



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2008136198/15, 09.02.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.02.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.02.2006 US 60/771,782(43) Дата публикации заявки: **20.03.2010** Бюл. № 8(45) Опубликовано: **10.08.2012** Бюл. № 22(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 2002/0103225 A1, 01.08.2002. US**
2004/0092550 A1, 13.05.2004. US 2003/0072801
A1, 17.04.2003. RU 2004119546 A, 10.08.2005.
RU 2004123637 A, 20.04.2005. WO 2006/014413
A1, 09.02.2006. WO 2006/014357 A1, 09.02.2006.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **09.09.2008**(86) Заявка РСТ:
US 2007/003799 (09.02.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/092642 (16.08.2007)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

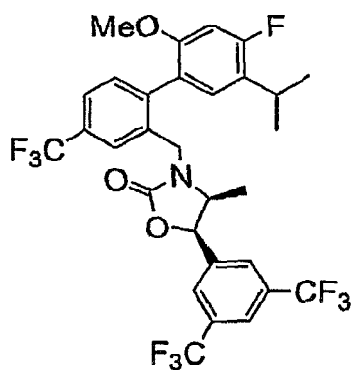
ГИРЗ Сара (US),
ЛОУИНДЖЕР Майкл (US),
МАККЕЛВИ Крэйг А. (US),
МЕЙЕР Роберт Ф. (US),
ЧЖАН Дина (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ШАРП ЭНД ДОМЭ КОРП. (US)**(54) ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ СЕТР**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической
области и касается перорально биодоступной
фармацевтической композиции, содержащей (а)
ингибирующее СЕТР соединение, имеющее
формулу II, или его фармацевтически
приемлемую соль:



II

;

(b) увеличивающий концентрацию полимер и (c) необязательно одно или более поверхностно-активных веществ. Изобретение также касается применения указанной композиции для производства лекарственного средства, повышающего уровень HDL-холестерина у пациента. Изобретение обеспечивает композиции, повышающие уровень HDL-холестерина и характеризующиеся улучшенной биодоступностью при введении пациенту. 2 н. и 18 з.п. ф-лы, 4 пр., 3 табл.

RU 2 4 5 7 8 4 1 C 2

RU 2 4 5 7 8 4 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/421 (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008136198/15, 09.02.2007**(24) Effective date for property rights:
09.02.2007

Priority:

(30) Convention priority:
09.02.2006 US 60/771,782(43) Application published: **20.03.2010 Bull. 8**(45) Date of publication: **10.08.2012 Bull. 22**(85) Commencement of national phase: **09.09.2008**(86) PCT application:
US 2007/003799 (09.02.2007)(87) PCT publication:
WO 2007/092642 (16.08.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**GIRZ Sara (US),
LOUINDZHER Majkl (US),
MAKKELVI Krehjg A. (US),
MEJER Robert F. (US),
ChZhAN Dina (US)**

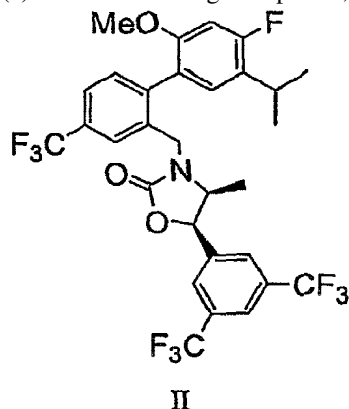
(73) Proprietor(s):

MERK ShARP EhND DOMEh KORP. (US)**(54) POLYMER COMPOSITIONS OF CETP INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical field and deals with perorally bioavailable pharmaceutical composition, which contains (a) CETP inhibiting compound, which has formula



, or its

pharmaceutically acceptable salt: (b) concentration-increasing polymer and (c) optionally one or more surface active substances. Invention also relates to application of said composition for production of medication, which increases level of HDL-cholesterol in patient.

EFFECT: invention provides compositions, which increase level of HDL-cholesterol and characterised by improved bioavailability in introduction to patient.

20 cl, 4 ex

Область техники

Изобретение относится к твердым композициям класса ингибирующих СЕТР соединений, которые обеспечивают улучшенную биодоступность при введении пациенту.

Уровень техники

Атеросклероз и его клинические последствия, ишемическая болезнь сердца (CHD), удар и болезнь периферических сосудов представляют действительно огромную нагрузку на системы здравоохранения промышленно развитых стран. В одних только Соединенных Штатах Америки каждый год приблизительно у 13 миллионов пациентов диагностируется CHD и ежегодно происходит более чем полмиллиона смертей, связанных с CHD. Более того, ожидается, что это число возрастет в следующей четверти столетия, поскольку средний возраст населения возрастает и продолжается рост эпидемий ожирения и диабетов.

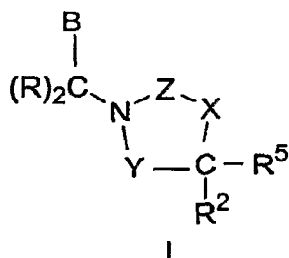
Ингибирование белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР) представляет многообещающий новый подход к уменьшению заболеваемости атеросклерозом. Статины были важны для уменьшения заболеваемости атеросклерозом путем понижения уровня LDL-холестерина («плохого холестерина»), но относительно неэффективны в отношении подъема уровня HDL-холестерина («хорошего холестерина»). Ингибиторы СЕТР повышают уровень HDL-холестерина и могут также понизить уровень LDL-холестерина и могут, таким образом, предложить мощный новый инструмент для уменьшения заболеваемости CHD и атеросклерозом у населения в целом. Комбинированное лечение с применением ингибиторов СЕТР и статинов может также стать ценным инструментом для управления уровнями как HDL, так и LDL, что может сделать возможным как лечение, так и предотвращение атеросклероза, и необязательно даже образования атеросклеротических бляшек. Торцетрапиб от Pfizer был отозван с III фазы клинических испытаний, потому что он показал увеличение смертности в группе, принимающей активное вещество, по сравнению с контрольной группой по итогам долговременных исследований. Причина увеличения смертности пока не была обнаружена, и механизм действия в данное время не считается причиной увеличения смертности.

Обычно ингибиторы СЕТР очень липофильны. Соединения обычно почти не растворимы в воде и водных средах организма. Биодоступность ингибиторов СЕТР при использовании обычных композиций таблеток часто оказывается недостаточной. Таким образом, требуется разработка композиций для перорального введения, которые увеличат биодоступность соединений при введении их пациенту. Более того, для многих обычных композиций, включающих весьма нерастворимые липофильные формы, такие как используемые здесь ингибиторы СЕТР, показан значительный «пищевой эффект», когда имеется значительная разница в количестве и скорости поглощения в организме в зависимости от того, когда пациент в последний раз ел перед пероральным введением активного вещества и употреблял ли пациент активное вещество вместе с пищей. Обычно значительная разница наблюдается при поглощении после перорального введения в зависимости от того, воздерживался ли пациент от пищи, и от того, когда и что пациент ел, если от пищи он не воздерживался. В патентной и непатентной литературе было предложено несколько подходов к улучшению биодоступности. Эти подходы включают эмульсии, микроэмульсии, преконцентраты эмульсий и микроэмульсий, также известные как самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDD) и самомикроэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SMEDD), наночастицы и

аморфные дисперсии в носителе. Твердые композиции, которыми являются аморфные дисперсии, представляют собой особенно эффективный класс ингибиторов СЕТР, в котором соединение растворено или диспергировано в полимере в некристаллическом состоянии, как описано здесь.

Сущность изобретения

Представленное изобретение предлагает пероральную биодоступную твердую композицию на основе класса ингибиторов СЕТР, представленного формулой I, включая его фармацевтически приемлемые соли:



Твердые композиции согласно изобретению включают

(1) активное соединение, имеющее формулу I-Ij и II, описанную выше или далее в данной заявке, или его фармацевтически приемлемую соль;

(2) увеличивающий концентрацию полимер, где полимер увеличивает биодоступность активного вещества и является растворимым в воде или легко диспергируемым в воде, таким как, например, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), ацетат-фталат целлюлозы (CAP), ацетат-тримеллитат целлюлозы (CAT), ацетат-фталат метилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, поливинилпирролидинон, сополимеров

винилпирролидинона/винилацетата; и сополимеров акрилата и метакрилата;

(3) необязательно одно или более поверхностно-активных веществ, которые могут быть ионогенными или неионогенными поверхностно-активными веществами.

В соединении формулы I,

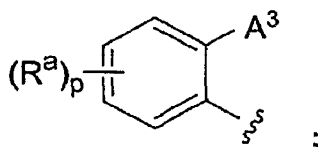
Y выбран из -C(=O)- и -(CRR¹)-;

X выбран из -O-, -NH-, -N(C₁-C₅алкила)- и -(CRR⁶)-;

Z выбран из -C(=O)-, -S(O)₂- и -C(=N-R⁹), где R⁹ выбран из группы, состоящей из H, -CN и -C₁-C₅алкила, где -C₁-C₅алкил необязательно замещен 1-11 галогенами;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из H, -C₁-C₅алкила и галогена, где -C₁-C₅алкил необязательно замещен 1-11 галогенами;

B выбран из группы, состоящей из A¹ и A², где A¹ имеет структуру:



каждый из R¹ и R⁶ независимо выбран из H, -C₁-C₅алкила, галогена и -(C(R)₂)_nA², где -C₁-C₅алкил необязательно замещен 1-11 галогенами;

R² выбран из группы, состоящей из H, -C₁-C₅алкила, галогена, A¹ и -(C(R)₂)_nA², где -C₁-C₅алкил необязательно замещен 1-11 галогенами;

где один из B и R² является A¹ и один из B, R¹, R² и R⁶ является A² или -(C(R)₂)_nA²;

таким образом, что соединение формулы I включает одну группу A^1 и одну группу A^2 ;

A^3 выбран из группы, состоящей из

(a) ароматического кольца, выбранного из фенила и нафтила;

(b) фенильного кольца, конденсированного с 5-7-членным неароматическим циклоалкильным кольцом, которое необязательно содержит 1-2 двойные связи;

(c) 5-6-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S, O и -N(O)-, и необязательно дополнительно включающего 1-3 двойные связи и карбонильную группу, где точкой присоединения

A^3 к фенильному кольцу, к которому присоединен A^3 , является атом углерода; и

(d) бензогетероциклического кольца, включающего фенильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, и необязательно имеющее 1-2

двойные связи (в дополнение к двойной связи конденсированного фенильного кольца), где точкой присоединения A^3 к фенильному кольцу, к которому присоединен A^3 , является атом углерода;

A^2 выбран из группы, состоящей из

(a) ароматического кольца, выбранного из фенила и нафтила;

(b) фенильного кольца, конденсированного с 5-7-членным неароматическим циклоалкильным кольцом, которое содержит 1-2 двойные связи;

(c) 5-6-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S, O и -N(O)-, и необязательно включающего 1-3 двойные связи и карбонильную группу,

(d) бензогетероциклического кольца, включающего фенильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, и необязательно имеющее 1-2 двойные связи (в дополнение к двойной связи конденсированного фенильного кольца); и

(e) $-C_3-C_8$ циклоалкильного кольца, необязательно имеющего 1-3 двойные связи;

где любой из A^3 и A^2 может быть необязательно замещен 1-5 группами заместителей, независимо выбранных среди R^a ;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из $-C_1-C_6$ алкила, $-C_2-C_6$ алкенила, $-C_2-C_6$ алкинила, $-C_3-C_8$ циклоалкила, необязательно имеющего 1-3 двойные связи, $-OC_1-C_6$ алкила, $-OC_2-C_6$ алкенила, $-OC_2-C_6$ алкинила, $-OC_3-C_8$ циклоалкила, необязательно имеющего 1-3 двойные связи, $-C(=O)C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)C_3-C_8$ циклоалкила, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)SC_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NR^3R^4$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-NR^3C(=O)OC_1-C_6$ алкила, $-NR^3C(=O)NR^3R^4$, $-S(O)_xC_1-C_6$ алкила, $-S(O)_yNR^3R^4$, $-NR^3S(O)_yNR^3R^4$, галогена, $-CN$, $-NO_2$ и 5-6-членного гетероциклического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно также включает карбонильную группу и необязательно также содержит 1-3 двойные связи, где точкой присоединения указанного гетероциклического кольца к кольцу, к которому присоединен R^a , является атом углерода, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена $-C_1-C_3$ алкила и $-OC_1-C_3$ алкила, где C_1-C_3 алкил и $-OC_1-C_3$ алкил необязательно замещены 1-7 галогенами;

