

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036155**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.06

(21) Номер заявки
201890836

(22) Дата подачи заявки
2016.10.14

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) **ИНЪЕКЦИОННЫЕ СОСТАВЫ НЕЙРОСТЕРОИДА, СОДЕРЖАЩИЕ НАНОЧАСТИЦЫ**(31) **62/242,601**(32) **2015.10.16**(33) **US**(43) **2018.10.31**(86) **PCT/US2016/057120**(87) **WO 2017/066626 2017.04.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МАРИНУС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Чжан Минбао, Гловаки Рэймонд С.,
Сзекан Дэвид (US)**

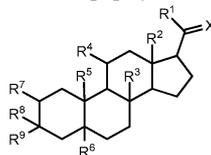
(74) Представитель:
**Угрюмов В.М., Христофоров А.А.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю. (RU)**

(56) **WO-A2-2008/066899****WO-A2-2007062266****WO-A1-2013063279****WO-A2-2013112605**

WONG J. ET AL.: "Suspensions for intravenous (IV) injection: A review of development, preclinical and clinical aspects", **ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS**, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 60, no. 8, 22 May 2008 (2008-05-22), pages 939-954, XP022624681, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2007.11.008 [retrieved on 2008-02-07] the whole document

MOYNE P. ET AL.: "Sterilization of injectable drugs solutions by irradiation", **RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY**, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 63, no. 3-6, 1 March 2002 (2002-03-01), pages 703-704, XP027403323, ISSN: 0969-806X [retrieved on 2002-03-01] the whole document

(57) Согласно настоящему раскрытию предусмотрен инъекционный состав наночастиц нейростероида, содержащий наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 2000 нм, причем наночастицы содержат нейростероид согласно формуле I



(формула I)

где переменные R¹-R⁹ и X определены в настоящем документе, и по меньшей мере один поверхностный стабилизатор. Поверхностный стабилизатор может представлять собой полимерный поверхностный стабилизатор, такой как гидроксипропилкрахмал, декстран или повидон. Инъекционный состав наночастиц нейростероида может представлять собой внутривенный состав. Согласно настоящему раскрытию также предусмотрен лиофилизированный порошок инъекционного состава наночастиц нейростероида, который можно разводить в водном растворе перед введением. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены инъекционные составы наночастиц нейростероида и сухие порошки таких составов, которые были стерилизованы с помощью облучения электронным пучком. Согласно настоящему раскрытию предусмотрен способ лечения пациента, характеризующегося наличием припадочного расстройства, инсульта или травматического повреждения головного мозга, предусматривающий введение эффективного количества инъекционного состава наночастиц нейростероида. Согласно настоящему раскрытию также предусмотрены комбинированные способы, при которых инъекционный состав наночастиц нейростероида представляет собой первое активное средство, которое вводят в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным средством.

B1**036155****036155 B1**

Ссылка на родственную заявку

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным номером 62/242601, поданной 16 октября 2015 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Прегнановые нейростероиды представляют собой класс соединений, применимых в качестве анестезирующих средств, седативных средств, снотворных средств, противотревожных средств и противосудорожных средств. Указанные соединения характеризуются очень низкой растворимостью в воде, которая ограничивает варианты их составов. Инъекционные составы прегнановых нейростероидов являются особенно желательными, поскольку указанные соединения используют для клинических показаний, для которых исключено пероральное введение, таких как наркоз, и в частности для лечения активных эпилептических приступов.

Эпилептический статус (SE) представляет собой серьезное припадочное расстройство, при котором пациент с эпилепсией испытывает эпилептический приступ, продолжающийся более пяти минут, или больше одного эпилептического приступа за пятиминутный период без восстановления между эпилептическими приступами. В определенных случаях судорожные приступы могут продолжаться дни или даже недели. Эпилептический статус лечат в отделении интенсивной терапии с помощью общепринятых противосудорожных средств. Такие модуляторы рецептора GABA_A (гамма-аминомасляная кислота) как бензодиазепины (BZ) представляют собой терапию первой линии. Пациентов, которые не отвечают на BZ отдельно, как правило, лечат с помощью анестезирующих средств или барбитуратов в комбинации с BZ. Приблизительно 23-43% пациентов с эпилептическим статусом, которых подвергают лечению с помощью бензодиазепина и по меньшей мере одного дополнительного противоэпилептического лекарственного средства, не отвечают на лечение и считаются рефрактерными (Rossetti, A.O. and Lowenstein, D.H., *Lancet Neurol.* (2011) 10(10): 922-930.) В настоящее время отсутствует подходящие варианты лечения для указанных пациентов. Показатель смертности для пациентов с рефрактерным эпилептическим статусом (RSE) является высоким, и большинство пациентов с RSE не возвращаются к своему клиническому состоянию до RSE. Приблизительно 15% пациентов, поступивших в больницу с SE, находятся в подгруппе пациентов с RSE, который называют сверхрефрактерным SE (SRSE), при котором пациенты характеризуются наличием продолжающихся или повторяющихся эпилептических приступов через 24 ч или больше после начала терапии с помощью анестезирующих средств. SRSE ассоциирован с высокими показателями смертности и заболеваемости (Shorvon, S., and Ferlisi, M., *Brain*, (2011) 134(10): 2802-2818).

