция гидрофосфат и гидраты, такие как кальция гидрофосфата дигидрат.

При употреблении в контексте данного документа термин «разрыхляющее вещество» относится к одному или большему числу фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые добавляют в фармацевтическую композицию, чтобы вызвать ее распадение и способствовать высвобождению активного ингредиента из фармацевтической композиции. Примеры разрыхляющих веществ включают в себя натрия кроскармеллозу, перекрестно-сшитый поливинилпирролидон и натрия крахмалгликолят. В соответствии с одним вариантом осуществления разрыхляющее вещество выбрано из натрия кроскармеллозы, перекрестно-сшитого поливинилпирролидона, натрия крахмалгликолята и их комбинации. В соответствии с другим вариантом осуществления разрыхляющее вещество представляет собой натрия кроскармеллозу.

При употреблении в контексте данного документа термин «связывающее вещество» относится к одному или большему числу фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые придают повышенную когезию путем связывания активного ингредиента и эксципиентов вместе в смеси. Примеры связывающих веществ включают в себя гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (ПВП), поливинилацетат и поливиниловый спирт. В соответствии с одним вариантом осуществления связывающее вещество выбрано из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) и их комбинаций. В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления связывающее вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В соответствии с еще одним вариантом осуществления связывающее вещество представляет

собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и разрыхляющее вещество представляет собой натрия кроскармеллозу.

При употреблении в контексте данного документа термин «смазывающее вещество» относится к одному или большему числу фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые добавляют в фармацевтическую композицию для уменьшения трения, нагрева и износа при введении между твердыми поверхностями. Примеры смазывающих веществ включают в себя натрия стеарилфумарат, магния стеарат, стеариновую кислоту, тальк, кремния диоксид, кальция стеарат и карнаубский воск. В соответствии с одним вариантом осуществления смазывающее вещество представляет собой натрия стеарилфумарат.

Подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя фармацевтические композиции, содержащие:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части:

(i) по меньшей мере около 5%, например, от около 5% до около 20%, от около 5% до около 15% или от около 5% до около 12%, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) от около 55% до около 95%, например, от около 70% до около 90%, наполнителя, выбранного из маннита, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, кальция гидрофосфата и их комбинации;

(iii) от около 0,5% до около 10%, например, от около 1% до около 5%, разрыхляющего вещества, выбранного из натрия кроскармеллозы, натрия крахмалгликолята и их комбинации; и

(iv) от около 1% до около 15%, например, от около 2% до около 10%, связывающего вещества, выбранного из ГПМЦ, ГПЦ и их комбинации; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую, по массе экстрагранулярной части:

(i) от около 50% до 100%, например, от около 70% до около 100%, наполнителя, выбранного из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, кальция гидрофосфата и их комбинации;

(ii) от 0% до около 25%, например, от около 0% до около 20% или от около 2% до около 15%, разрыхляющего вещества, выбранного из натрия кроскармеллозы, натрия крахмалгликолята и их комбинации; и

(iii) от 0% до около 25%, например, от около 0% до около 20% или от около 2% до около 15%, смазывающего вещества, при этом смазывающее вещество представляет собой натрия стеарилфумарат.

Подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя

фармацевтические композиции, содержащие:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части:

- (i) по меньшей мере около 5%, например, от около 5% до около 20%, от около 5% до около 15% или от около 5% до около 12%, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) от около 55% до около 95%, например, от около 70% до около 90%, комбинации маннита и прежелатинизированного крахмала;
- (iii) от около 0,5% до около 10%, например, от около 1% до около 5%, натрия кроскармеллозы;
- (iv) от около 1% до около 15%, например, от около 2% до около 10%, ГПМЦ; и

(б) экстрагранулярную часть, содержащую, по массе экстрагранулярной части:

- (i) от около 50% до 100%, например, от около 70% до около 90%, микрокристаллической целлюлозы;
- (ii) от 0% до около 25%, например, от около 2% до около 20% или от около 5% до около 15%, натрия кроскармеллозы; и
- (iii) от 0% до около 25%, например, от около 2% до около 20% или от около 5% до около 15%, натрия стеарилфумарата.

Подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя фармацевтические композиции, в которых интрагранулярная часть составляет, по массе композиции, от около 30% до около 95%, например, от около 50% до около 90% или от около 70% до около 85%.

Было обнаружено, что мелкие частицы соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивают лучшую скорость растворения и однородность состава, чем крупные частицы.