где для соединений, в которых R^a выбран из группы, состоящей из $-C_1-C_6$ алкила, -

C_2 - C_6 алкенила, $-C_2$ - C_6 алкинила, $-C_3$ - C_8 циклоалкила, необязательно имеющего 1-3 двойные связи, $-OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_2$ - C_6 алкенила, $-OC_2$ - C_6 алкинила, $-OC_3$ - C_8 циклоалкила, необязательно имеющего 1-3 двойные связи, $-C(=O)C_1$ - C_6 алкила, $-C(=O)C_3$ - C_8 циклоалкила, $-CO_2C_1$ - C_6 алкила, $-C(=O)SC_1$ - C_6 алкила, $-NR^3C(=O)OC_1$ - C_6 алкила и $-S(O)_xC_1$ - C_6 алкила, R^a необязательно замещен 1-15 галогенами и необязательно также замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (a) $-OH$, (b) $-CN$, (c) $-NR^3R^4$, (d) $-C_3$ - C_8 циклоалкила, необязательно имеющего 1-3 двойные связи и необязательно замещенного 1-15 галогенами, (e) $-OC_1$ - C_4 алкила, необязательно замещенного 1-9 галогенами и необязательно также замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-OC_1$ - C_2 алкила и фенила, (f) $-OC_3$ - C_8 циклоалкила, необязательно имеющего 1-3 двойные связи и необязательно замещенного 1-15 галогенами, (g) $-CO_2H$, (h) $-C(=O)CH_3$, (i) $-CO_2C_1$ - C_4 алкила, который необязательно замещен 1-9 галогенами, и (j) фенила, который необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, и $-OCF_3$;

при условии, что, когда В является A^1 , и X и Y являются $-CH_2-$, и Z является $-C(=O)-$, R^2 является фенилом, который необязательно имеет заместитель R^a в 4-м положении, где R^a является $-OC_1$ - C_6 алкилом, который необязательно замещен, как описано выше, и на R^2 не имеется других заместителей R^a , где R^a выбран из $-OH$, $-OC_1$ - C_6 алкила, $-OC_2$ - C_6 алкенила, $-OC_2$ - C_6 алкинила и $-OC_3$ - C_8 циклоалкила, необязательно имеющего 1-3 двойные связи, необязательно замещенных, как описано выше;

n означает 0 или 1;

r является целым числом от 0 до 4;

x имеет значение 0, 1 или 2;

y имеет значение 1 или 2;

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из H, $-C_1$ - C_5 алкила, $-C(=O)C_1$ - C_5 алкила и $-S(O)_yC_1$ - C_5 алкила, где $-C_1$ - C_5 алкил во всех случаях необязательно замещен 1-11 галогенами; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, $-OH$, $-C_1$ - C_5 алкила и галогена, где $-C_1$ - C_5 алкил необязательно замещен 1-11 галогенами.

В соединении формулы I и последующих группах соединений алкильные, алкенильные и алкинильные группы могут быть как линейными, так и разветвленными, если не указано иное.

Подробное описание изобретения

Увеличивающими концентрацию полимерами являются такие полимеры, которые формируют аморфные дисперсии с активными фармакологическими ингредиентами (API), которые являются нерастворимыми или почти полностью нерастворимыми в воде, путем (a) растворения API или (b) взаимодействия с API таким образом, что API не образует кристаллы или кристаллические домены в полимере. Увеличивающие концентрацию полимеры растворимы в воде или легко диспергируются в воде при помещении полимера в воду или водную среду (например, в жидкости желудочно-кишечного (GI) тракта или в искусственные жидкости GI), растворимость и/или биодоступность API увеличивается по отношению к растворимости или биодоступности в отсутствие полимера.

Твердые дисперсии производятся способами, вызывающими формирование дисперсии соединения (активного вещества) (также упоминаемой как аморфная

дисперсия) в полимере таким образом, что активное вещество оказывается аморфным или растворенным в полимере или компоненте композиции, таком как поверхностно-активное вещество. Дисперсии являются стабильными, и активное вещество не образует кристаллов или иных нерастворимых частиц. Подобные способы включают

5 способы с использованием растворов, такие как сушка распылением, покрытие распылением, лиофилизация и испарение соразтворителя в вакууме или при нагревании раствора полимера и активного вещества. Подобные способы также включают способы смешивания твердого активного вещества с полимером в

10 расплавленном состоянии, такие как экструзия горячего расплава, и способы смешивания твердого, не расплавленного полимера с активным веществом при повышенной температуре и давлении для формирования дисперсии.

Композиции, включающие увеличивающие концентрацию полимеры, увеличивают концентрацию ингибитора СЕТР в водной среде, такой как вода, содержащее

15 желудочно-кишечного тракта (GI) или искусственная жидкость из GI, полученная для лабораторных исследований *in vitro*, по отношению к контрольной композиции, включающей эквивалентное количество ингибитора СЕТР без полимера. Когда композиция вводится в водную среду, композиция, включающая улучшающий

20 концентрацию полимер и ингибитор СЕТР, приводит к появлению более высокой максимальной концентрации ингибитора СЕТР в воде относительно контрольной композиции, имеющей такую же концентрацию ингибитора СЕТР, но без увеличивающего концентрацию полимера. В контроле вместо полимера может быть

25 использован инертный наполнитель для поддержания той же концентрации ингибитора СЕТР, что и в композиции, содержащей полимер. Полимер предпочтительно увеличивает максимальную концентрацию ингибитора СЕТР в водном растворе по меньшей мере на 25%, более предпочтительно по меньшей мере на 50%, более предпочтительно по меньшей мере вдвое по отношению к контрольной

30 композиции, или увеличивает концентрацию активного вещества до по меньшей мере в 5 раз более высокой, чем у контрольной композиции, или увеличивает концентрацию активного вещества по меньшей мере в 10 раз. Подобные значительные увеличения концентрации могут быть необходимыми для достижения эффективных уровней в высшей степени нерастворимых в воде ингибиторов СЕТР в крови при пероральном

35 дозировании. Подобные водные растворы являются обычно перенасыщенными растворами в отношении ингибитора СЕТР.

В фармакокинетических измерениях *in vivo*, в которых концентрация активного вещества в крови или сыворотке после введения композиции лабораторному

40 животному измерялась как функция от времени, композиции по изобретению демонстрировали максимальную концентрацию C_{max} и площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) более высокие, чем аналогичные показатели контрольной композиции, содержащей эквивалентное количество ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина без увеличивающего

45 концентрацию полимера. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) была предпочтительно по меньшей мере на 25% больше, чем у контрольной композиции, более предпочтительно по меньшей мере на 50% больше, чем у контрольной композиции, более предпочтительно площадь была по меньшей

50 мере вдвое, или по меньшей мере в 5 раз больше, или по меньшей мере в 10 раз больше, чем у контрольной композиции, содержащей такое же количество активного вещества, но не содержащего полимера. C_{max} также увеличивалась, предпочтительно по меньшей мере на 25%, более предпочтительно по меньшей мере на 50%, более

предпочтительно $C_{\max}$ увеличивалась по меньшей мере вдвое по отношению к контрольной композиции, или по меньшей мере в 5 раз больше, чем у контрольной композиции, или по меньшей мере в 10 раз больше, чем концентрация активного вещества контрольной композиции без полимера после его введения лабораторному животному или пациенту.

Композиции, раскрытые здесь, демонстрируют улучшенную биодоступность *in vivo* ингибитора СЕТР по сравнению с композициями, не содержащими увеличивающего концентрацию полимера. Активный ингибитор СЕТР поглощается более быстро при пероральном введении этих композиций. АUC активного вещества и максимальная концентрация активного вещества в крови или сыворотке увеличивались при введении композиций пациенту.

Увеличивающие концентрацию полимеры

Один из классов полимеров, пригодных для использования в настоящем изобретении, включает нейтральные нецеллюлозные полимеры. Примеры полимеров включают виниловые полимеры и сополимеры, имеющие заместители, являющиеся гидрокси, алкилом, алкокси и циклическими амидами. Они включают поливиниловые спирты, которые имеют по меньшей мере часть субъединиц в негидролизованной (винилацетатной) форме (например, сополимеры поливинилового спирта и поливинилацетата); поливинилпирролидинон; сополимеры полиэтилена и поливинилового спирта; и сополимеры поливинилпирролидинона и поливинилацетата. Предпочтительный класс нецеллюлозных неионных полимеров включает поливинилпирролидинон и сополимеры поливинилпирролидинона, такие как сополимеры поливинилпирролидинона и поливинилацетата, доступные как полимеры Kollidon и сополимеры. Представителем сополимеров является Kollidon VA64 (коповидон).

Другой класс полимеров, пригодных для использования в настоящем изобретении, включает ионизируемые нецеллюлозные полимеры. Примеры полимеров включают функционализированные карбоновой кислотой виниловые полимеры, такие как функционализированные карбоновой кислотой полиметакрилаты и функционализированные карбоновой кислотой полиакрилаты, такие как сополимеры EUDRAGITS, производимые Rohm Tech Inc., Malden, Massachusetts; функционализированные амином полиакрилаты и полиметакрилаты; белки и функционализированные карбоновой кислотой крахмалы, такие как гликолят крахмала.

Увеличивающие концентрацию полимеры могут также быть нецеллюлозными амфифильными полимерами, которые являются сополимерами относительно гидрофильных и относительно гидрофобных мономеров. Примеры включают сополимеры акрилата и метакрилата (EUDRAGITS), указанные ранее. Другим примером амфифильных полимеров являются блок-сополимеры оксида (или гликоля) этилена и оксида (или гликоля) пропилен, где олигомерные единицы поли(пропиленгликоля) относительно гидрофобны, а единицы поли(этиленгликоля) относительно гидрофильны. Эти полимеры часто продаются под торговой маркой Poloxamer.

Предпочтительный класс полимеров включает ионизируемые и нейтральные целлюлозные полимеры с по меньшей мере одним заместителем, связанным простой эфирной или сложноэфирной связью, в которых полимер имеет степень замещения по меньшей мере 0,1 для каждого заместителя. По используемой здесь номенклатуре связанные простой эфирной связью заместители перечисляются слитно с

«целлюлозой» или в скобках в качестве групп, присоединенных к целлюлозной основе простой эфирной связью; например, «(этилбензойная кислота)целлюлоза» имеет заместитель - этоксибензойную кислоту на целлюлозной основе. Сходным образом, связанные сложноэфирной связью заместители перечисляются отдельно перед

5 «целлюлозой» как карбоксилат; например, «фталат целлюлозы» имеет одну карбоксильную группу каждой фталатной группы, связанную сложноэфирной связью с полимером, в то время как другая карбоксильная группа фталатной группы остается свободной карбоксильной группой.

10 Надо также отметить, что название полимера, такое как «ацетат-фталат целлюлозы» (CAP), относится к любому из семейства целлюлозных полимеров, которые имеют ацетатные и фталатные группы, присоединенные сложноэфирными связями к значительной части гидроксильных групп целлюлозного полимера. Как правило, степень замещения каждой группы-заместителя может изменяться от 0,1

15 до 2,9 до тех пор, пока соблюдаются другие критерии полимера. «Степень замещения» относится к среднему числу замещенных трех гидроксильных сахаридов структурной единицы цепи целлюлозы. Например, если все гидроксилы целлюлозной цепи замещены фталатом, степень замещения фталатом равна 3.

20 Также в каждое семейство полимеров включены целлюлозные полимеры, имеющие дополнительные заместители, добавленные в сравнительно небольших количествах таким образом, что они по существу не изменяют эффективность полимера.

Амфифильные целлюлозы могут быть получены путем замещения в целлюлозе любых или всех 3-х гидроксильных заместителей, присутствующих в каждой

25 структурной единице по меньшей мере одним относительно гидрофобным заместителем. В сущности, гидрофобным заместителем может быть любой заместитель, который при достаточно высоком уровне или степени замещения может сделать целлюлозный полимер практически нерастворимым в воде. Гидрофильными участками полимера могут быть или относительно незамещенные части, поскольку незамещенные гидроксилы относительно гидрофильны сами по себе, или участки, замещенные гидрофильными заместителями. Примеры гидрофобных заместителей включают связанные простой эфирной связью алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, бутил и т.д.; или связанные сложноэфирной связью алкильные группы, такие как ацетат, пропионат, бутират и т.д.; и связанные простой эфирной и/или

35 сложноэфирной связью арильные группы, такие как фенил, бензоат или фенилат. Гидрофильные группы включают связанные простой эфирной и/или сложноэфирной связью неионизируемые группы, такие как гидроксильные заместители гидроксиэтил, гидроксипропил, и алкильные эфирные группы, такие как этоксиэтокси или метоксиэтокси. Весьма предпочтительными гидрофильными заместителями являются связанные простой эфирной и/или сложноэфирной связью ионизируемые группы, такие как карбоновые кислоты, тиокарбоновые кислоты, замещенные фенокси-группы, амины, фосфаты или сульфаты.