Другое серьезное припадочное расстройство представляет собой вызванную мутацией в гене PCDH19 детскую эпилепсию, ограниченную женским полом, которая поражает приблизительно 15000-30000 женщин в США. Указанное генетическое нарушение ассоциировано с эпилептическими приступами, начинающимися в ранние годы жизни, преимущественно очаговыми кластерными эпилептическими приступами, которые могут продолжаться в течение недель. Мутация гена PCDH19 была ассоциирована с высокими содержаниями аллопрегнанолона. В настоящее время отсутствует одобренные виды терапии для вызванной мутацией в гене PCDH19 детской эпилепсии, ограниченной женским полом.

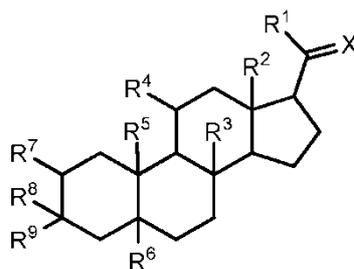
Таким образом, существует потребность в дополнительных видах лечения припадочных расстройств, таких как эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, сверхрефрактерный эпилептический статус и вызванная мутацией в гене PCDH19 детская эпилепсия, ограниченная женским полом. Настоящее раскрытие удовлетворяет указанную потребность, предусматривая инъекционные составы прегнановых нейростероидов, и обеспечивает дополнительные преимущества, которые описаны в настоящем документе.

Сущность изобретения

Согласно настоящему раскрытию предусмотрен инъекционный состав наночастиц прегнанового нейростероида, содержащий наночастицы, характеризующиеся D50 (средневзвешенный по объему медианный диаметр), составляющим меньше чем 2000 нм, и при этом наночастицы содержат прегнановый нейростероид, по меньшей мере один поверхностный стабилизатор, например полимерный поверхностный стабилизатор, такой как гидроксипропилкрахмал, декстран или повидон, и согласно некоторым вариантам осуществления дополнительный поверхностный стабилизатор, такой как поверхностно-активное вещество. Согласно варианту осуществления состава предусмотрены наночастицы в водной суспензии. Согласно настоящему раскрытию также предусмотрен лиофилизированный порошок состава наночастиц прегнанового нейростероида, который можно развести в воде для инъекций.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрен состав нейростероида, содержащий наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 2000 нм, причем наночастицы содержат ~

а) нейростероид согласно формуле I



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой O, S или NR¹⁰;

R¹ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

R⁴ представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

R², R³, R⁵, R⁶ и R⁷ каждый независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

R⁸ представляет собой водород или алкил, и R⁹ представляет собой гидроксил; или

R⁸ и R⁹ объединены с образованием оксогруппы;

R¹⁰ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, где каждый алкил представляет собой C₁-C₁₀алкил, C₃-C₆циклоалкил, (C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкил и необязательно содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой одна или более металльных групп замещены независимо выбранным -O-, -S-, -N(R¹⁰)-, -S(=O)- или -S(=O)₂-, где R¹⁰ представляет собой водород, алкил или алкил, в котором одна или более метиленовых групп замещены -O-, -S-, -NH или -N-алкилом; и

b) по меньшей мере один поверхностный стабилизатор.

Настоящее раскрытие также включает в себя варианты осуществления представленного выше инъекционного состава наночастиц нейростероида, в котором наночастицы характеризуются D50, составляющим меньше чем 500, которые содержат поверхностно-активное вещество в качестве дополнительного поверхностного стабилизатора. Настоящее раскрытие также включает в себя нейростероидные наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 500 нм, причем наночастицы содержат следующее:

a) соединение или соль согласно формуле I;

b) полимерный поверхностный стабилизатор;

c) по меньшей мере один дополнительный поверхностный стабилизатор, где дополнительный поверхностный стабилизатор представляет собой поверхностно-активное вещество.