Следовательно, для производства фармацевтической композиции соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, соль *p*-толуолсульфоновой кислоты, подходящим образом измельчают. В различных вариантах осуществления измельченное соединение имеет размер частиц, характеризующийся объемным медианным диаметром ( $D_{v50}$ ), составляющим не больше чем 50 мкм, не больше чем 30 мкм или не больше чем 25 мкм. Например,  $D_{v50}$  может находиться в диапазоне 1 – 25 мкм, 2 – 20 мкм или 5 – 15 мкм. Распределение частиц по размерам можно проанализировать с помощью дифракции лазерного излучения, например, с помощью лазерно-дифракционного анализатора размера частиц Beckman Coulter LS13320, оснащенного системой Tornado Dry Powder System, использующей воздух в качестве дисперсионной среды с измеряемым давлением  $24''\text{H}_2\text{O} \pm 2''\text{H}_2\text{O}$ , объемом пробы 10 мл,

контролируемой системой целью 5% для затемнения и применением оптической модели Фраунгофера.

Измельчение активного ингредиента можно осуществлять с использованием подходящего подающего и измельчающего оборудования, например, одно- или двухшнековых подающих устройств, молотковых мельниц, штифтовых мельниц, струйных мельниц или ситовых мельниц, с использованием подходящих скоростей вращения ротора, таких как, например, 3000 – 10000 об/мин. Измельчение можно выполнять при подходящей температуре, например, при комнатной или более низкой температуре.

Следовательно, дополнительный подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя фармацевтическую композицию, при этом фармацевтическая композиция обеспечивает растворение по меньшей мере 80% по массе 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли в течение 60 минут, предпочтительно – в течение 45 минут, в 0,05 М фосфатном буфере, рН 6,8, с использованием аппарата с лопастной мешалкой (аппарат 2 согласно стандартам Фармакопеи США) при скорости лопасти 75 об/мин при 37°C и объеме сосуда 500 мл. В одном варианте осуществления активный ингредиент представляет собой соль соединения (I) с *p*-толуолсульфоновой кислотой, при этом фармацевтическая композиция обеспечивает растворение по меньшей мере 80% по массе соли 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с *p*-толуолсульфоновой кислотой в течение 60 минут или в течение 45 минут в 0,05 М фосфатном буфере, рН 6,8, с использованием аппарата с лопастной мешалкой (аппарат 2 согласно стандартам Фармакопеи США) при скорости лопасти 75 об/мин при 37°C и объеме сосуда 500 мл.

Дополнительный подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя фармацевтическую композицию, которая находится в виде таблетки, покрытой или не покрытой оболочкой. В соответствии с другим подклассом любого из вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическая композиция находится в виде порошка, включительно с гранулами, которые могут быть пригодными для наполнения ими оболочки капсулы.

Следовательно, при употреблении в контексте данного документа термин «порошок» относится к порошкообразному материалу, такому как измельченный порошок или гранулы.

Дополнительный подкласс любого из вышеуказанных вариантов осуществления включает в себя фармацевтическую композицию, которую получают способом, включающим в себя влажное гранулирование.

Следует понимать, что когда композиция находится в виде порошка, включительно с гранулами, приведенные выше процентные соотношения компонентов относятся к порошковой фармацевтической композиции без оболочки капсулы.

Композиции подходящим образом получают путем влажного гранулирования, поскольку было обнаружено, что влажное гранулирование защищает соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль от разложения во время производства и/или хранения лекарственной формы.

Следовательно, в соответствии с одним из вариантов осуществления данного изобретения процесс производства фармацевтической композиции согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления характеризуется следующими этапами: (a) смешиванием соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли и других интрагранулярных компонентов в подходящем смешивающем аппарате; (b) гранулированием смеси путем распыления в смесь жидкости для гранулирования, например, воды; (c) высушиванием влажных гранул; (d) смешиванием экстрагранулярных компонентов с высушенными гранулами; и, в случае, если композиция представляет собой таблетку, (e) прессованием полученной смеси в таблетки. В случае, если композиция представляет собой порошок, смесью из этапа (d) можно непосредственно наполнять оболочку капсулы.