45 Один класс целлюлозных полимеров включает нейтральные полимеры, что означает, что эти полимеры в основном не ионизируемы в водном растворе. Такие полимеры включают неионизируемые заместители, которые могут быть связаны простыми эфирными или сложноэфирными связями. Типичные связанные простой эфирной связью неионизируемые заместители включают алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, бутил и т.д.; гидроксильные группы, такие как гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил и т.д.; и арильные группы, такие как фенил. Типичные связанные сложноэфирной связью неионизируемые группы

50

включают алкильные группы, такие как ацетат, пропионат, бутират и т.д.; и арильные группы, такие как фенилат. Однако, когда включены арильные группы, может потребоваться включение в полимер значительного количества гидрофильных заместителей, чтобы полимер имел хотя бы некоторую растворимость в воде при любом физиологически значимом pH от 1 до 8.

Типичные неионизируемые полимеры, которые могут быть использованы в качестве полимера, включают ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, ацетат гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксиэтилэтилцеллюлозу.

Предпочтительный набор нейтральных целлюлозных полимеров представляет те из них, которые являются амфифильными. Типичные полимеры включают гидроксипропилметилцеллюлозу и ацетат гидроксипропилцеллюлозы, в которых структурные единицы целлюлозы имеют относительно высокие количества метильных или ацетатных заместителей по отношению к незамещенным гидроксилам и гидроксипропильным заместителям, составляя гидрофобные по отношению к другим структурным единицам полимера участки.

Предпочтительный класс целлюлозных полимеров включает полимеры, являющиеся по меньшей мере частично ионизируемыми при физиологически приемлемом рН, и включают по меньшей мере один ионизируемый заместитель, который может быть связанным как простой эфирной связью, так и сложноэфирной. Типичные примеры связанных простой эфирной связью заместителей включают карбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, алкоксибензойные кислоты, такие как этоксибензойная кислота или пропоксибензойная кислота, различные изомеры алкоксифталевой кислоты, такие как этоксифталевая кислота и этоксиизофталевая кислота, различные изомеры алкоксиникотиновой кислоты, такие как этоксиникотиновая кислота, и различные изомеры пиколиновой кислоты, такие как этоксипиколиновая кислота и т.д.; тиокарбоновые кислоты, такие как 5 тиюксусная кислота; замещенные феноксигруппы, такие как гидроксифенокси и т.д.; амины, такие как аминоксисоединения, диэтиламинсоединения, триметиламинсоединения и т.д.; фосфаты, такие как этоксифосфат; и сульфонаты, такие как этоксисульфат. Типичные ионизируемые заместители, связанные сложноэфирной связью, включают карбоновые кислоты, такие как сукцинат, цитрат, фталат, терефталат, изофталат, тримеллитат, и различные изомеры пиридиндикарбоновой кислоты и т.д.; тиокарбоновые кислоты, такие как тиосукцинат; замещенные феноксигруппы, такие как аминсалициловая кислота; амины, такие как природные или синтетические аминокислоты, такие как аланин или фенилаланин; фосфаты, такие как ацетилфосфат; и сульфонаты, такие как ацетилсульфонат. Для того чтобы замещенные ароматическими заместителями полимеры также имели стабильность в воде, желательно, чтобы значительное количество гидрофильных групп, таких как гидроксипропильная или функциональная группа карбоновой кислоты, было прикреплено к полимеру для приведения полимера в растворимое состояние по меньшей мере при значениях рН, при которых ионизируются ионизируемые группы. В некоторых случаях сама ароматическая группа может быть ионизируемой, как фталатный или тримеллитатный заместители.

Типичные целлюлозные полимеры, которые по меньшей мере частично ионизируются при физиологически значимом pH, включают ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-

сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, сукцинат гидроксиэтилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксиэтилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксиэтилметилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-фталат метилцеллюлозы, ацетат-фталат этилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-сукцинат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, пропионат-фталат целлюлозы, бутират-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, ацетат-тримеллитат метилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат этилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, пропионат-тримеллитат целлюлозы, бутират-тримеллитат целлюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, ацетат-пиридиндикарбоксилат целлюлозы, ацетат (салициловая кислота)целлюлозы, ацетат (салициловая кислота)гидроксипропилцеллюлозы, ацетат (этилбензойная кислота)целлюлозы, ацетат (этилбензойная кислота) гидроксипропилцеллюлозы, ацетат (этилфталевая кислота)целлюлозы, ацетат этил(никотиновая кислота)целлюлозы и ацетат этил(пиколиновая кислота)целлюлозы.

Типичные целлюлозные полимеры, которые подходят под определение амфифильных, имеющие гидрофильные и гидрофобные участки, включают полимеры, такие как ацетат-фталат целлюлозы и ацетат-тримеллитат целлюлозы, в которых целлюлозные структурные единицы, имеющие один или более ацетатных заместителей, являются гидрофобными относительно не имеющих ацетатных заместителей или имеющих один или более ионизированных фталатных или тримеллитатных заместителей.

Особенно желательной подгруппой целлюлозных ионизируемых полимеров являются одновременно имеющие и функциональный ароматический заместитель карбоновой кислоты и алкилатный заместитель и, таким образом, являющиеся амфифильными. Типичные полимеры включают ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-фталат метилцеллюлозы, ацетат-фталат этилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, пропионат-фталат целлюлозы, бутират-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, ацетат-тримеллитат метилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат этилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-тримеллитат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, пропионат-тримеллитат целлюлозы, бутират-тримеллитат целлюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы, ацетат-изофталат целлюлозы, ацетат-пиридиндикарбоксилат целлюлозы, ацетат (салициловая кислота)целлюлозы, ацетат гидроксипропил(салициловая кислота)целлюлозы, ацетат(этилбензойная кислота)целлюлозы, ацетат гидроксипропил(этилбензойная кислота)целлюлозы, ацетат этил(фталевая кислота)целлюлозы, ацетат этил(никотиновая кислота)целлюлозы и ацетат этилпиколиновой кислоты.

Другая особенно желательная подгруппа целлюлозных ионизируемых полимеров - это имеющие неароматические карбоксилатные заместители. Типичные полимеры включают ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-

сукцинат гидроксиэтилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксиэтилметилцеллюлозы и ацетат-сукцинат гидроксиэтилцеллюлозы.

Как перечислено выше, для формирования аморфных дисперсий ингибиторов СЕТР может быть использован широкий диапазон полимеров. Одна предпочтительная подгруппа содержит целлюлозные полимеры, которые являются водорастворимыми как в неионизированном, так и в ионизированном состоянии. Определенный подкласс таких полимеров, названный «кишечнорастворимыми» полимерами, включает, например, определенные сорта ацетата-фталата гидроксипропилметилцеллюлозы и ацетата-тримеллитата целлюлозы. Дисперсии, образованные из таких полимеров, как правило, показывают значительные увеличения максимальной концентрации активного вещества в исследованиях растворения по отношению к контролю в виде кристаллического активного вещества. В дополнение, кишечнонерастворимые сорта подобных полимеров, так же как и близкородственных целлюлозных полимеров, также, вероятно, дадут хороший результат в силу сходства по физическим свойствам с классом ингибиторов СЕТР.

Особенно предпочтительная группа целлюлозных полимеров включает ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), ацетат-фталат целлюлозы (CAP), ацетат-тримеллитат целлюлозы (CAT), ацетат-фталат метилцеллюлозы, ацетат-фталат гидроксипропилцеллюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы и ацетат-изофталат целлюлозы. Наиболее предпочтительными полимерами являются ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-фталат целлюлозы и ацетат-тримеллитат целлюлозы.

Когда полимеры, пригодные для использования в композициях по представленному изобретению, смешиваются, смеси таких полимеров могут также быть пригодными. Таким образом, предполагается, что термин «полимер» включает смеси полимеров в дополнение к отдельным видам полимеров.

Аморфные дисперсии ингибиторов СЕТР формулы I и увеличивающего концентрацию полимера могут быть изготовлены в соответствии с любым известным процессом, который приводит к тому, что по меньшей мере большая часть (по меньшей мере 60%, предпочтительно по меньшей мере 80%, более предпочтительно не менее чем 90%) ингибитора СЕТР будет в аморфном состоянии. Сюда включены механические процессы, такие как перемалывание и прессование; процессы плавки, такие как высокотемпературное слияние, экструзия горячего расплава, слияние с использованием раствора, и процессы застывания расплава; и процессы с растворителями, включая процесс осаждения без растворителя, покрытие распылением и сушку распылением. Хотя дисперсии по представленному изобретению могут быть изготовлены любым из этих способов, как правило, предпочтительно, чтобы ингибитор СЕТР в аморфной суспензии был в основном аморфным и в основном гомогенно распределенным в полимере. Относительные количества кристаллического и аморфного ингибитора СЕТР формулы I могут быть определены несколькими аналитическими методами, включая дифференцирующую сканирующую калориметрию (DSC) и порошковую рентгенографию (XRPD).

Предпочтительные процессы изготовления аморфных дисперсий соединений формулы I в увеличивающем концентрацию полимере включают (а) экструзию горячего расплава и (b) сушку распылением. Предпочтительными полимерами для использования в этих процессах являются поливинилпирролидинон, сополимеры поливинилпирролидинона и поливинилацетата (например, Kollidon), HPC, HPMCAS,

НРМС, НРМСР, САР и САТ. Предпочтительными полимерами для применения в прессовании горячего расплава являются поливинилпирролидинон, сополимеры поливинилпирролидинона и поливинилацетата (Kollidon), причем Kollidon VA64 (коповидон) является наиболее предпочтительным полимером. Предпочтительные полимеры для сушки распылением включают НРС, НРМСАС, НРМС, НРМСР, САР и САТ, причем НРМСАС является наиболее предпочтительным полимером. Оба процесса хорошо известны в уровне техники. При сушке распылением полимер, активное вещество и другие необязательные ингредиенты, такие как поверхностно-активные вещества, растворяются в растворителе и затем распыляются через сопло в камеру, где растворитель быстро испаряется для получения мелких частиц, содержащих полимер, активное вещество и необязательные другие ингредиенты. Растворитель - это любой растворитель, в котором растворимы все компоненты композиции и который быстро испаряется в сушилке-распылителе. Растворитель должен быть также пригодным для использования при приготовлении фармацевтических композиций. Примерами растворителей являются ацетон, метанол и этанол. Метанол и ацетон предпочтительны. При экструзии горячего расплава полимер, активное вещество и необязательные поверхностно-активные вещества смешиваются вместе в процессе влажной грануляции или в другом процессе смешивания, после чего смесь полимера, активного вещества и поверхностно-активного вещества подается в камеру экструдера, предпочтительно двухшнекового экструдера, для получения лучшего смешивания, после чего полностью расплавляется и смешивается для получения аморфной дисперсии.

Аморфные дисперсии могут необязательно содержать одно или более поверхностно-активных веществ, включенных в композицию. Поверхностно-активные вещества могут увеличивать скорость растворения, содействуя смачиванию, таким образом увеличивая максимальную концентрацию растворенного активного вещества. Поверхностно-активные вещества могут также облегчать проведение диспергирования. Поверхностно-активные вещества могут также стабилизировать аморфные дисперсии путем ингибирования кристаллизации или осаждения активного вещества посредством взаимодействия с растворенным активным веществом с вовлечением таких механизмов, как комплексообразование, образование соединений включения, образование мицелл и абсорбция на поверхности твердого активного вещества. Применимые поверхностно-активные вещества включают катионные, анионные и неионные поверхностно-активные вещества. Они включают, например, жирные кислоты и алкилсульфонаты; катионные поверхностно-активные вещества, такие как хлорид бензалкония (Hyamine 1622, производитель Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); анионные поверхностно-активные вещества, такие как диоктилсульфосукцинат натрия (Docusate Sodium, производитель Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri), и лаурилсульфат натрия (додецилсульфат натрия); сорбитановые сложные эфиры жирных кислот (серия поверхностно-активных веществ SPAN); витамин Е ТРГС; полиэтиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот (серия поверхностно-активных веществ Tween, производитель ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware); полиэтилен-касторовые масла и гидрированные касторовые масла, такие как Cremophor RH-40 и Cremophor EL; Liposorb P-20, производитель Lipochem Inc., Patterson New Jersey; Capmul POE-0, производитель Abitec Corp., Janesville, Wisconsin, и природные поверхностно-активные вещества, такие как натриевая соль таурохолевой кислоты, 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, лецитин и другие фосфолипиды и моно- и диглицериды.