Согласно определенным вариантам осуществления нейростероид представляет собой ганаксолон (GNX) или аллопрегнанолон (ALLO). Согласно определенным вариантам осуществления нейростероид представляет собой ганаксолон.

Согласно настоящему раскрытию также предусмотрен способ лечения пациента, характеризующегося наличием припадочного расстройства, инсульта или травматического повреждения головного мозга, предусматривающий введение эффективного количества инъекционного состава наночастиц нейростероида, содержащего нейростероид согласно формуле I (например, ганаксолон или аллопрегнанолон), любой из гидроксиэтилкрахмала, декстрана или повидона и поверхностно-активное вещество в форме наночастиц; воду.

Настоящее раскрытие включает в себя способы лечения, при которых нейростероид представляет собой единственное активное средство, и способы, при которых нейростероид из состава наночастиц нейростероида представляет собой первое активное средство, и его вводят в комбинации с дополнительным активным средством.

Настоящее раскрытие включает в себя способы лечения, которые предусматривают введение схем для состава наночастиц нейростероида, в котором нейростероид представляет собой единственное активное средство или при которых способ предусматривает лечение с помощью по меньшей мере одного дополнительного активного средства.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Значения D50 наносuspензии ганаксолонa, стабилизированной с помощью гидроксиэтилкрахмала и дезоксихолата натрия, подвергнутой мониторингу в течение 17-дневного периода. Наносuspензия содержала ганаксолон (20%), гидроксиэтилкрахмал (6%), дезоксихолат натрия (1,2%) и симетикон (0,06%). Размер частиц, по существу, не изменялся в течение периода мониторинга.

Фиг. 2. Значения D50 ганаксолонa наносuspензии, стабилизированной с помощью поллоксамер 188 и

дезоксихолата натрия, подвергнутой мониторингу в течение 6-дневного периода. Наносuspензия содержала ганаксолон (10%), полоксамер 188 (12,5%), декстран (молекулярная масса 40000) (5%), дезоксихолат натрия (0,25%).

Фиг. 3. Средняя концентрация ганаксолонa в плазме (нг/мл) в течение 2 ч для содержащего гидроксиэтилкрахмал состава ганаксолонa и положительного контроля - содержащего каптисол состава ганаксолонa у крыс после однократной внутривенной инъекции, для доз, составляющих (А) 9 мг/кг, (В) 12 мг/кг и (С) 15 мг/кг.

Фиг. 4. Средняя концентрация ганаксолонa в головном мозге (нг/мл) в течение 2 ч для содержащего гидроксиэтилкрахмал состава ганаксолонa и положительного контроля - содержащего каптисол состава ганаксолонa у крыс после однократной внутривенной инъекции для доз, составляющих (А) 9 мг/кг, (В) 12 мг/кг и (С) 15 мг/кг.

Фиг. 5. (А) Содержание ганаксолонa в головном мозге и плазме у крыс, получающих внутривенный ганаксолон в виде раствора каптисола или наносuspензии. (В) Содержание аллопрегнанолонa в головном мозге у крыс. Эксперимент, проведенный как для ганаксолонa.

Фиг. 6. Кривые распределения по размеру частиц для частиц, содержащих (А) ганаксолон и гидроксиэтилкрахмал (D50=106 нм), (В) ганаксолон и декстран 70 (D50=111 нм), (С) ганаксолон и повидон (D50=109 нм) и (D) аллопрегнанолон и гидроксиэтилкрахмал (D50=96 нм).

Фиг. 7. Показатели оценки поведения в течение 4 ч для содержащего гидроксиэтилкрахмал состава ганаксолонa и положительного контроля - содержащего каптисол состава ганаксолонa у крыс после однократной внутривенной инъекции для доз, составляющих (А) 9 мг/кг, (В) 12 мг/кг и (С) 15 мг/кг.