В соответствии с другим вариантом осуществления данного изобретения процесс производства фармацевтической композиции согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления характеризуется следующими этапами: (a) смешиванием соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли и других интрагранулярных компонентов, за исключением по меньшей мере части связывающего вещества, в подходящем смешивающем аппарате; (b) гранулированием смеси путем распыления в смесь комбинации жидкости для гранулирования, например, воды, и по меньшей мере части связывающего вещества; (c) высушиванием влажных гранул; (d) смешиванием экстрагранулярных компонентов с высушенными гранулами; и, в случае, если композиция представляет собой таблетку, (e) прессованием полученной смеси в таблетки. В случае, если композиция представляет собой порошок, смесью из этапа (d) можно непосредственно наполнять оболочку капсулы.

В соответствии с другим вариантом осуществления все компоненты смешивают вместе и помещают в оболочку капсулы без этапа гранулирования.

В соответствии с одним вариантом осуществления композицию согласно данному изобретению подходящим образом производят, например, путем сначала смешивания соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, наполнителя, связывающего вещества и по меньшей мере части разрыхляющего вещества (как правило,

от около 30% до около 70%, например, около 50% по массе от общего количества) в подходящем сосуде для гранулирования, например, в грануляторе влажного типа с высоким усилием сдвига. Затем смесь подходящим образом гранулируют в грануляторе с использованием очищенной воды в качестве жидкости для гранулирования. В качестве альтернативы, связывающее вещество можно смешать с жидкостью для гранулирования вместо того, чтобы смешивать связывающее вещество с другими интрагранулярными компонентами на первом этапе. Затем влажные гранулы можно просеять, например, с помощью ситового устройства-мельницы (вращающейся лопастной мешалки), а затем высушить, например, в сушилке с псевдоожиженным слоем.

Затем высушенные гранулы можно просеять с помощью просеивающего устройства, например, ситовой мельницы. Если композиция представляет собой порошок, которым необходимо наполнить оболочку капсулы, с гранулами смешивают экстрагранулярный наполнитель и, необязательно, другие ингредиенты. Полученным порошком затем можно наполнять оболочку капсулы, например, желатиновую оболочку капсулы или оболочку капсулы из ГПМЦ. Если композиция представляет собой таблетку, к гранулам можно добавить экстрагранулярный наполнитель и, потенциально, оставшуюся часть разрыхляющего вещества с последующим перемешиванием смеси, например, в диффузионном смешивающем аппарате. К массе, полученной на предшествующем этапе, добавляют смазывающее вещество с последующим перемешиванием. Затем массу, подлежащую таблетированию, прессуют в ядра таблеток, например, в роторном таблетировочном прессе с электроприводом.

При желании ядра таблеток можно покрыть водорастворимой пленкой для облегчения проглатывания таблеток, защиты от прямого контакта с лекарственным веществом и улучшения внешнего вида. Подходящий агент пленочного покрытия может быть выбран из группы, состоящей из пластификаторов, пленкообразователей, поверхностно-активных веществ, красителей и вкусовых добавок. Необязательно можно использовать вещество, препятствующее слипанию, вещество, способствующее скольжению или вещество, придающее непрозрачность. Пластификатор, такой как полиэтиленгликоль (ПЭГ) или глицерол, пленкообразующий агент, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), краситель, такой как оксид железа или диоксид титана, вещество, способствующее скольжению, такое как тальк или магния стеарат, и вкусовую добавку, такую как полидекстроза или сахароза, можно объединять с жидкостью для нанесения пленочного покрытия, предпочтительно – с водой, для получения однородной суспензии для покрытия, которую наносят, предпочтительно путем распыления, на таблетки в подходящем устройстве для нанесения покрытия, таком как, например, перфорированный барабан для нанесения покрытия. Пленочное покрытие,

как правило, составляет от около 2% до около 5%, например, от около 2,5% до около 4%, по массе таблетированной композиции.

Таблетка разовой дозы или порошок разовой дозы, помещаемый в оболочку капсулы, как правило, содержит от около 0,5 мг до около 10 мг, например, от около 1 мг до около 8 мг, например, около 2,5 мг, около 3,5 мг, около 5,0 мг или около 7,1 мг, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например, соли *p*-толуолсульфоновой кислоты. Таблетка разовой дозы или порошок разовой дозы, как правило, имеют массу, составляющую от около 50 мг до около 100 мг, например, от около 70 мг до около 90 мг. Таблетка может иметь, например, овальную или круглую форму, и иметь диаметр, составляющий, как правило, от около 4 мм до около 8 мм, например, от около 5 мм до около 7 мм, например, 6 мм.