Композиции, раскрытые здесь, полезны при лечении заболеваний, лечение которых может проводиться ингибиторами СЕТР, включая атеросклероз, болезнь периферических сосудов, дислипидемию, гипербеталипопротеинемию, гипоальфа-липопротеинемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, семейную гиперхолестеринемию, сердечно-сосудистые расстройства, стенокардию, ишемию, сердечную ишемию, удар, инфаркт миокарда, реперфузионные повреждения, ангиопластический рестеноз, гипертензию, сосудистые осложнения диабетов, ожирение и эндотоксемию, причем лечение каждого заболевания проводится введением композиции, раскрытой здесь, нуждающемуся в лечении заболевания пациенту, причем композиция вводится в количестве, являющемся терапевтическим именно для этого заболевания.

Раскрытые здесь композиции могут также применяться для производства лекарственных средств для лечения описанных выше заболеваний.

В случае определенных заболеваний, таких как атеросклероз, болезнь периферических сосудов, сердечно-сосудистые расстройства, ишемия, сердечная ишемия, удар, инфаркт миокарда, реперфузионные повреждения, ангиопластический рестеноз и сосудистые осложнения диабетов, композиции могут быть пригодны для предотвращения заболевания или задержки проявлений заболевания у пациентов, у которых существует риск развития заболевания. Композиции могут также быть полезны при предотвращении или задержке рецидивов определенных заболеваний или неблагоприятных событий, таких как инфаркт миокарда, ишемия, сердечная ишемия и удар.

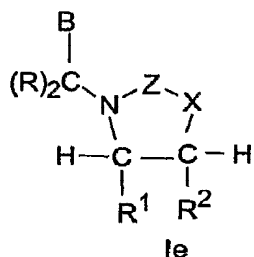
Композиции, включающие соединения, имеющие формулу I-Ij и II, также полезны для понижения уровня LDL-холестерина у пациента, имеющего повышенный уровень LDL-холестерина. Композиции также полезны для повышения уровня HDL-холестерина у пациента, имеющего низкий уровень HDL-холестерина. Композиции могут быть особенно полезны для пациентов одновременным повышением уровня HDL-холестерина и понижением уровня LDL-холестерина, таким образом, повышая соотношение уровней HDL:LDL холестерина. Увеличение соотношения уровней HDL:LDL холестерина, как правило, считается индикатором уменьшенного риска сердечного приступа. Также было обнаружено, что композиции, раскрытые здесь, не увеличивают кровяное давление, как это происходило у некоторых пациентов, принимавших торцетрапиб.

Что касается класса ингибиторов СЕТР, множественные варианты осуществления соединений формулы I описаны ниже:

В предпочтительных подгруппах соединений, имеющих формулу I, X выбран из группы, состоящей из -O-, -NH- и -N(C₁-C₃алкил)-. X может быть также выбран из группы, состоящей из -O-, -NH- и -N(CH₃). В особо предпочтительных подгруппах X является O.

Во многих вариантах осуществления Z является -C(=O)-.

Предпочтительная подгруппа соединений имеет формулу Ie, включая их фармацевтически приемлемые соли.

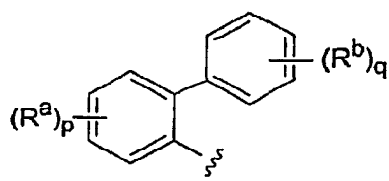


В соединениях в соответствии с формулой Ie, X выбран из группы, состоящей из -O-, -NH-, -N(C₁-C₅алкил)- и -(CH₂)-;

Z выбран из группы, состоящей из -C(=O)-, -S(O)₂- и -C(=N-R⁹)-, где R⁹ выбран из группы, состоящей из H, -CN и C₁-C₅алкила, необязательно замещенного 1-11 галогенами;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из H и -CH₃;

B выбран из группы, состоящей из A¹ и A², где A¹ имел структуру:



R¹ выбран из группы, состоящей из H, -C₁-C₅алкила и -(C(R)₂)_nA², где -C₁-C₅алкил необязательно замещен 1-11 галогенами;

R² выбран из группы, состоящей из H, -C₁-C₅алкила, A¹ и -(C(R)₂)_nA², где -C₁-C₅алкил необязательно замещен 1-11 галогенами;

где один из B и R² является A¹; и один из B, R¹ и R² является A² или -(C(R)₂)_nA²; так что соединение Ie включает одну группу A¹ и одну группу A²;

A² выбран из группы, состоящей из фенила, циклогексила и пиридила, где A² необязательно замещен 1-2 группами-заместителями, независимо выбранными из галогена, -C₁-C₄алкила и -CN, где -C₁-C₄алкил необязательно замещен 1-3 галогенами;

каждый из R^a независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₃алкила и галогена, где -C₁-C₃алкил необязательно замещен 1-3 галогенами;

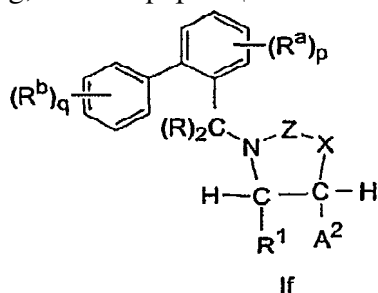
каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из Cl, F, -C₁-C₄алкила и -OC₁-C₄алкила, где -C₁-C₄алкил и -OC₁-C₄алкил необязательно замещены 1-5 F;

n означает 0 или 1;

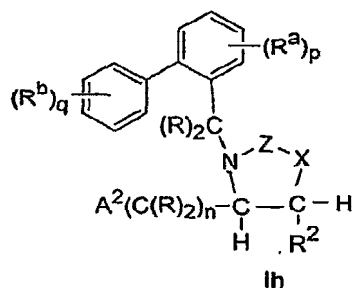
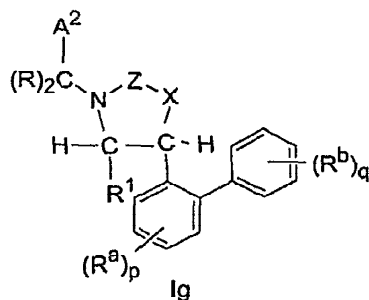
p является целым от 0 до 2;

q является целым от 0 до 3.

Подгруппы соединений, имеющих формулу Ie, включают соединения формул If, Ig, Ih и их фармацевтически приемлемые соли;



и



В соединениях формул If, Ig и Ih каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из H и $-C_1-C_5$ алкила, где C_1-C_5 алкил необязательно замещен 1-11 галогенами. Другие группы такие, как описано ранее.

В подгруппах соединений, описанных выше, A^2 может быть выбран из группы, состоящей из фенила, циклогексила и пиридила, где A^2 необязательно замещен 1-2 группами заместителей, независимо выбранных из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-CN$.

В подгруппах соединений, описанных выше, каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из $-CF_3$ и Cl.

В подгруппах соединений, описанных выше, каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из $-C_1-C_3$ алкила, $-OCH_3$ и F.

В подгруппах соединений, описанных выше, каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H и $-C_1-C_2$ алкила.

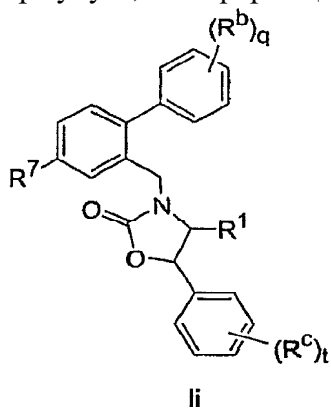
В подгруппах соединений, описанных выше, X выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$ и $-CH_2-$.

В подгруппах соединений, описанных выше, Z выбран из группы, состоящей из $-C(=O)-$, $-S(O)_2-$ и $-C(=N-CN)-$.

В подгруппах соединений, описанных выше, p равен 1.

В подгруппах соединений, описанных выше, q имеет значение 2 или 3.

Подгруппа соединений, описанных ранее, включает соединения, имеющие формулу Ii, и их фармацевтически приемлемые соли:

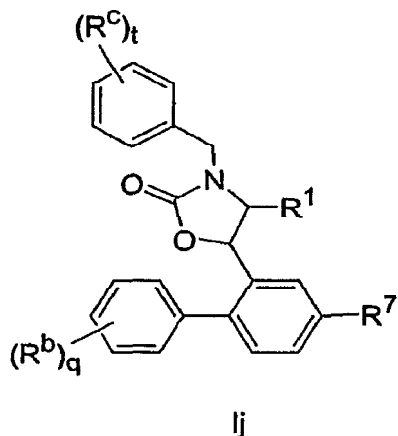


В формуле Ij R^7 выбран из группы, состоящей из Cl и $-CF_3$.

R^c выбран из группы, состоящей из $-CH_3$, $-CF_3$ и $-CN$; и

t является целым от 0 до 2. Другие группы определены ранее.

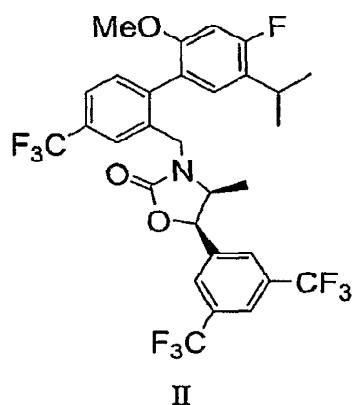
Подгруппа соединений, описанных ранее, включает соединения, имеющие формулу Ij, или их фармацевтически приемлемые соли:



В формуле Ij R^7 выбран из группы, состоящей из Cl и $-CF_3$.

R^c выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CF_3$ и $-CN$; и t является целым числом от 0 до 2. Другие группы определены ранее.

Особенно предпочтительный вариант осуществления данного изобретения направлен на соединение, имеющее формулу II, включая ее фармацевтически приемлемые соли:



Класс соединений, описанных выше, включая соединения, имеющие формулу II, описан в поданных совместно заявках РСТ № WO 2006/014413 и WO 2006/014357.

Синтез этих соединений представлен в заявках, приведенных выше. Синтез соединения II и связанных соединений также приведен ниже.

Определения

Термины, используемые в этой заявке, а особенно в примерах, обычно хорошо известны химикам, которые работают в области исследования процессов и фармакологических исследований. Некоторые из этих терминов определены ниже:

"EDC" означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид.

"DIPEA" означает диизопропилэтиламин.

"Галоген" включает фтор, хлор, бром и иод.

"НОВТ" означает 1-гидроксибензотриазол.

"IPAC" означает изопропилацетат.

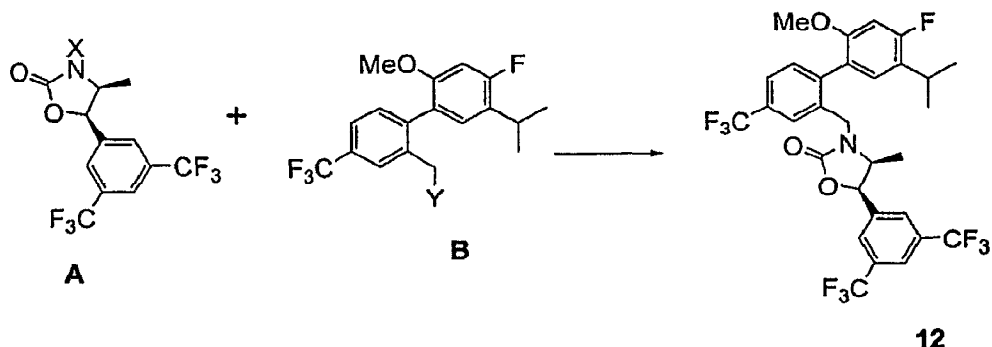
"Me" представляет собой метил.

"NaHMDS" означает гексаметилдисилазид натрия.

"амин Вайнриба" означает N,O- диметилгидроксиамин.