Подробное описание изобретения

Определения

Подразумевается, что перечисление диапазонов значений служит исключительно в качестве сокращенного способа обращения индивидуально к каждому отдельному значению, попадающему в диапазон, если иное не указано в настоящем документе, и каждое отдельное значение включено в настоящее описание изобретения, как если бы оно было отдельно представлено в настоящем документе. Конечные точки всех диапазонов включены в диапазон и являются независимо комбинируемыми. Все способы, описанные в настоящем документе, можно проводить в подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе или иным образом явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или иллюстративной формулировки (например, "такие как") предусмотрено исключительно для иллюстрации и не представляет собой ограничение объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Никакие формулировки в настоящем описании изобретения не должны толковаться как указывающие на какой-либо незаявленный элемент как на существенный для осуществления настоящего изобретения.

Термины в единственном числе не обозначают ограничение количества, а скорее обозначают наличие по меньшей мере одного из указанных элементов.

Термин "приблизительно" используют синонимично с термином "примерно". Как понятно среднему специалисту в настоящей области техники, точная граница "приблизительно" будет зависеть от компонента композиции. Иллюстративно использование термина "приблизительно" указывает на то, что значения, находящиеся немного за пределами перечисленных значений, т.е. плюс или минус 0,1-10%, также являются эффективными и безопасными. Таким образом, композиции, находящиеся немного за пределами указанных диапазонов, также предусмотрены объемом настоящей формулы изобретения.

"Активное средство" представляет собой любое соединение, элемент или смесь, которое при введении пациенту отдельно или в комбинации с другим средством оказывает, прямо или опосредованно, физиологический эффект на пациента. Если активное средство представляет собой соединение, соли, сольваты (включая в себя гидраты) свободного соединения или соли, предусмотрены кристаллические и некристаллические формы, а также различные полиморфы соединения. Соединения могут содержать один или более асимметричных элементов, таких как стереогенные центры, стереогенные оси и тому подобное, например асимметричные атомы углерода, так что соединения могут существовать в различных стереоизомерных формах. Указанные соединения могут представлять собой, например, рацематы или оптически активные формы. Для соединений с двумя или больше асимметричными элементами указанные соединения могут дополнительно представлять собой смеси диастереомеров. Для соединений, характеризующихся асимметричными центрами, следует понимать, что предусмотрены все оптические изомеры в чистой форме и их смеси. Кроме того, соединения с углерод-углеродными двойными связями могут находиться в Z- и E-формах, при этом все изомерные формы соединений включены в настоящее изобретение. В указанных ситуациях отдельные энантиомеры, т.е. оптически активные формы, можно получить с помощью асимметричного синтеза, синтеза из оптически чистых предшественников или с помощью разделения рацематов. Разделение рацематов также можно осуществить, например, с помощью общепринятых способов, таких как кристаллизация в присутствии оптически разделяющего средства или хроматография, с использованием, например, колонки хиральной ВЭЖХ.

Термины "содержащий", "включая в себя" и "включающий в себя" являются неограничивающими. Другие не перечисленные элементы могут присутствовать согласно вариантам осуществления, заявленным с помощью указанных переходных фраз. Если "содержащий", "включающий в себя" или "включая в

себя" используют в качестве переходных фраз, могут быть включены другие элементы, и они все еще образуют вариант осуществления в пределах объема пункта формулы изобретения. Неограничивающая переходная фраза "содержащий" включает в себя промежуточную переходную фразу "состоящий, по существу, из" и ограничивающую фразу "состоящий из".

"Алкил" представляет собой насыщенную алифатическую углеводородную группу с разветвленной или неразветвленной цепью, характеризующуюся указанным количеством атомов углерода, как правило, от 1 до приблизительно 8 атомов углерода. Используемый в настоящем документе термин C₁-C₆алкил относится к алкильной группе, характеризующейся 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами углерода. Другие варианты осуществления включают в себя алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или 1 или 2 атома углерода, например C₁-C₈алкил, C₁-C₄алкил и C₁-C₂алкил. Примеры алкила включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, 3-метилбутил, т-бутил, н-пентил и втор-пентил.

"Арил" относится к ароматическим группам, содержащим только углерод в ароматическом кольце или кольцах. Типичные арильные группы содержат 1-3 отдельных, слитых кольца или колец-заместителей и от 6 до приблизительно 18 атомов кольца, без гетероатомов в качестве членов кольца. Если указано, такие арильные группы могут являться дополнительно замещенными углеродными или неуглеродными атомами или группами. Арильные группы включают в себя, например, фенил, нафтил, включая в себя 1-нафтил, 2-нафтил и би-фенил. "Арилалкильная" заместительная группа представляет собой арильную группу согласно определению в настоящем документе, прикрепленную к группе, которую она замещает посредством алкиленового линкера. Алкилен представляет собой алкильную группу согласно описанию в настоящем документе за исключением того, что она является двухвалентной.