Таблетки или капсулы можно упаковывать в обычные фармацевтические контейнеры, такие как флаконы или блистеры, например, банки из ПВП (полиэтилена высокой плотности) или блистеры из ПЭТ, покрытые алюминиевой фольгой. Было обнаружено, что поглотитель кислорода улучшает стабильность лекарственной формы путем предотвращения или ингибирования разложения активного ингредиента во время хранения лекарственной формы. Следовательно, контейнер может содержать поглотитель кислорода. Термин «поглотитель кислорода» относится к материалу, который потребляет, истощает или уменьшает количество кислорода из данной среды. Примеры материалов – поглотителей кислорода включают в себя переходные металлы или их соли, включающие в себя, но не ограничивающиеся ими, марганец II или III, железо II или III, кобальт II или III, никель II или III, медь I или II, родий II, III или IV и рутений, и неметаллические материалы, такие как аскорбиновая кислота и ее соли, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицериновая кислота, галловая кислота, катехол, ненасыщенные углеводороды и гидрированные каучуки. Коммерчески доступны небольшие пакеты, содержащие материал – поглотитель кислорода, например, пакеты PharmaKeep® CD Canisters от Airnov Healthcare Packaging и StabilOx® Canisters от Multisorb Filtration Group. Такие пакеты могут быть включены в фармацевтический контейнер, такой как пластиковая банка, вместе с таблетками или капсулами.

Соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль подходящим образом вводят пациенту, например, для лечения гормонозависимых видов онкологических заболеваний, например, рака предстательной железы, в количестве, варьирующем от около 0,5 мг до около 30 мг или от около 1 мг до около 25 мг, например, от около 2 мг до около 15 мг, например, около 5 мг или около 7 мг, в сутки. Дозу можно вводить один раз в сутки или разделить на несколько приемов в сутки, например, два раза

в сутки.

Данное изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	3,5
Маннит	43,5
Прежелатинизированный крахмал	9,7
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	2,8
Натрия кроскармеллоза	1,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	11,3
Натрия кроскармеллоза	1,4
Натрия стеарилфумарат	1,4
<b>Масса (таблетка без покрытия)</b>	<b>75,0</b>
<b>Пленочное покрытие <sup>a)</sup></b>	<b>3,0</b>
<b>Масса (таблетка с покрытием)</b>	<b>78,0</b>

a) содержит ГПМЦ, TiO<sub>2</sub>, тальк, полидекстрозу и ПЭГ 3350

Пример 2. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	7,1
Маннит	40,5
Прежелатинизированный крахмал	9,1
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	2,8
Натрия кроскармеллоза	1,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	11,3
Натрия кроскармеллоза	1,4
Натрия стеарилфумарат	1,4
<b>Масса (таблетка без покрытия)</b>	<b>75,0</b>
<b>Пленочное покрытие <sup>a)</sup></b>	<b>3,0</b>
<b>Масса (таблетка с покрытием)</b>	<b>78,0</b>

a) содержит ГПМЦ, TiO<sub>2</sub>, тальк, полидекстрозу и ПЭГ 3350

Пример 3. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
-------------------	------------------------

<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	7,1
Маннит	46,7
Прежелатинизированный крахмал	10,4
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	3,2
Натрия кроскармеллоза	1,6
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	12,8
Натрия кроскармеллоза	1,6
Натрия стеарилфумарат	1,6
<b>Масса (таблетка без покрытия)</b>	<b>85,0</b>
<b>Пленочное покрытие <sup>a)</sup></b>	<b>2,6</b>
<b>Масса (таблетка с покрытием)</b>	<b>87,6</b>

а) Содержит ГПМЦ, TiO<sub>2</sub>, сахарозу, магния стеарат, полисорбат 80 и глицерол

Таблетированные композиции из примеров 1-3 получают путем смешивания интрагранулярных компонентов в смешивающем аппарате с высоким усилием сдвига. Смесь гранулируют путем разбрызгивания в нее воды. Гранулы сушат в сушилке с псевдооживленным слоем и просеивают на конической мельнице. Добавляют экстрагранулярные компоненты и прессуют смесь в таблетки с помощью таблетировочного пресса. Наконец, на таблетки наносят покрытие путем распыления суспензии для покрытия на ядра таблеток в нагреваемой форме для нанесения покрытия до достижения теоретически предустановленного увеличения массы таблеток.