Синтез соединения II и связанных соединений

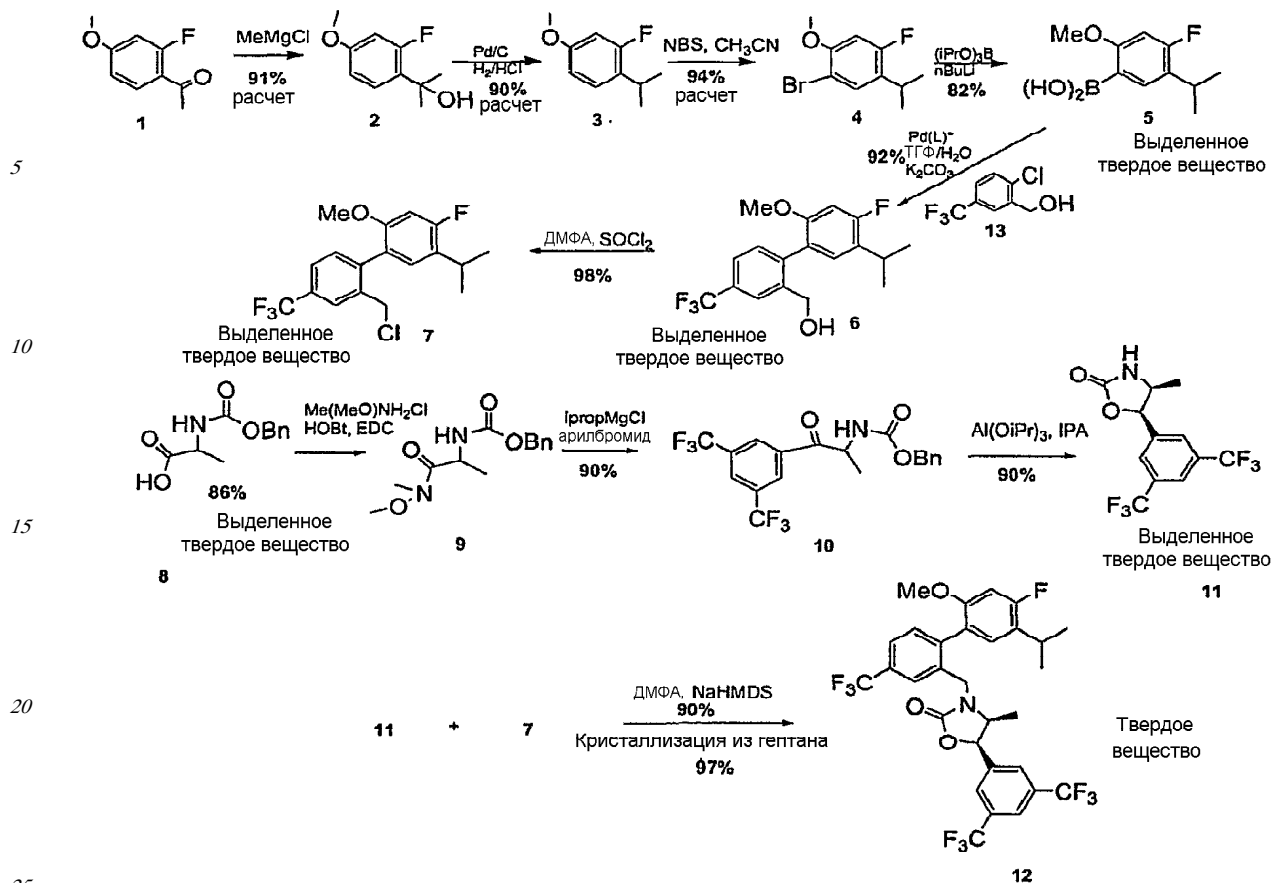
Ингибиторы СЕТР, которые вводятся в композиции в этой заявке, изготавливаются высококонвергентным синтезом, показанным на схеме ниже для соединения, имеющего формулу I, которое обозначено в последующих схемах как соединение 12. Синтез включает получение двух ключевых промежуточных продуктов, А и В. Ключевые промежуточные продукты А и В затем соединяют реакцией алкилирования оксазолидиноновой и бифенилалкильной групп, замещенных Y, для получения конечного продукта 12.



В приведенной выше последовательности в промежуточном продукте А X является H или катионом металла 1 группы (например, Na, K, Li или Cs) на конъюгатной основе амина, что может быть получено реакцией гидрида металла или алкильного соединения металла со свободным амином. Примеры включают в качестве реагента свободный оксазолидинон (X=H) или Na, K, Li или Cs соль депротонированного оксазолидинона, который получается при реакции оксазолидинона с такими реагентами, как амид натрия, NaHMDS или KHMDS. Предпочтительными группами X являются H и Na, наиболее предпочтительной группой для этой конкретной реакции является Na.

Y является уходящей группой (т.е. группой, которая может быть легко замещена). Уходящие группы обычно превращаются в анионы после замещения. Наиболее обычными уходящими группами являются галогены, такие как Cl, Br, I или F. Уходящая группа может также быть депротонированной формой органической кислоты, такой как трифлат или трифторацетат. Наиболее предпочтительными уходящими группами Y являются галогены Br, Cl и I. Полный синтез соединения 12 показан ниже. Синтез того соединения и связанных соединений-ингибиторов СЕТР предложен в совместно поданных заявках РСТ № US/2005/023775 и заявке США № 11/173295.

Схема 1

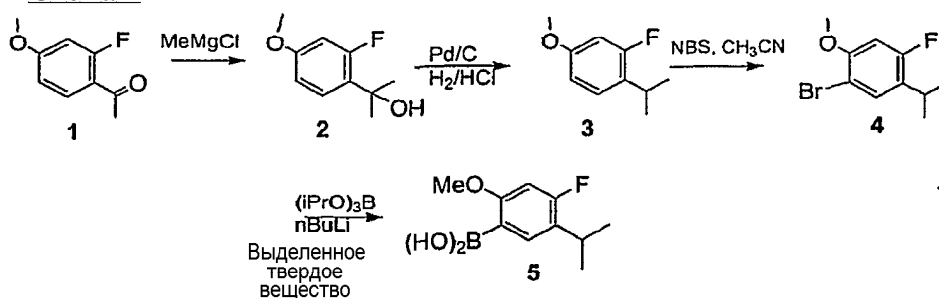


Синтез промежуточного продукта 7

Промежуточный продукт 7 получают в 6 стадий из легко доступных материалов. Процесс синтеза обобщен ниже как 4-стадийный синтез промежуточного продукта бороновой кислоты 5, который выделен в виде твердого вещества. Затем бороновую кислоту вводят еще в две стадии для получения ключевого промежуточного продукта 7, который также выделяют в виде твердого вещества.

Промежуточный продукт бороновой кислоты был синтезирован в 4 стадии, как показано ниже и как обобщено на схеме 2. Выход также показан на схеме 2.

Схема 2



Преобразование 1 в 2:

ТГФ (24 л) добавляли в 100-литровый цилиндрический сосуд при комнатной температуре. К нему добавляли 2,75 кг CeCl_3 . Полученную суспензию выдерживали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Затем под микроскопом изучали образец для подтверждения прохождения желаемого изменения формы. Суспензию охлаждали до 9°C , после чего добавляли MeMgCl . Скорость добавления подбирали для поддержания внутренней температуры ниже 19°C . Смесь охлаждали до -11°C , после чего по каплям добавляли раствор ацетофенона (4,0 кг, растворенные в 10 л ТГФ) при поддержании внутренней температуры ниже 0°C . Реакционную смесь

выдерживали при температуре ниже 0°C в течение часа. Реакцию останавливали 5,7 л 3 н. HCl, введенной по каплям при поддержании внутренней температуры ниже 15°C. Остановленную реакционную смесь затем выдерживали при 5-10°C в течение 1,5 часов и профильтровывали через пробку с Solka Floc.

Гидрирование 2 до 3:

В растворе 2 в ТГФ проводили замену растворителя на этанол (объемом ~18 л), после чего добавляли 1,9 л HCl с последующим введением 190 г 10% Pd/C (50% воды). Смесь помещали под давление водорода 15 фунт/кв.дюйм при 40°C до завершения реакции по данным анализа ВЭЖХ. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Катализатор удаляли фильтрованием с использованием Solka Floc в качестве ускорителя фильтрования. Растворитель полученного анизол для следующей стадии заменяли с этанола на ацетонитрил.

Бромирование 3 до 4:

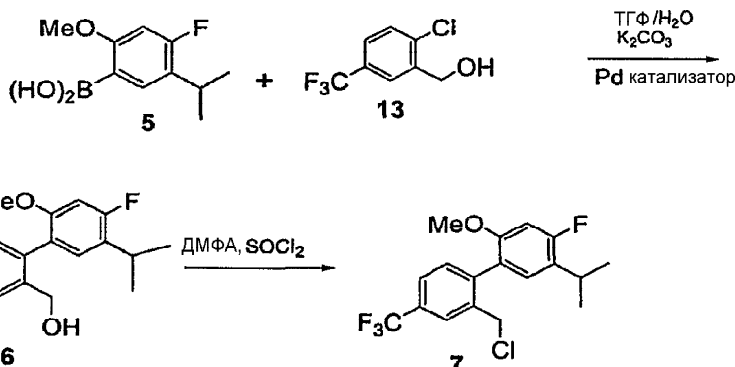
Анизол 3 разводили в ацетонитриле (1,72 л, 4 мл MeCN/ммоль 3). Эту смесь нагревали до 35°C, после чего добавляли одной порцией в твердом виде (1,1 экв., 84 г) NBS. Реакцию поддерживали при 35°C и завершали в течение 2-4 часов. Раствор концентрировали до 400 мл общего объема и разводили 1 л толуола. Затем раствор промывали тиосульфатом натрия и водой для удаления побочного продукта сукцинимид. Затем органическую фазу концентрировали и растворитель заменяли на толуол.

Преобразование арилбромид 4 в бороновую кислоту 5:

75-л стеклянный реакционный сосуд заряжали 1,87 кг бромид арила 4 (7,6 моль), к которому добавляли 6,4 кг 29,1% раствора 4 в толуоле. Этот раствор разводили 5,6 л ТГФ. Сосуд продували азотом, после чего добавляли триизопропилборат (1,35 экв., 2,35 л, 10,3 моль). Смесь охлаждали до <-70°C. Затем в течение 4-х часов медленно добавляли 5,9 л раствора 1,6 М n-BuLi в гексане (9,5 моль) при поддержании температуры <-55°C. Через тридцать минут после завершения добавления n-BuLi реакцию завершали анализом ЖХ. Реакционную смесь нагревали до -35°C и останавливали 3,0 М раствором H₂SO₄ (5,6 л). Водная фаза после остановки реакции должна быть кислой (pH~2). К реакционной смеси добавляли МТВЕ (7,5 л) для разведения органической фазы. Смесь подвергали встряхиванию (15 мин), после чего отделяли водную фазу. Органическую фазу промывали еще 5,6 л 3,0 М раствора H₂SO₄ (15 мин). После нового разделения фаз органическую фазу МТВЕ/толуола дважды экстрагировали 1 М КОН (15,1 л в первый раз, затем 7,6 л). Экстракты КОН объединяли, разводили 2-пропанолом (6,4 л) и охлаждали до 15°C. Затем раствор медленно подкисляли до pH ~2 с применением 3,0 М серной кислоты (~7,6 л) при поддержании температуры 15-20°C. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч, после чего профильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой (2x6 л) и сушили в потоке воздуха в течение 1 дня. Отфильтрованное сухое вещество помещали в печь под вакуум при 50°C на 2-3 дня для разложения диариловых загрязнений и для высушивания не совсем белого кристаллического сухого вещества, которое являлось бороновой кислотой 5.

Бороновую кислоту 5 преобразовывали в биариловый промежуточный продукт 7 в 3 стадии, обобщенных на схеме 3 ниже и описанных в деталях в последующих процедурах.