"Болюсная доза" представляет собой относительно большую дозу лекарственного средства, вводимую за короткий период времени, например в пределах 1-30 мин.

C_{max} представляет собой измеренную концентрацию активной концентрации в плазме в момент максимальной концентрации.

"Циклоалкил" представляет собой насыщенную углеводородную кольцевую группу, характеризующуюся указанным количеством атомов углерода. Моноциклические циклоалкильные группы, как правило, содержат от 3 до приблизительно 8 атомов углерода в кольце или от 3 до 6 (3, 4, 5 или 6) атомов углерода в кольце. Циклоалкильные заместители могут находиться на замещенном атоме азота, кислорода или углерода, или замещенный атом углерода, который может содержать два заместителя, может содержать циклоалкильную группу, которая прикреплена в виде спирогруппы. Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

"Гетероалкильная" группа представляет собой алкильную группу согласно описанию по меньшей мере с одним углеродом, замещенным гетероатомом, например N, O или S.

"Инфузионное" введение представляет собой непероральное введение, как правило, внутривенное через другие непероральные пути, такие как эпидуральное введение, и предусмотрено согласно некоторым вариантам осуществления. Инфузионное введение осуществляют в течение более длительного периода, чем болюсное введение, например в течение периода, составляющего по меньшей мере 15 мин, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 1 ч, по меньшей мере 2 ч, по меньшей мере 3 ч или по меньшей мере 4 ч.

"Пациент" представляет собой человека или не являющееся человеком животное, нуждающееся в медицинском лечении. Медицинское лечение включает в себя лечение существующего состояния, такого как нарушение или повреждение. Согласно определенным вариантам осуществления лечение также включает в себя профилактическое, или превентивное лечение, или диагностическое лечение.

"Фармацевтические композиции" представляют собой композиции, содержащие по меньшей мере одно активное средство, такое как соединение или соль, сольват или гидрат согласно формуле (I), и по меньшей мере одно другое вещество, такое как носитель. Фармацевтические композиции необязательно содержат одно или более дополнительных активных средств. При наличии соответствующего указания фармацевтические композиции соответствуют стандартам GMP FDA США (надлежащая практика организации производства) для лекарственных средств для применения у людей или не являющихся людьми животных. "Фармацевтические комбинации" представляют собой комбинации по меньшей мере двух активных средств, которые можно комбинировать в одной лекарственной форме или предоставлять вместе в отдельных лекарственных формах с инструкциями о том, что активные средства следует использовать вместе для лечения нарушения, такого как припадочное расстройство.

"Повидон", также известный как поливидон и поливинилпирролидон (PVP), представляет собой водорастворимый полимер, образованный из мономера, N-винилпирролидона. Пласдон C-12 и C-17 представляют собой гомополимеры фармацевтической квалификации N-винилпирролидона. Пласдон C-12 характеризуется значением K, составляющим 10,2-13,8, и номинальной молекулярной массой, составляющей 4000 Да. Пласдон C-17 характеризуется значением K, составляющим 15,5-17,5, и номинальной молекулярной массой, составляющей 10000 Да.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе замещены путем выбора из указанной группы, при

условии, что не превышена нормальная валентность обозначенного атома. Если заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), то 2 атома водорода на атоме замещены. Если оксогруппа замещает гетероароматический фрагмент, полученная молекула иногда может принимать таутомерные формы. Например, пиридильная группа, замещенная с помощью оксо в 2- или 4-положении, может иногда быть записана как пиридин или гидроксипиридин. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации дают в результате стабильные соединения или применимые синтетические промежуточные соединения. Под стабильным соединением или стабильной структурой подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси и последующее введение в состав эффективного терапевтического средства. Если не указано иное, заместители названы по месту прикрепления в основную структуру. Например, следует понимать, что аминок-алкил означает, что место прикрепления указанного заместителя к основной структуре находится в алкильной части, а алкиламино означает, что место прикрепления представляет собой связь с азотом аминогруппы.