Пример 4. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	3,5
Лактоза	42,0
Прежелатинизированный крахмал	9,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	2,8
Натрия кроскармеллоза	1,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	23,1
Натрия кроскармеллоза	1,4
Натрия стеарилфумарат	1,4
<b>Общая масса</b>	<b>85,0</b>

Пример 5. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	3,5
Маннит	43,3
Микрокристаллическая целлюлоза	10,9
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	2,8
Натрия кроскармеллоза	1,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	12,3
Натрия кроскармеллоза	2,4
Натрия стеарилфумарат	1,4
<b>Общая масса</b>	<b>78,0</b>

Пример 6. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	3,5
Маннит	42,0
Прежелатинизированный крахмал	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	3,0
Натрия кроскармеллоза	2,0
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	15,5
Натрия кроскармеллоза	2,0
Натрия стеарилфумарат	2,0
<b>Общая масса</b>	<b>80,0</b>

Пример 7. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	7,1
Маннит	40,5
Прежелатинизированный крахмал	9,1
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	2,8
Натрия крахмалгликолят	1,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Маннит	11,3
Натрия крахмалгликолят	1,4

Натрия стеарилфумарат	1,4
<b>Общая масса</b>	<b>75,0</b>

Пример 8. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	7,1
Маннит	48,0
Прежелатинизированный крахмал	8,1
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	3,2
Натрия кроскармеллоза	1,6
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микrokристаллическая целлюлоза	6,4
Маннит	6,4
Натрия кроскармеллоза	1,6
Натрия стеарилфумарат	1,6
<b>Общая масса</b>	<b>84,0</b>

Пример 9. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	3,5
Маннит	41,4
Микrokристаллическая целлюлоза	9,2
Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ)	3,5
Натрия кроскармеллоза	2,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микrokристаллическая целлюлоза	15,1
Натрия кроскармеллоза	2,4
Натрия стеарилфумарат	2,5
<b>Общая масса</b>	<b>80,0</b>

Пример 10. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	3,5
Маннит	42,0
Прежелатинизированный крахмал	10,0

Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ)	3,5
Натрия крахмалгликолят	2,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	13,7
Натрия крахмалгликолят	2,4
Натрия стеарилфумарат	2,5
<b>Общая масса</b>	<b>80,0</b>

Пример 11. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	7,1
Маннит	40,3
Прежелатинизированный крахмал	10,4
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	3,2
Натрия кроскармеллоза	1,6
Кальция гидрофосфат, безводный	6,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	12,8
Натрия кроскармеллоза	2,4
Натрия стеарилфумарат	2,4
<b>Общая масса</b>	<b>86,6</b>

Пример 12. Таблетированная композиция

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	1,4
Маннит	17,4
Прежелатинизированный крахмал	3,9
Натрия кроскармеллоза	0,6
Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ)	1,1
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	47,8
Натрия кроскармеллоза	1,4
Натрия стеарилфумарат	1,4
<b>Общая масса</b>	<b>75,0</b>

Таблетированные композиции из примеров 4-12 получают путем смешивания интрагранулярных компонентов в смешивающем аппарате с высоким усилием сдвига.

Смесь гранулируют путем разбрызгивания в нее воды. Гранулы сушат в сушилке с псевдооживленным слоем и просеивают на конической мельнице. Добавляют экстрагранулярные компоненты и прессуют смесь в таблетки с помощью таблетировочного пресса.

Пример 13. Порошковая композиция для наполнения оболочки капсулы

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты	3,5
Маннит	43,5
Прежелатинизированный крахмал	9,7
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	2,8
Натрия кроскармеллоза	1,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	14,1
<b>Общая масса</b>	<b>75,0</b>

Пример 14. Порошковая композиция для наполнения оболочки капсулы

<b>Композиция</b>	<b>Количество (мг)</b>
<b>Интрагранулярно</b>	
Соединение (I), соль толуолсульфоновой кислоты	7,1
Маннит	40,5
Прежелатинизированный крахмал	9,1
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	2,8
Натрия кроскармеллоза	1,4
<b>Экстрагранулярно</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	14,1
<b>Общая масса</b>	<b>75,0</b>

Порошковые композиции из примеров 13 и 14 получают путем смешивания интрагранулярных компонентов в смешивающем аппарате с высоким усилием сдвига. Смесь гранулируют путем разбрызгивания в нее воды. Гранулы сушат в сушилке с псевдооживленным слоем и просеивают на конической мельнице. Добавляют экстрагранулярные компоненты и выполняют смешивание. Полученной смесью наполняют оболочки капсул.