Схема 3



Стадия 1: Реакция связывания Сузуки бороновой кислоты 5 и хлорида арила 13 для получения 6:

Готовили 3 М раствор K₂CO₃ путем добавления 4,71 кг твердого K₂CO₃ к 10,3 л воды. Для сохранения раствора при 20-25°C применяли охлаждение. Затем к K₂CO₃ добавляли ТГФ (12 л), хлорид арила 13 (2,69 кг) и бороновую кислоту 5 (2,74 кг) с последующим орошением 1 л ТГФ. Для подтверждения соотношения 5/13 как 1,00/1,00 использовали ВЭЖХ. Раствор дегазировали барботированием газообразным азотом в течение 70 мин. Добавляли катализатор, твердый 1,1-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцендихлорид палладия (42 г) с последующим орошением дегазированным ТГФ (1,5 л). Органический слой немедленно стал темно-коричневым. Двухфазную смесь выдерживали при 36-40°C при энергичном перемешивании. После полного превращения по показаниям ВЭЖХ (15-18 часов) смесь охлаждали до комнатной температуры и водную фазу удаляли. К органической фазе добавляли гептан (25,6 л) и воду (25,6 л), после чего фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой (19 л). Органическую фазу обрабатывали при комнатной температуре 680 г Darco KB-V в течение 60 мин и профильтровывали через solka-floc с орошением 10% ТГФ/гептаном (~15 л). Растворитель заменяли на гептан (~35 л) при ~45-50°C до <0,5% по объему остатка ТГФ. Добавляли больше гептана до достижения общего объема ~45-50 л. В случае если не образовывалось затравочное ложе, в раствор вносили затравочные кристаллы из предшествующих запусков. Суспензию медленно охлаждали до комнатной температуры, затем до -15°C. После выдерживания при -15°C в течение 1-2 ч ЖХ супернатанта показывала, что наблюдается потеря ~2 г/л продукта в супернатанте, суспензию профильтровывали и продукт промывали холодным гептаном (~25 л), в результате получено соединение 6.

Стадия 2: Хлорирование 6 до 7:

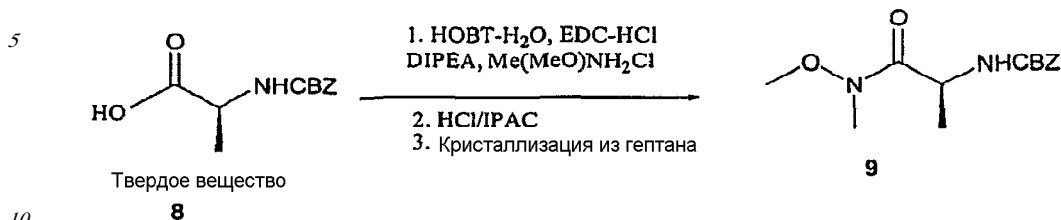
К раствору биарилового соединения 6 (3,4 кг) в DMF (17 л) при поддержании температуры 10°C добавляли тионилхлорид (940 мл), затем смесь подогревали до комнатной температуры. Смесь выдерживали до превращения >99,8% по данным ВЭЖХ. Затем добавляли воду (3,4 л). Добавляли затравочные кристаллы (1% по весу), после чего смесь выдерживали 30 мин перед медленным добавлением еще 5,1 л воды в течение ~1 ч. Твердый осадок отфильтровывали и промывали сначала 20 л 1:1 DMF: воды, а затем 3×20 л воды. Твердый продукт 7 сушили при 20°C, пока не осталось <0,1% воды по весу.

Хиральный синтез (4S,5R)-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-4-метил-1,3-оксазолидин-2-она (11)

Оксазолидиноновый промежуточный продукт 11 получают непосредственно из хирального исходного материала CBZ-L-аланина (8) показанным ниже путем из 3-х стадий. Энантиомер этого соединения (4R,5S)-5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-4-

метил-1,3-оксазолидин-2-он может быть получен по аналогичному пути, начиная с CBZ-D-аланина.

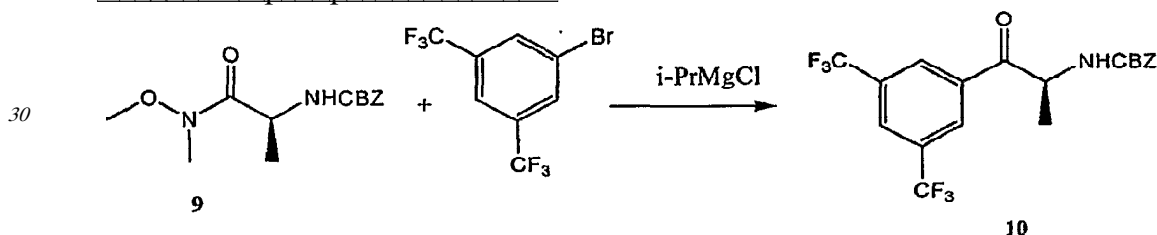
Стадия 1: Преобразование 8 в 9:



10

CBZ-L-аланин (6,5 кг, 28,5 моль), гидрат НОВТ (4,8 кг, 34,8 моль), амин Вайнриба соль HCl (3,4 кг, 36,2 моль) и ТГФ (32 л) заряжали в чистую колбу с атмосферой азота. Смесь охлаждали до 0-10°C, после чего медленно добавляли DIPEA (12,4 л) при температуре ниже 25°C. Затем медленно добавляли EDC-HCl (7 кг, 36,2 моль) при 15 охлаждении до 15-25°C. Суспензию выдерживали в течение ночи при 20-25°C. Затем смесь охлаждали до 0-10°C и медленно добавляли 3 н. HCl (12 л). Затем добавляли 32 л IPAC и проводили разделение фаз. Органическую фазу промывали один раз HCl (13 л) и дважды 8% NaHCO₃ (13 л) (внимание: пенообразование). Затем органическую фазу 20 концентрировали в вакууме до приблизительно 15 л при 50°C. Прозрачный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, что позволило продукту кристаллизоваться. Затем медленно добавляли гептан (~70 л). Суспензию профильтровывали, промывали гептаном (18 л) и сушили при комнатной температуре на filter pot. Получали продукт с >99,9% по результатам измерений хиральной 25 ВЭЖХ.

Стадия 2: Преобразование 9 в 10:



35

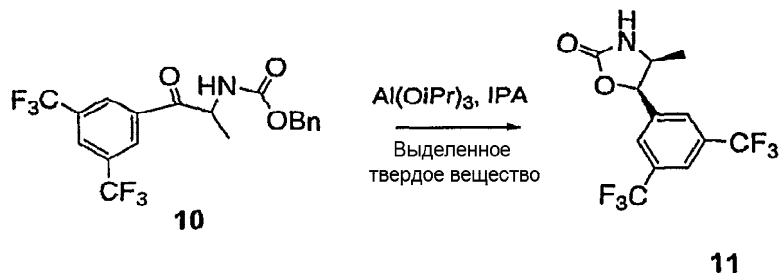
Амин Вайнриба 9 с предыдущей стадии (6 кг, 22,5 моль) и 3,5-бис(трифторметил)бромбензол (4,85 л, 28,1 моль) растворяли в безводном ТГФ (24 л). Раствор подвергали продувке азотом для удаления кислорода. В этой точке содержание воды должно быть <500 ч./млн. Для азеотропного удаления воды при необходимости может быть проведена атмосферная перегонка. Раствор охлаждали 40 до -10°C, после чего в реакцию через отвод медленно добавляли в течение 2 часов раствор iso-PrMgCl в ТГФ (56,4 моль) при поддержании температуры реакции ≤-5°C. Раствору позволяли нагреться до 20°C, после чего его выдерживали в течение ночи при 20°C, пока содержание амида не стало <0,5 по данным LCAP. Затем реакцию 45 охлаждали до -10°C в азотной атмосфере и останавливали медленным добавлением в течение 2-х часов 5 н. HCl (14 л) при поддержании температуры 0-5°C. Добавляли МТВЕ (12 л), после чего двухфазную смесь взбалтывали 5 мин. После нагрева до 20-25°C смесь оставляли в покое на 30 мин, после чего разделяли фазы. Органическую фазу дважды промывали водой (12 л).

50

Органическую фазу переносили под вакуумом через 1-микронный поточный PTFE фильтр в дистилляционную колбу, затем концентрировали до ~12 л под вакуумом (внутренняя температура (<40°C)) до минимального перемешиваемого объема. Затем раствор азеотропно сушили с толуолом и снова приводили к минимальному

перемешиваемому объему. Раствор, содержащий кетон 10, непосредственно использовали на следующей стадии.

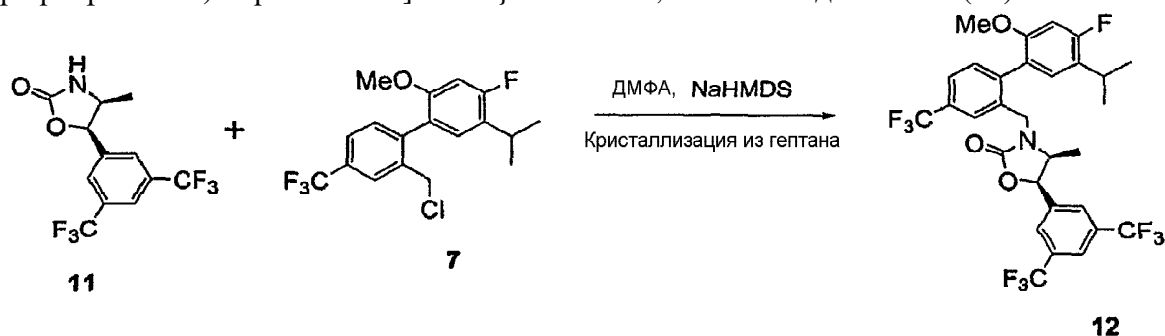
Стадия 3: Восстановление кетона 10 до хирального оксазолидинона 11:



Кетон 10 (6 кг) нагревали до 50°C с 0,3 экв. $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ (790 г) в 12 л IPA и 18 л толуола в течение 15,5 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего медленно при энергичном встряхивании и поддержании температуры <25°C добавляли гранулы твердого KOH (1,35 кг). Через приблизительно 2 часа, когда ВЭЖХ показала кристаллизацию >99,5%, для остановки реакции добавляли 33 л 1 н. раствора HCl при поддержании температуры <25°C. Если образуется лоскутный слой осадка, он должен быть отфильтрован. Лоскутный слой представляет собой рацемический оксазолидинон, и его удаление увеличивает избыток энантиомера. Органическую фазу промывали сначала 36 л 0,5 н. HCl, затем 6 л IPA в сочетании с 45 л воды и, наконец, 6 л IPA в сочетании с 36 л воды. Органическую фазу переносили с помощью поточного фильтра. Растворитель заменяли на гептан (конечный объем ~42 л) при ~40°C, пока не осталось <2% толуола по объему. Выдерживание при комнатной температуре в течение 2 ч дает твердый продукт 11.

Алкилирование оксазолидинона 11 соединением 7

Оксазолидинон 11 алкилируют соединением 7 для получения желаемого продукта, (4S,5R)-5-[3,5-бис(трифторометил)фенил]-3-{[4'-фтор-5'-изопропил-2'-метокси-4-(трифторометил)бифенил-2-ил]метил}-4-метил-1,3-оксазолидин-2-она (12):



Хиральное промежуточное соединение (4S,5R)-5-[3,5-бис(трифторометил)фенил]-4-метил-1,3-оксазолидин-2-он (11), полученное выше, растворяли в DMF (2,8 кг в 32,7 л) и охлаждали до -15°C. Затем в течение 1,5 ч добавляли 2,0 М NaHMDS (3,92 л, 1,05 экв.) с последующим добавлением биарилхлорида 7 (2,8 кг) в DMF. Смесь подогрели до +12°C и выдерживали до завершения полного преобразования. Затем добавляли 5 н. HCl (3,4 л) с последующим добавлением 16 л 10% IPAC/гептана и 34 л воды при поддержании температуры все время между 10°C и 20°C. Фазы разделяли и органическую фазу промывали дважды 14 л смеси 1:1 DMF:вода с последующими промывками 14 л воды. Органическую фазу анализировали в отношении выхода и фильтровали через 2,4 кг силикагеля для удаления избытка оксазолидинона до содержания <0,5%. Силикагель промывали 5% IPAC/гептана. Объединенные органические растворы дистиллировали для удаления IPAC до <1%. Теплый раствор в

гептане затем медленно переносили в гептановый раствор с температурой 20°C, содержащий 10% по весу затравки. Суспензию охлаждали до -20°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали холодным гептаном, после чего сушили, получая конечный продукт 12.

ПРИМЕРЫ

Последующие примеры приведены для более полной демонстрации изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие сферу изобретения, описанную в приложенной формуле изобретения.

Примеры приготовления фармацевтических композиций приведены ниже. Биодоступность определяли *in vivo* введением исследуемых композиций и/или других композиций активного фармацевтического ингредиента (API) макакам-резус (обычно три обезьяны на испытание) в дозе 1 мг/кг по API и последующим измерением количества API в сыворотке крови как функции времени. Были проведены сравнения с другими композициями, содержащими одинаковое количество и одинаковую концентрацию API, такими как твердые композиции с обычными наполнителями или желатиновые капсулы, наполненные жидкостью, содержащие равные части по весу Tween 80 и Cremophor EL и различные количества API. API является любое соединение формулы от I до Ij, наиболее часто - соединение II.