Подходящие группы, которые могут присутствовать в "замещенном" или "необязательно замещенном" положении, включают в себя без ограничения, например, галоген; циано; -ОН; оксо; -NH₂; нитро; азидо; алканоил (такой как C₂-C₆алканоильная группа); C(O)NH₂; алкильные группы (включая в себя циклоалкильные и (циклоалкил)алкильные группы), характеризующиеся 1 - приблизительно 8 атомами углерода или 1 - приблизительно 6 атомами углерода; алкенильные и алкинильные группы, включая в себя группы, характеризующиеся одной или более ненасыщенными связями и от 2 до приблизительно 8 или от 2 до приблизительно 6 атомами углерода; алкоксигруппы, характеризующиеся одной или более кислородными связями и от 1 до приблизительно 8 или от 1 до приблизительно 6 атомами углерода; арилокси, такие как фенокси; группы алкилтио, включая в себя группы алкилтио, характеризующиеся одной или более простыми тиоэфирными связями и от 1 до приблизительно 8 атомами углерода или от 1 до приблизительно 6 атомами углерода; алкилсульфинильные группы, включая в себя алкилсульфинильные группы, характеризующиеся одной или более сульфинильными связями и от 1 до приблизительно 8 атомами углерода или от 1 до приблизительно 6 атомами углерода; алкилсульфонильные группы, включая в себя алкилсульфонильные группы, характеризующиеся одной или более сульфонильными связями и от 1 до приблизительно 8 атомами углерода или от 1 до приблизительно 6 атомами углерода; аминок-алкильные группы, включая в себя группы, характеризующиеся одним или более атомами N и от 1 до приблизительно 8 или от 1 до приблизительно 6 атомами углерода; моно- или диалкиламиногруппы, включая в себя группы, характеризующиеся алкильными группами от 1 до приблизительно 6 атомов углерода; моно- или диалкиламинокарбонильные группы (т.е. алкил NHCO- или (алкил1)(алкил2)NCO-), характеризующиеся алкильными группами от приблизительно 1 до приблизительно 6 атомов углерода; арил, характеризующийся 6 или больше атомами углерода.

"Стерилизовать" означает инактивировать, по существу, все биологические примеси в образце, составе или продукте. Снижение бионагрузки в 1 млн раз также считают "стерилизацией" для большинства фармацевтических применений.

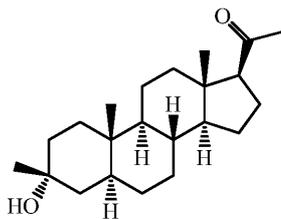
"Терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" представляет собой такое количество фармацевтического средства, которое необходимо для достижения фармакологического эффекта. Термин "терапевтически эффективное количество" включает в себя, например, профилактически эффективное количество. "Эффективное количество" нейростероида представляет собой количество, необходимое для достижения требуемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов. Эффективное количество нейростероида будет выбрано специалистами в настоящей области техники в зависимости от конкретного пациента и заболевания. Следует понимать, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" может варьировать от субъекта к субъекту вследствие различий в метаболизме нейростероида, возрасте, массе, общем состоянии субъекта, подлежащем лечению состоянию, тяжести подлежащего лечению состояния и решения лечащего врача.

"Лечить" или "лечение" относится к любому лечению нарушения или заболевания, такому как ингибирование нарушения или заболевания, например остановка развития нарушения или заболевания, ослабление нарушения или заболевания, стимулирование регрессии нарушения или заболевания, облегчение состояния, вызванного заболеванием или нарушением, или снижение симптомов заболевания или нарушения.

Химическое описание

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены инъекционные составы наночастиц нейростероида. Нейростероид может представлять собой соединение согласно формуле I. Формула I включает в себя аллопрегнанолон, ганаксолон, альфаксалон, альфадолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон, ацетрохол или тетрагидрокортикостерон.

Ганаксолон (регистрационный номер CAS 38398-32-2, 3 α -гидрокси, 3 β -метил-5 α -прегнан-20-он) представляет собой синтетический стероид с противосудорожной активностью, применимый в лечении эпилепсии и других нарушений центральной нервной системы.

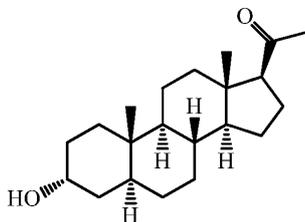


3α-гидрокси, 3β-метил-5α-прегнан-20-он

Ганаксолон

Ганаксолон характеризуется относительно продолжительным периодом полужизни - приблизительно 20 ч в плазме человека после перорального введения (Nohria, V. and Giller, E., *Neurotherapeutics*, (2007) 4(1): 102-105). Более того, ганаксолон характеризуется коротким T_{max} , что означает, что терапевтические содержания в крови достигаются быстро. Таким образом, начальные болюсные дозы (насыщающие дозы) могут не потребоваться, что является преимуществом по сравнению с другими видами лечения. Ганаксолон применим для лечения эпилептических приступов у взрослых и пациентов детского возраста с эпилепсией.