Пример 15. Сравнительное исследование стабильности I

Изготавливали различные таблетированные композиции влажного гранулирования (ВГ) – от ВГ1 до ВГ9 – с помощью способа, описанного для примеров 4-12. Стабильность композиций исследовали путем хранения таблеток при температуре 60°C / относительной

влажности воздуха (ОВВ) 75% в течение 4 недель. Описания составов и суммарное количество образовавшихся примесей после 4 недель приведены в таблице 1. Количественные составы композиций представлены в таблице 2. Составы ВГ6 - ВГ8 не содержали никаких экстрагранулярных компонентов и отличались низким качеством таблеток. Можно видеть, что натрия кроскармеллоза, по всей видимости, улучшает стабильность композиций, содержащих ГПМЦ.

Таблица 1. Результаты сравнительного исследования стабильности

Композиция	Описание	Суммарное содержание примесей
ВГ1	Композиция ВГ1	0,47%
ВГ2	ВГ1 с добавлением ДКФ	0,54%
ВГ3	ВГ1, в которой маннит заменен на лактозу	0,49%
ВГ4	ВГ1 без НКК	0,94%
ВГ5	ВГ1 без ГПМЦ	0,38%
ВГ6	АФИ + маннит + крахмал	0,24%
ВГ7	АФИ + маннит + крахмал + МКЦ	0,26%
ВГ8	АФИ + маннит + крахмал + МКЦ + НКК	0,41%
ВГ9	АФИ + маннит + крахмал + МКЦ + НКК + НСФ	0,41%

АФИ = активный фармацевтический ингредиент (соединение (I), соль *p*-толуолсульфоновой кислоты)

ДКФ = дикальцийфосфат (кальция гидрофосфат), безводный

НКК = натрия кроскармеллоза

МКЦ = микрокристаллическая целлюлоза

НСФ = натрия стеарилфумарат

Таблица 2. Количественный состав композиций ВГ1 – ВГ9 (ВГ3 представляет собой ВГ1, в которой маннит заменен на лактозу)

Компоненты (%)	ВГ1	ВГ2	ВГ4	ВГ5	ВГ6	ВГ7	ВГ8	ВГ9
Интрагранулярно								
АФИ	8,31	8,31	8,63	8,63	11,00	9,17	8,31	8,31
Маннит	54,95	47,45	57,10	57,10	72,75	60,66	54,95	53,07
Прежелатинизированный крахмал	12,27	12,27	12,75	12,75	16,25	13,55	12,27	12,27
ДКФ	-	7,50	-	-	-	-	-	
ГПМЦ	3,77	3,77	3,91	-	-	-	-	

МКЦ	-	-	-	-	-	16,62	15,06	15,06
НКК	1,88	1,88	-	1,95	-	-	9,41	9,41
Экстрагранулярно								
МКЦ	15,06	15,06	15,65	15,65	-	-	-	-
НКК	1,88	1,88	-	1,96	-	-	-	-
НСФ	1,88	1,88	1,96	1,96	-	-	-	1,88
<b>Суммарно</b>	<b>100</b>							

АФИ = активный фармацевтический ингредиент (соединение (I), соль толуолсульфоновой кислоты)

ДКФ = дикальцийфосфат (кальция гидрофосфат), безводный

НКК = натрия кроскармеллоза

МКЦ = микрокристаллическая целлюлоза

НСФ = натрия стеарилфумарат

#### Пример 16. Сравнительное исследование стабильности II

Исследовали стабильность таблетки влажного гранулирования (ВГ) согласно примеру 3 (без пленочного покрытия) и соответствующей таблетки прямого прессования (ПП), имеющих эквивалентный количественный состав. Для данного исследования были также приготовлены другие таблетки прямого прессования. Стабильность композиций исследовали путем хранения таблеток при температуре 60°C / относительной влажности воздуха (ОВВ) 75% в течение 4 недель. Описания составов и суммарное количество образовавшихся примесей после 4 недель приведены в таблице 3. Фактические составы композиций прямого прессования ПП1 – ПП4 представлены в таблице 4. Можно видеть, что композиция влажного гранулирования обладает лучшей стабильностью, чем соответствующая композиция прямого прессования.