Растворение композиций в воде или искусственной желудочной среде может быть изучено и измерено для определения концентрации и скорости растворения активного ингибитора СЕТР в жидкости с применением композиций в соответствии с данным изобретением или других композиций, включая композиции с обычными наполнителями в качестве контроля для определения улучшения растворимости при использовании композиций в соответствии с данным изобретением.

Пример 1: Высушенная распылением композиция

Композиция 1:

Высушенная распылением композиция содержит соединение II (10-20% масс.); необязательно поверхностно-активное вещество, такое как (1) 2-4% SDS (додецилсульфат натрия), (2) 5% витамин Е TPGS, (3) 2% Tween 80, (4) 2% Span 80, или (5) 2% Cremophor EL или смесь из двух или более этих поверхностно-активных веществ; и уравнивающий фактор HPMCAS-L (приобретенный как AQOAT у Shin Etsu). Компоненты растворяли или суспендировали в ацетоне или метаноле (0,5-18% масс./об. твердого вещества), после чего сушили распылением, как описано ниже.

Композиция 2:

Высушенные распылением композиции содержат соединение II (20% масс./об.); 10% SDS (додецилсульфат натрия), и уравнивающий фактор коповидон (приобретен как Kollidon VA64 у BASF). Компоненты растворяли или суспендировали в метаноле (0,5% масс./об. твердого вещества), после чего сушили распылением, как описано ниже.

Композиция 3:

Высушенные распылением композиции содержат соединение II (10% масс./масс.), 10% SDS (додецилсульфат натрия) и уравнивающий фактор фталат гипромеллозы (приобретен как HPMCP у Shin Etsu). Компоненты растворяли или суспендировали в ацетоне (1% масс./об. твердого вещества), после чего сушили распылением, как описано ниже.

Композиция 4:

Высушенные распылением композиции содержат соединение II (10% масс./масс.); 5-10% витамин Е TPGS; и уравнивающий фактор гипромеллозу (приобретен

как НРМС у Shin Etsu). Компоненты растворили или суспендировали в метаноле (1-10% масс./об. твердого вещества), после чего сушили распылением, как описано ниже.

Приготовление раствора:

5 Соединение II, необязательное поверхностно-активное вещество или вещества и полимер смешивали с ацетоном или метанолом, как описано далее, с образованием раствора (который может быть структурированной суспензией). Полимер растворяли в растворителе перед добавлением других ингредиентов. Полимер медленно
10 растворяли и добавляли к растворителю в течение долгого периода времени при интенсивном встряхивании, например, с использованием мешалки с большим сдвиговым усилием или планшетной магнитной мешалки. После растворения полимера в растворителе (оценивая по внешнему виду; может быть мутным или непрозрачным) его взбалтывали по меньшей мере еще один час. Затем сходным
15 образом растворяли в растворе суспензии полимера поверхностно-активное вещество, активное вещество добавляли последним. Поверхностно-активное вещество и активное вещество растворяли полностью. Полученный раствор/суспензию встряхивали по меньшей мере еще 30 минут перед сушкой распылением.

Процесс сушки распылением 1:

Сушку распылением проводили в сушилке-распылителе Niro SD Micro. Подогретый сухой азот и раствор композиции подавали одновременно в камеру сушки, оснащенную соплом для двух жидкостей (угол 30°), и затем подавали распыленным
25 материалом в сушильную камеру вместе с дополнительным подогретым газом, что приводило к быстрому испарению и формированию частиц. Высушенные частицы уносились рабочим газом в циклон и затем в камеру рукавного фильтра для сбора. Проводили регулирование и наблюдение за тремя скоростями процесса: 1) скорость подачи раствора, 2) скорость потока рабочего азота и 3) скорость потока
30 распыляющего азота. Скорость подачи раствора управлялась внешним перистальтическим насосом и была ~5-20 мл/мин в лабораторном масштабе. Скорости распыляющего и рабочего азота были 2-3 кг/ч для распыляющего азота и 20-30 кг/ч для рабочего азота. Температура рабочего газа на выходе из сушильной камеры была слегка ниже температуры кипения растворителя, хотя было показано, что достаточны
35 температуры в диапазоне от 44 до 70°C, температура входа камеры (и выхода сопла) была подобрана для получения желаемой температуры на выходе. Обычно входная температура устанавливалась на 80-90°C. Остаточные уровни растворителя в продукте обычно были низкими (<1% масс./масс.).

Процесс сушки распылением 2:

Установки процесса были такими же, как и в процессе 1, за исключением того, что сушку распылением проводили в сушилке-распылителе Niro PSD-I с удлиненной камерой, оснащенным соплом для двух жидкостей с отверстием 1 мм. Проводили
45 регулирование и наблюдение за следующими условиями: скоростью подачи раствора композиции (2-7,6 кг/ч), скоростью потока рабочего газа (35-38 мм Н₂О), отношением распыления (отношение скорости потока распыляющего газа к скорости подачи) (0,9-2,8), давлением распыления (0,25-1,5 бар), температурой газа на выходе (43-70°C) и температурой газа на входе (61-134°C).

Обработка после сушки распылением:

50 При малом масштабе обработки сбор материала происходил на двух участках, в циклоне и в камере рукавного фильтра. Обычно средний размер частиц, получающихся при процессе сушки распылением 1, изменялся от 1 до 30 мкм, с

отдельными частицами <1 мкм и >100 мкм, по результатам отбора из сборника циклона. Большая часть частиц в рукавном фильтре имели размер 1 мкм или менее, хотя они и были сильно агломерированы. При условиях процесса сушки
 5 распылением 2 частицы собирали только из циклона, типичный средний размер частицы мог быть значительно большим, обычно изменяясь между 5 и 70 мкм.

Высушенные распылением частицы гранулировали следующим образом. Частицы смешивали в подходящем блендере (V или Bohle) с микрокристаллической целлюлозой, такой как Avicel (наполнитель), лактозой (наполнитель), кроскармелоза натрия
 10 (фактор дезинтеграции) и стеарат магния (смазка). Смешанные порошки затем скатали в гранулы, подвергли дополнительной смазке и поместили в капсулы.

Описанную выше композицию, содержащую 8,8% (масс./масс.) соединения II, 35,2% HPMCAS-LF, 25,75% моногидрата лактозы, 25,75% микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102), 3% кроскармелозы натрия, 0,5% коллоидного диоксида
 15 кремния и 1% стеарата магния, переносили в капсулы (вес содержимого 568 мг), каждая капсула содержала 5 мг соединения II. Фармакокинетические характеристики этой композиции были исследованы на группе из 3 макак-резус с использованием одной дозы 1 мг/кг натошак. Фармакокинетические измерения для соединения II в
 20 крови за период 24 часа были следующими: AUC_{0-24} была равна $1,99 \pm 1,10$ мкМ·ч; C_{max} была равна $0,12 \pm 0,08$ мкМ; и T_{max} было равно $6,7 \pm 2,3$ ч.

Для сравнения, композиция, содержащая соединение II без полимера, была изготовлена и исследована следующим образом. Композиция без полимера содержала 5% соединения II, 5% поверхностно-активного вещества SDS, 1,5% НРС-
 25 EXF, 1% кроскармелозы натрия и 87,5% лактозы и была изготовлена влажным гранулированием и использована в наполненной сухим продуктом капсуле. Фармакокинетические характеристики этой композиции были исследованы путем введения одной дозы 1 мг/кг натошак группе из 3 макак-резус и последующим
 30 измерением количества соединения II в крови обезьян на протяжении периода по меньшей мере 24 часа. Данные по фармакокинетике были следующими: AUC_{0-24} была равна $0,67 \pm 0,032$ мкМ·ч; C_{max} была равна $0,04 \pm 0,03$ мкМ; и T_{max} было равно $18,7 \pm 9,2$. Фармакокинетика для «обычной» композиции не была такой же, как для полимерных композиций, хотя «обычная» композиция, использованная в качестве контроля,
 35 содержала поверхностно-активное вещество.

В общем, композиции HPMCAS с API и необязательным поверхностно-активным веществом включают 4-30% API и 0-12% поверхностно-активного вещества с использованием HPMCAS в качестве баланса.

40 Пример 2: Экструзия горячего расплава

Следующие две композиции изготавливали экструзией горячего расплава. Количества приведены в массовых %. Kollidon VA64 является сополимером поливинилпирролидинона и поливинилацетата, имеющим соотношение сомономеров
 45 приблизительно 1,2:1. Он также известен как коповидон. Он имеет температуру стеклования (T_g) приблизительно 110°C и плавится при приблизительно 140°C. Каждая композиция была приготовлена в количестве 200 г:

(1) Соединение II, 30%, витамин E TPGS, 15%, Kollidon VA64, 55%.

(2) Соединение II, 20%, Tween 80, 1,5%; Span 80, 1,5%; Cremophor EL, 1,5%; Kollidon
 50 VA64, 75,5%.

Композиция 1

При изготовлении композиции 1 сначала изготавливали предварительную смесь, представляющую собой гранулированную смесь ингредиентов, которую затем

подавали в двухшнековый экструдер. Гранулированную смесь готовили путем соединения полимера Kollidon VA64 и соединения II при комнатной температуре в грануляторе Bohle BMG, оснащенный чашей № 4 (2 л), с последующим добавлением расплавленного витамина Е TPGS по каплям в качестве гранулирующей жидкости к

5 встряхиваемой в грануляторе смеси. Витамин Е TPGS разогревали до температуры несколько выше, чем температура плавления приблизительно 40°C, так что он был добавлен в жидком виде. Скорость измельчителя составляла 1000 об/мин, а скорость мешалки составляла 400 об/мин.

10 Предварительную смесь подавали в 16-мм двухшнековый винтовой экструдер для горячего расплава Thermo Prism 16mm L/D 40:1. Шнековая камера экструдера имела 10 температурных зон, пронумерованных от 1 до 10, где зона 1 находилась на входном конце камеры, а зона 10 непосредственно перед головкой. Зона 1 не нагревалась, и в ней не проводилось измерение температуры. Каждая из зон 2-10 имела регулируемую

15 температуру, и температуры во всех зонах могли быть измерены. Температура головки не регулируется, но может быть измерена. Подаваемый материал вводили в зону 2 через приемное отверстие. Шнеки были настроены так, что смешивание происходило в 2-х местах, в зонах 6 и 7 и снова в зонах 8 и 9. Смешивание

20 прекращалось немедленно за вентиляционным отверстием. Гранулированную предварительную смесь подавали в приемное отверстие экструдера со скоростью приблизительно 10 г/мин с помощью дозатора K-Tron. Скорость вращения шнека составляла 100 об/мин.

Профиль установленных в экструдере температур для зон 2-10 был следующим:

25 зоны 2-5, 20°C; зоны 6-10, 130°C. Реальные температуры в этих зонах были: зоны 2-3, 22-23°C, зона 4, 28°C, зона 5, 48°C; зоны 6-9, 130°C; зона 10, 133°C. Сначала в зоне 10 устанавливалась температура 150°C во избежание давления при запуске, после начала экструзии установленная температура была понижена до 130°C. Температура

30 расплавленного полимера, выходящего из головки, была 107-108°C. Не наблюдалось ощутимого роста давления в головке. Экструдат был чистым и казался гомогенным.

Твердый экструдированный полимер перемалывали с использованием Fitz Mill с конфигурацией ножей для переднего удара с экраном 1722-0033 при 7500 об/мин.

Композиция 2

35 Композицию 2 готовили с применением такой же процедуры, как была использована для композиции 1, за исключением того, что каждое из трех поверхностно-активных веществ добавляли в гранулятор по каплям отдельно при продолжающемся перемешивании гранулированной смеси. Span 80 и Tween 80 являются

40 жидкостями при комнатной температуре и, таким образом, не были нагреты перед добавлением к смеси, перемешиваемой в грануляторе.

Экструзию проводили при тех же общих условиях, что и экструзию композиции 1. Единственным изменением было то, что температура в зоне 10 была установлена на 145°C. Температура расплавленного экструдата при выходе из головки была 121-

45 125°C. Давление в головке составляло 1-5 бар. Затем экструдат перемалывали с использованием того же способа, что и для композиции 1.