Аллопрегнанолон (регистрационный номер CAS 516-54-1, 3α,5α-тетрагидропрогестерон) представляет собой эндогенное производное прогестерона с противосудорожной активностью.

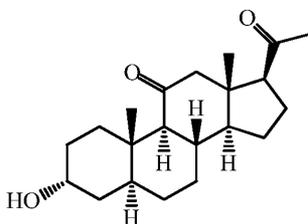


3α,5α-тетрагидропрогестерон

Аллопрегнанолон

Аллопрегнанолон характеризуется относительно коротким периодом полужизни, составляющим приблизительно 45 мин в плазме человека. В дополнение к своей эффективности в лечении эпилептических приступов аллопрегнанолон оценивают для применения в лечении нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз, и для лечения лизосомных нарушений накопления, характеризующихся аномалиями в синтезе холестерина, таких как болезнь Ниманна-Пика типа А, В и С, болезнь Гоше и болезнь Тея-Сакса (см. патент США № 8604011, который включен в настоящий документ посредством ссылки на его идеи в отношении применения аллопрегнанолона для лечения неврологических нарушений).

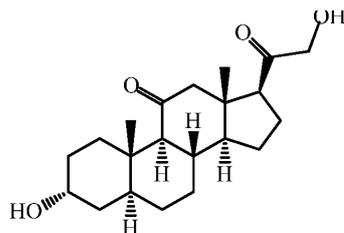
Альфаксалон (регистрационный номер CAS 23930-19-0, 3α-гидрокси-5α-прегнан-11,20-дион) представляет собой нейростероид с анестезирующей активностью. Его используют в качестве анестезирующего средства общего действия в ветеринарной практике. Анестезирующие средства часто вводят в комбинации с противосудорожными средствами для лечения рефрактерных эпилептических приступов. Инъекционная лекарственная форма наночастиц нейростероида, содержащая альфаксалон отдельно или в комбинации либо с ганаксолоном, либо с аллопрегнанолоном, подпадает под объем настоящего раскрытия.



3α-гидрокси-5α-прегнан-11,20-дион

Альфаксалон

Альфадолон (регистрационный номер CAS 14107-37-0, 3α,21-дигидрокси-5α-прегнан-11,20-дион) представляет собой нейростероид с анестезирующими свойствами. Его соль, альфадолон ацетат, используют в качестве ветеринарного анестезирующего средства в комбинации с альфаксолоном.



3α,21-дигидрокси-5α-прегнан-11,20-дион

Альфадолон

Дополнительные нейростероиды, которые можно использовать в инъекционном составе наночастиц нейростероида согласно настоящему раскрытию, включают в себя составы, включающие в себя гидроксидион (регистрационный номер CAS 303-01-5, (5β)-21-гидрокси-прегнан-3,20-дион), минаксолон (регистрационный номер CAS 62571-87-3, (2β,3α,5α,11α)-11-(диметиламино)-2-этокси-3-гидрокси-прегнан-20-он), прегнанолон (регистрационный номер CAS 128-20-1, (3α,5β)-d-гидрокси-прегнан-20-он), ренанолон (регистрационный номер CAS 565-99-1, 3α-гидрокси-5β-прегнан-11,20-дион) или тетрагидрокортикостерон (регистрационный номер CAS 68-42-8, 3α,5α-прегнан-20-дион).

Наночастицы нейростероида

Настоящее раскрытие относится к инъекционным составам наночастиц, включая в себя составы, подходящие для внутривенного введения. Наночастицы нейростероида содержат нейростероид согласно формуле I, поверхностный стабилизатор и поверхностно-активное вещество. Согласно определенным вариантам осуществления нейростероид может представлять собой ганаксолон или аллопрегнанолон.

Настоящее раскрытие также относится к наночастицам нейростероида, содержащим нейростероид согласно формуле I, поверхностный стабилизатор и поверхностно-активное вещество.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены инъекционные составы наночастиц нейростероида, включая в себя составы, содержащие наночастицы, содержащие нейростероид согласно формуле I, по меньшей мере один поверхностный стабилизатор, такой как гидроксиэтилкрахмал, декстран или повидон, и поверхностно-активное вещество. Согласно определенным вариантам осуществления наночастицы содержат ганаксолон или аллопрегнанолон, гидроксиэтилкрахмал и поверхностно-активное вещество. Инъекционные составы наночастиц нейростероида, раскрытые в настоящем документе, включают в себя составы, подходящие для внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, интраспинальной, подкожной и интратекальной инъекции. Инъекционные составы включают в себя парентеральные составы, подходящие для внутривенной инфузии.