Таблица 3. Результаты сравнительного исследования стабильности

<b>Композиция</b>	<b>Описание</b>	<b>Суммарное содержание примесей</b>
ВГ10	Композиция из примера 3 без покрытия (Пр. 3)	0,6%
ПП1	Прямого прессования, в остальном – эквивалентна Пр. 3	1,3%
ПП2	Прямого прессования, подобна Пр. 3, но без ГПМЦ	1,8%
ПП3	Прямого прессования, подобна Пр. 3, но без ГПМЦ и НКК	2,0%
ПП4	Прямого прессования, подобна Пр. 3, но без МКЦ, ГПМЦ и НКК	3,4%

МКЦ = микрокристаллическая целлюлоза

НКК = натрия кроскармеллоза

Таблица 4. Количественный состав композиций прямого прессования (ПП)

Компоненты (%)	ПП1	ПП2	ПП3	ПП4
Соединение (I), соль толуолсульфоновой кислоты	8,3	8,3	8,3	8,3
Маннит	54,9	55,8	59,0	76,1
Прежелатинизированный крахмал	12,3	9,6	10,2	13,1
Микрокристаллическая целлюлоза	15,0	20,0	20,0	-
ГПМЦ	3,8	-	-	-
Натрия кроскармеллоза	3,8	3,8	-	-
Натрия стеарилфумарат	1,9	2,5	2,5	2,5
<b>Суммарно</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Таблетки прямого прессования получали путем смешивания компонентов и прессования смеси в таблетки с помощью таблетировочного пресса.

#### Пример 17. Сравнительное исследование стабильности ПП

Исследовали стабильность таблеток влажного гранулирования (ВГ), ВГ11 – ВГ15. Таблетки изготавливали способом, описанным для примеров 4-12. Стабильность таблеток исследовали путем хранения 65 таблеток в закрытой банке из ПВП объемом 60 мл или 100 мл с 2 г силикагелевого осушителя в условиях 40°C / 75% ОВВ в течение 6 месяцев. Описания составов приведены в таблице 5, а суммарное количество образовавшихся примесей после 6 месяцев интрагранулярное содержание лекарственного вещества приведены в таблице 6. Данные результаты показывают, что высокое интрагранулярное содержание лекарственного вещества улучшает стабильность композиций влажного гранулирования.

Таблица 5. Количественный состав композиций влажного гранулирования (ВГ)

Композиция (%)					
	ВГ11	ВГ12	ВГ13	ВГ14*	ВГ15
<b>Интрагранулярно</b>					
Соединение (I), соль толуолсульфоновой кислоты	38,40	14,12	8,31	4,71	1,88
Маннит	36,30	57,72	54,95	57,94	60,32
Прежелатинизированный крахмал	15,50	19,24	12,27	12,88	13,33
ГПМЦ	3,80	3,92	3,77	3,77	3,77

Натрия кроскармеллоза	1,90	2,00	1,88	1,88	1,88
<b>Экстрагранулярно</b>					
Микрокристаллическая целлюлоза	-	-	15,06	15,06	15,06
Натрия кроскармеллоза	1,00	1,00	1,88	1,88	1,88
Натрия стеарилфумарат	2,00	2,00	1,88	1,88	1,88
Суммарно, %	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Общая масса таблеток	90,9 мг	50 мг	85 мг	75 мг	75 мг

\* Также содержит покрытие (ГПМЦ, TiO<sub>2</sub>, тальк, полидекстроза и ПЭГ 3350), составляющее 4% от массы ядра таблетки

Таблица 6. Результаты сравнительного исследования стабильности

<b>Композиция</b>	<b>Интрагранулярное содержание лекарственного вещества</b>	<b>содержание</b>	<b>Суммарное содержание примесей</b>
ВГ11	40,0%		< ПКО
ВГ12	14,6%		0,1%
ВГ13	10,2%		0,5%
ВГ14	5,8%		0,7%
ВГ15	2,3%		1,9%

ПКО = предел количественного определения

#### Пример 18. Сравнительное исследование стабильности IV

Изучали влияние поглотителя кислорода на стабильность таблеток ВГ14 и ВГ15 (см. пример 17). Стабильность таблеток исследовали путем хранения 65 таблеток в закрытой банке из ПВХ объемом 60 мл с 2 г силикагелевого осушителя в условиях 40°C / 75% ОВВ в течение 6 месяцев. Стабильность исследовали в присутствии или отсутствии пакетов с поглотителем кислорода (PharmaKeep® Capsule CD-2.15G, Airnov Healthcare Packaging для WG14 и StabilOx®, Multisorb Filtration Group для WG 15) внутри банки. Результаты представлены в таблице 7. Данные результаты показывают, что включение поглотителя кислорода улучшило стабильность композиции.

Таблица 7. Результаты сравнительного исследования стабильности

<b>Композиция</b>	<b>Описание</b>	<b>Суммарное содержание примесей</b>
-------------------	-----------------	--------------------------------------

---

ВГ14	Без поглотителя кислорода	0,7%
ВГ14	С поглотителем кислорода	0,1%
ВГ15	Без поглотителя кислорода	1,9%
ВГ15	С поглотителем кислорода	1,0%

---

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, полученная методом влажного гранулирования, содержащая 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один эксципиент.