Пример 3: Композиция таблеток НМЕ

Рецептура трех композиций для изготовления таблеток с содержанием соединения II 12%, 10% и 8% показана в последующей таблице. Последние 3 строки

50 обобщают фармакокинетические данные, полученные при введении натошак единичной дозы композиции в дозировке 1 мг/кг натошак группам из 3 макак-резус и измерении концентрации соединения II в крови в течение периода по меньшей мере 24

часов. Композиции могут изменяться в более широком диапазоне для получения желаемых свойств, как обобщено после таблицы.

5	Компонент	Количество (% от всей композиции)		
	Соединение II	12%	10%	8%
	Коповидон	42%	35%	28%
	Витамин E TPGS	6%	5%	4%
	Микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель)	22,16%	29%	35,7%
	Лактоза (наполнитель)	11,08%	14,5%	17,8%
10	Кроскармелоза натрия (дизинтегратор)	6%	6%	6%
	Стеарат магния (смазка)	0,5%	0,5%	0,5%
	Коллоидный диоксид кремния (усилитель скольжения)	0,25%	0,25%	0,25%
	AUC(0-24 час)	2,29±0,21	1,62±0,27	1,73±0,28
	Cmax (мкМхчас)	0,13±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01
15	Tmax (час)	6,7±1,2	5,3±2,0	4,0±2,0

Типичные границы изменения количества компонентов, которые могут быть использованы, и их функции следующие: API, 0,5-15%; коповидона (полимер НМЕ), 2-60%; витамина E TPGS (поверхностно-активное вещество), 0,25-10%; микрокристаллической целлюлозы (наполнитель), 5-95%; лактозы (наполнитель), 5-95%; кроскармелозы натрия (дизинтегратор), 1-15%; стеарат магния (смазка), 0,1-2%, и коллоидный диоксид кремния (усилитель скольжения), 0-1%. Коллоидный диоксид кремния удивительно увеличивал прочность таблетки на разрыв без влияния на время дезинтеграции. Типичные границы количеств API, коповидона и витамина E TPGS равны 1-35%, 5-90% и 0,5-25% соответственно.

Заменители полимеров и наполнителей, описанных выше, включают следующие полимеры и наполнители, но не ограничены ими. В частности, если использовано торговое название или фабричная марка, то этот же материал, имеющий другое название или фабричную марку, также включается: полимеры НМЕ-Eudragits (сополимеры акрилата-метакрилата), PVP, HPC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, CAS, CAP и CAT; поверхностно-активные вещества - SDS, Cremophor (различные марки), полисорбаты (различные марки), Solutol, Gelucires, Span (различные марки), ПЭГ; наполнители - фосфат кальция, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, маннит; дезинтеграторы - кросповидон, натриевая соль гликолята крахмала, силикат кальция, крахмал; необязательные красители - красный оксид железа, желтый оксид железа, черный оксид железа, оксид титана, FD&C синий № 2 и необязательные покрытия Opadry I, Opadry II, Opadry II HP.

Композиции в таблице выше изготовлены при помощи экструзии горячего расплава согласно следующей процедуре. Соединение II подавали с использованием двухшнекового дозатора для порошков Ktron K20 в зону 1 шнековой камеры через верхнее загрузочное отверстие секции камеры (2 кг/ч). Полимер (Kollidon VA64) подавали с использованием двухшнекового дозатора для порошков Ktron K20 в зону 2 шнековой камеры экструдера через боковой двухшнековый податчик Leistritz через верхнее вентиляционное отверстие секции шнековой камеры (7 кг/ч). Расплавленный витамин E TPGS подавали с использованием шестеренчатого насоса Zenith через подогреваемые линии из нержавеющей стали с использованием измерителя кориолиса для определения скорости потока и оценки давления для обеспечения стабильности подачи жидкости (а также безопасности) наряду с поточным температурным зондом. Жидкость нагнетали в экструдер через стандартное сопло для введения жидкостей Leistritz сверху в 3 зону шнековой камеры с использованием сопла

диаметром 0,5 мм. Жидкость подавали при приблизительно 100°C по 1 кг/ч.

Отдушины (или две отдушины) были расположены в зонах камеры 7, 8 и/или 9. Они проветривались воздухом из окружающей среды для удаления водяного пара.

Остальные секции камеры были закрытыми. Все дозаторы были помещены на датчики нагрузки для постоянного отслеживания изменений веса. Температура камеры была комнатной температурой в зоне 1 и температурой приблизительно 130°C в зонах 3 и 4. Зоны 5-10 нагревались до приблизительно 130°C.

Сделанный на заказ адаптер для головки экструдера был использован для поточной передачи измерений в ближнем ИК-спектре NIR и Raman, таким образом концентрации активного вещества, концентрация TPGS и, необязательно, качество продукта и другие характеристики могли постоянно измеряться на линии. Экструзионная головка с четырьмя отверстиями для тяжей была использована для экструзии материала на охлажденный роликовый блок (изготовленный ThermoElectron.

Охлажденный роликовый блок использовал воду для получения хрупкого пласта экструдата, который был впоследствии разрушен на частицы «дробилкой» (в сущности представлявшей собой ротор с перпендикулярными колышками, которые ударяли по хрупкому листу, который перемещался к ротору).

Конструкция шнека экструдера обычно состояла из полностью пересекающихся подающих вперед элементов в шагом резьбы 1,5D в первых 3-4 зонах с последующей длинной зоной одиночного смешивания, состоящей из 10 направленных вперед смесительных лопастей, расположенных под углом 30 градусов, 10 направленных вперед смесительных лопастей, расположенных под углом 60 градусов, и 25 расположенных под углом 90 градусов смесительных лопастей. После этой зоны смешивания находилась простая транспортирующая секция, состоящая из обычных полностью пересекающихся элементов с шагом резьбы 1D.

Частицы, полученные выше с помощью дробилки, перед дальнейшей обработкой/таблетированием перемалывали с применением мельницы Fitz. Перемолотый экструдат смешивали в подходящем блендере (V или Tote) с микрокристаллической целлюлозой (например, Avicel) (наполнитель), лактозой (наполнитель), кроскармелозой натрия (дезинтегратор) и коллоидным диоксидом кремния (усилитель скольжения). Коллоидный диоксид кремния может быть просеян сам по себе или просеян совместно с наполнителями перед смешиванием.

Смесь была смазана стеаратом магния. Смазанная смесь была спрессована в таблетки. Спрессованные таблетки могли быть необязательно покрыты.

Пример 4

Композиция 100 мг таблетки с использованием высушенного распылением HPMCAS, как описано в примере 1, показана ниже.

Мг на единицу (таблетку)	Ингредиент	Процент масс.
100,0	Соединение II	15,0
400,0	HPMCAS	60,0
115,0	Моногидрат лактозы	17,3
40,0	Кроскармелоза натрия	6,0
5,0	Диоксид кремния, коллоидный	0,75
6,7	Стеарат магния	1,0
666,7 мг на единицу (таблетку)		100,0

Композиция 150 мг таблетки с использованием высушенного распылением HPMCAS, как описано в примере 1, показана ниже.

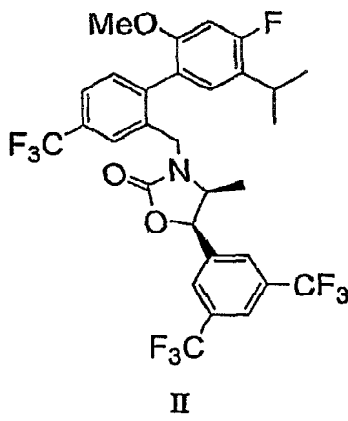
Мг на единицу (таблетку)	Ингредиент	Процент масс.
--------------------------	------------	---------------

150,0 600,0	Соединение II HPMCAS	15,0 60,0
172,5 60,0 7,5 10,0	Моногидрат лактозы Кроскармеллоза натрия Диоксид кремния, коллоидный Стеарат магния	17,3 6,0 0,75 1,0
	1000 мг на единицу (таблетку)	100,0

Формула изобретения

1. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция для ингибирования СЕТР, содержащая

(а) ингибирующее СЕТР соединение, имеющее формулу II, или его фармацевтически приемлемую соль:



(b) увеличивающий концентрацию полимер; и

(с) необязательно одно или более поверхностно-активных веществ.

2. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.1, где указанный увеличивающий концентрацию полимер выбран из группы, состоящей из ионизируемых целлюлозных полимеров, неионизируемых целлюлозных полимеров и виниловых полимеров и сополимеров, имеющих заместители, выбранные из группы, состоящей из гидроксидов, алкилов, алкокси и циклического амида.

3. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.2, где указанный увеличивающий концентрацию полимер выбран из группы, состоящей из ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), ацетата-фталата целлюлозы (CAP), ацетата-тримеллитата целлюлозы (CAT), ацетата-фталата метилцеллюлозы, ацетата-фталата гидроксипропилцеллюлозы, ацетата-терефталата целлюлозы, ацетата-изофталата целлюлозы, поливинилпирролидинона и сополимеров поливинилпирролидинона/поливинилацетата.

4. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.3, где указанный увеличивающий концентрацию полимер выбран из группы, состоящей из ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), ацетата-фталата целлюлозы (CAP) и ацетата-тримеллитата целлюлозы (CAT).

5. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.4, где указанный увеличивающий концентрацию полимер является ацетатом-сукцинатом гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).

6. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.2, где указанный увеличивающий концентрацию полимер выбран из группы, состоящей из виниловых

полимеров и сополимеров, имеющих заместители, выбранные из группы, состоящей из гидроксидов, алкилов, алкокси и циклического амида.

7. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.6, где указанный увеличивающий концентрацию полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидинона и сополимеров поливинилпирролидинона и поливинилацетата.

8. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.7, где указанный увеличивающий концентрацию полимер является сополимером поливинилпирролидинона и поливинилацетата.

9. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.2, где указанная композиция необязательно содержит одно или более поверхностно-активных веществ, выбранных из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ и неионных поверхностно-активных веществ.

10. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.3, где указанная композиция необязательно включает одно или более поверхностно-активных веществ, выбранных из додецилсульфата натрия и одного или более неионогенных поверхностно-активных веществ, выбранных из (а) сорбитановых сложных эфиров жирных кислот, (b) полиэтиленсорбитановых сложных эфиров жирных кислот (с) полиоксиэтилен-касторовых масел, (d) гидрированных полиоксиэтилен-касторовых масел, (e) витамина Е TPGS, и их смесей.

11. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.6, где указанная композиция необязательно содержит одно или более поверхностно-активных веществ, выбранных из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ и неионных поверхностно-активных веществ.

12. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.7, где указанная композиция необязательно включает одно или более поверхностно-активных веществ, выбранных из додецилсульфата натрия и одного или более неионогенных поверхностно-активных веществ, выбранных из (а) сорбитановых сложных эфиров жирных кислот, (b) полиэтиленсорбитановых сложных эфиров жирных кислот, (с) полиоксиэтилен-касторовых масел, (d) гидрированных полиоксиэтилен-касторовых масел, (e) витамина Е TPGS, и их смесей.

13. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.12, где указанное поверхностно-активное вещество является витамином Е TPGS и указанный увеличивающий концентрацию полимер является коповидоном.

14. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.1, где концентрация ингибитора СЕТР в воде при помещении композиции в водную среду увеличивается по сравнению с контрольной композицией, содержащей эквивалентное количество ингибитора СЕТР без полимера.

15. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.14, где концентрация ингибитора СЕТР в воде при помещении композиции в водную среду увеличивается по меньшей мере на 25% по сравнению с контрольной композицией, содержащей эквивалентное количество ингибитора СЕТР без полимера.

16. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.2, где указанная композиция получена способом, выбранным из (1) сушки распылением раствора, содержащего соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, увеличивающий концентрацию полимер, необязательно одно или более поверхностно-активных веществ, и один или более растворителей; и (2) экструзии горячего расплава смеси, содержащей соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль,

увеличивающий концентрацию полимер и необязательно одно или более поверхностно-активных веществ.

17. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.4, где указанная композиция получена путем сушки распылением раствора, содержащего соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, увеличивающий концентрацию полимер, необязательно одно или более поверхностно-активных веществ, и один или более растворителей.

18. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.11, где указанная композиция получена экструзией горячего расплава смеси, содержащей соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, увеличивающий концентрацию полимер и необязательно одно или более поверхностно-активных веществ.

19. Перорально биодоступная фармацевтическая композиция по п.13, где указанная композиция получена экструзией горячего расплава смеси, содержащей соединение формулы II, коповидон и витамин E TPGS.

20. Применение перорально биодоступной фармацевтической композиции по п.1 для производства лекарственного средства, повышающего уровень HDL-холестерина у пациента.