

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015115634, 27.09.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

28.09.2012 US 61/707,465;

14.03.2013 US 61/782,882;

06.06.2013 US 61/831,811

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2016 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.04.2015

(86) Заявка РСТ:

IB 2013/003026 (27.09.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2014/068402 (08.05.2014)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО

"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

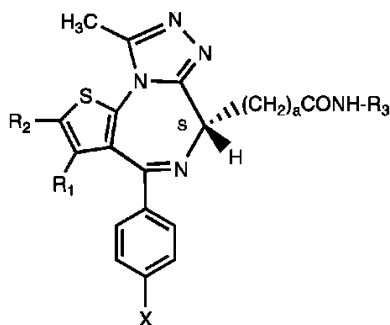
**ОНКОЭТИКС ГМБХ (СН)**

(72) Автор(ы):

**ГАУЧИ Джефф (US),****МИНИКИС Райан (US)**(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ СОЕДИНЕНИЯ  
ТИЕНОТРИАЗОЛОДИАЗЕПИНА**

(57) Формула изобретения

1. Твердая дисперсия, содержащая аморфное соединение тиенотриазолодiazепина формулы (1)



где X представляет собой галоген, R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, а представляет собой целое число 1-4, R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, фенил, необязательно содержащий заместитель(-и), или гетероарил, необязательно содержащий заместитель(-и), его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, и фармацевтически приемлемый полимер.

2. Твердая дисперсия по п. 1, где формула (1) выбрана из группы, состоящей из: (i) (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло-[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил]-N-(4-гидроксифенил)ацетамида или его дигидрата, (ii) метил-(S)-{4-(3'-цианобифенил-4-ил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил}ацетата, (iii) метил-(S)-{2,3,9-триметил-4-(4-фениламинофенил)-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил}ацетата и (iv) метил-(S)-{2,3,9-триметил-4-[4-(3-фенилпропиониламино)фенил]-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил}ацетата.

3. Твердая дисперсия по пп. 1 и 2, где формула (1) представляет собой (S)-2-[4-(4-хлорфенил)-2,3,9-триметил-6Н-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил]-N-(4-гидроксифенил)ацетамид дигидрат.

4. Твердая дисперсия по любому из пп. 1 и 2, где фармацевтически приемлемый полимер представляет собой ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

5. Твердая дисперсия по п. 4, где массовое отношение соединения тиенотриазолодiazепина к ацетосукцинату гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) в твердой дисперсии составляет от 1:3 до 1:1.

6. Твердая дисперсия по любому из пп. 1 и 2, где фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PVP.

7. Твердая дисперсия по п. 6, где массовое отношение соединения тиенотриазолодiazепина к PVP в твердой дисперсии составляет от 1:3 до 1:1.

8. Твердая дисперсия по любому из пп. 1 и 2, где твердую дисперсию получают сушкой распылением.

9. Твердая дисперсия по п. 5, где твердая дисперсия характеризуется одной точкой перегиба температуры стеклования ( $T_g$ ) в диапазоне приблизительно от 130°C приблизительно до 140°C.

10. Твердая дисперсия по п. 9, где твердую дисперсию подвергают воздействию относительной влажности 75% при 40°C в течение по меньшей мере одного месяца.

11. Твердая дисперсия по п. 10, где концентрация соединения тиенотриазолодiazепина после воздействия относительной влажности 75% при 40°C в течение по меньшей мере одного месяца составляет по меньшей мере 90% концентрации аморфного соединения тиенотриазолодiazепина до воздействия.

12. Твердая дисперсия по п. 7, где твердая дисперсия характеризуется одной точкой перегиба температуры стеклования ( $T_g$ ) в диапазоне приблизительно от 175°C приблизительно до 185°C.

13. Твердая дисперсия по п. 12, где твердую дисперсию подвергают воздействию относительной влажности 75% при 40°C в течение по меньшей мере одного месяца.

14. Твердая дисперсия по п. 13, где концентрация соединения тиенотриазолодiazепина после воздействия относительной влажности 75% при 40°C в течение по меньшей мере одного месяца составляет по меньшей мере 90% концентрации аморфного соединения тиенотриазолодiazепина до воздействия.

15. Твердая дисперсия по любому из пп. 1 и 2, где твердая дисперсия характеризуется порошковой рентгеновской

дифрактограммой, по существу не содержащей дифракционных линий, связанных с кристаллическим соединением тиенотриазолодiazепина формулы (1).

16. Твердая дисперсия по п. 15, твердая дисперсия обеспечивает значение площади под кривой (AUC), которое является по меньшей мере в 0,5 раза больше, чем соответствующее значение AUC, обеспечиваемое контрольной композицией, вводимой внутривенно, где контрольная композиция содержит эквивалентное количество кристаллического соединения тиенотриазолодiazепина формулы (1).

17. Твердая дисперсия по п. 15, где твердая дисперсия обеспечивает концентрацию аморфного соединения тиенотриазолодiazефина в водной тестируемой среде *in vitro* при pH в диапазоне от 5,0 до 7,0 по меньшей мере в 5 раз больше, чем концентрация кристаллического соединения тиенотриазолодiazефина формулы (1) без полимеров контрольной тестируемой среды *in vitro* при pH тестируемой среды в диапазоне от 5,0 до 7,0.

18. Твердая дисперсия по п. 15, где концентрация аморфного соединения тиенотриазолодiazефина из твердой дисперсии в водной тестируемой среде *in vitro* с pH от 1,0 до 2,0 является по меньшей мере на 50% больше, чем концентрация кристаллического соединения тиенотриазолодiazефина формулы (1) без полимера в тестируемой среде *in vitro* с pH от 5,0 до 7,0.

19. Твердая дисперсия по п. 5, где концентрация аморфного соединения тиенотриазолодiazефина является по меньшей мере на 50% больше по сравнению с концентрацией соединения тиенотриазолодiazефина формулы (1) из твердой дисперсии соединения тиенотриазолодiazефина формулы (1), и фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из: фталата гипромеллозы и сополимера этилакрилата-метилметакрилата-триметиламмониетилметакрилатхлорида, где каждую твердую дисперсию помещают в водную тестируемую среду *in vitro* с pH от 1,0 до 2,0.

20. Твердая дисперсия по п. 7, где концентрация аморфного соединения тиенотриазолодiazефина формулы (1) является по меньшей мере на 50% больше по сравнению с концентрация

соединения тиенотриазолодiazефина формулы (1) из твердой дисперсии соединения тиенотриазолодiazефина формулы (1), и фармацевтически приемлемый полимер выбран из группы, состоящей из: фталата гипромеллозы и Eudragit, где каждую твердую дисперсию помещают в водную тестируемую среду *in vitro* с pH от 1,0 до 2,0.

21. Фармацевтический состав, содержащий твердую дисперсию по любому из пп. 1-20 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из: моногидрата лактозы, микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния и их сочетаний, где объемная плотность указанного фармацевтического состава находится в диапазоне от 0,55 г/см<sup>3</sup> до 0,60 г/см<sup>3</sup>.

22. Фармацевтическая капсула, содержащая твердую дисперсию по любому из пп. 1-20.

23. Фармацевтическая таблетка, содержащая твердую дисперсию по любому из пп. 1-20.

24. Фармацевтический состав, содержащий 10-15% масс. твердой дисперсии по любому из пп. 1-20, 45-50% масс. моногидрата лактозы, 35-40% масс. микрокристаллической целлюлозы, 4-6% масс. кроскармеллозы натрия, 0,8-1,5% масс. коллоидного диоксида кремния и 0,8-1,5% масс. стеарата магния.