2. Композиция по п. 1, содержащая интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части, по меньшей мере около 5% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один эксципиент.

3. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что интрагранулярная часть содержит, по массе интрагранулярной части, от около 5% до около 20% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части, по меньшей мере 5% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один эксципиент; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую по меньшей мере один эксципиент.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая от около 0,5 мг до около 10 мг 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части:

(i) от около 5% до около 20% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) от около 55% до около 95% наполнителя;

(iii) от около 0,5% до около 10% разрыхляющего вещества; и

(iv) от около 1% до около 15% связующего вещества; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую, по массе экстрагранулярной части:

(i) от около 50% до около 100% наполнителя;

(ii) от около 0% до около 25% разрыхляющего вещества; и

(iii) от 0% до около 25% смазывающего вещества.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что наполнитель выбран из маннита, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, лактозы и кальция гидрофосфата.

8. Фармацевтическая композиция по п. 6 или п. 7, отличающаяся тем, что разрыхляющее вещество содержит натрия кроскармеллозу или натрия крахмалгликолят.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-8, отличающаяся тем, что связующее вещество содержит ГПМЦ или ГПЦ.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-9, отличающаяся тем, что смазывающее вещество содержит натрия стеарилфумарат.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-10, отличающаяся тем, что связующее вещество содержит ГПМЦ и разрыхляющее вещество содержит натрия кроскармеллозу.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части:

(i) от около 5% до около 20% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) от около 55% до около 95% наполнителя, выбранного из маннита, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, кальция гидрофосфата и их комбинации;

(iii) от около 0,5% до около 10% разрыхляющего вещества, выбранного из натрия кроскармеллозы, натрия крахмалгликолята и их комбинации; и

(iv) от около 1% до около 15% связующего вещества, содержащего ГПМЦ, ГПЦ или их комбинацию; и

(б) экстрагранулярную часть, содержащую, по массе экстрагранулярной части:

(i) от около 50% до 100% наполнителя, выбранного из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, кальция гидрофосфата и их комбинации;

(ii) от 0% до около 25% разрыхляющего вещества, выбранного из натрия кроскармеллозы, натрия крахмалгликолята и их комбинации; и

(iii) от 0% до около 25% смазывающего вещества, содержащего натрия стеарилфумарат.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, содержащая:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части:

(i) от около 5% до около 20% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически

приемлемой соли;

(ii) от около 55% до около 95% комбинации маннита и прежелатинизированного крахмала;

(iii) от около 0,5% до около 10% натрия кроскармеллозы;

(iv) от около 1% до около 15% ГПМЦ; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую, по массе экстрагранулярной части:

(i) от около 50% до 100% микрокристаллической целлюлозы;

(ii) от около 0% до около 25% натрия кроскармеллозы; и

(iii) от 0% до около 25% натрия стеарилфумарата.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-13, отличающаяся тем, что интрагранулярная часть составляет, по массе композиции, от около 30% до около 95%, от около 50% до около 90% или от около 70% до около 85%.

15. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, пребывающая в виде таблетки или порошка, подходящего для наполнения им оболочки капсулы.

16. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая соль 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с *p*-толуолсульфоновой кислотой.

17. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция обеспечивает растворение по меньшей мере 80% по массе 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли в течение 60 минут или в течение 45 минут в 0,05 М фосфатном буфере, pH 6,8, с использованием аппарата с лопастной мешалкой (аппарат 2 согласно стандартам Фармакопеи США) при скорости лопасти 75 об/мин при 37°C и объеме сосуда 500 мл.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, обеспечивающая растворение по меньшей мере 80% по массе соли 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) с *p*-толуолсульфоновой кислотой.

19. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что объемный медианный диаметр ( $D_{v50}$ ) частиц 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет не больше чем 50 мкм, не больше чем 30 мкм или не больше чем 25 мкм.

20. Упаковка, содержащая фармацевтическую композицию по любому из предшествующих пунктов вместе с поглотителем кислорода.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) интрагранулярную часть, содержащую, по массе интрагранулярной части, по меньшей мере 5% 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере один эксципиент; и

(b) экстрагранулярную часть, содержащую по меньшей мере один эксципиент.

22. Упаковка, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один эксципиент, при этом упаковка также содержит поглотитель кислорода.