Многие нейростероиды очень плохо растворимы в воде и, таким образом, их сложно ввести в состав водных инъекционных лекарственных форм. Например, ганаксолон очень плохо растворим в воде (<0,001 мг/мл). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что нейростероиды можно составить в виде водной инъекционной суспензии путем получения нейростероида в виде наночастицы, при этом наночастица содержит полимерный поверхностный стабилизатор, такой как либо гидроксиэтилкрахмал, либо декстран, либо повидон, и дополнительный поверхностный стабилизатор, и дополнительный поверхностный стабилизатор представляет собой поверхностно-активное вещество.

Инъекционный состав наночастиц нейростероида включает в себя поверхностный стабилизатор. Согласно определенному варианту осуществления поверхностный стабилизатор представляет собой кровезаменитель, такой как средство увеличения объема крови. Согласно определенным вариантам осуществления поверхностный стабилизатор представляет собой или гидроксиэтилкрахмал, или декстран, или повидон. Гидроксиэтилкрахмал используют в качестве средства увеличения объема крови у пациентов, страдающих от тяжелой потери крови. Квалификации гидроксиэтилкрахмала, подходящие для применения в наночастицах нейростероида, включают в себя 130/0,4 (регистрационный номер CAS 9005-27-0). Согласно определенным вариантам осуществления поверхностный стабилизатор представляет собой декстран. Декстран представляет собой одноцепочечный разветвленный глюкан, содержащий цепи изменяющейся длины. Подобно гидроксиэтилкрахмалу декстран также используют в качестве средства увеличения объема крови. Декстраны классифицируют в соответствии с ММ. Декстраны, характеризующиеся молекулярными массами от 40 до 75 кДа, использовали в качестве средств увеличения объема крови. Подходящие декстраны для внутривенного применения включают в себя декстран 40, декстран 60, декстран 70 и декстран 75. Согласно определенным вариантам осуществления поверхностный стабилизатор представляет собой декстран, характеризующийся молекулярной массой, составляющей от приблизительно 40 до приблизительно 75 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления поверхностный стабилизатор представляет собой декстран 70. Повидон, также известный как поливинилпирролидон, представляет собой другой одобренный плазмозаменитель. Повидон включает в себя пласдон (PLASDONE) C-12 и C-17 от Ashland, Inc.

Другие вспомогательные вещества, применимые в качестве поверхностных стабилизаторов для инъекционного состава наночастиц нейростероида, включают в себя альбумин сыворотки человека, гид-

ролизированный желатин, полиоксиэтилен касторовое масло и полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло. Инъекционный состав наночастиц нейростероида включает в себя поверхностно-активное вещество.

Поверхностно-активные вещества включают в себя такие соединения как лецитин (фосфатиды), сорбитантриолеат и другие сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана (например, коммерчески доступный TWEEN, такие как полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат (TWEEN 20) и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN 80) (ICI Speciality Chemicals)); полоксамеры (например, полоксамер 188 (PLURONIC F68) и полоксамер 338 (PLURONIC F108), которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида), лецитин, холестеринсульфат натрия или другие соли холестерина и такие желчные соли как дезоксихолат натрия. Дополнительные желчные соли, которые можно использовать в качестве поверхностно-активных веществ, включают в себя холат натрия, глихолат натрия, соли дезоксихолевой кислоты, соли глихолевой кислоты, соли хенодезоксихолевой кислоты и соли литохолевой кислоты.

Согласно настоящему раскрытию рассмотрены наночастицы нейростероида, характеризующиеся средневзвешенным по объему медианным диаметром (D50), составляющим от приблизительно 50 до приблизительно 2000 нм, от приблизительно 50 до приблизительно 500 нм, от приблизительно 10 до приблизительно 350 нм, или характеризующиеся D50, составляющим от приблизительно 50 до приблизительно 300 нм, или характеризующиеся D50, составляющим от приблизительно 100 до приблизительно 250 нм, или характеризующиеся D50, составляющим от приблизительно 150 до приблизительно 220 нм, или характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 2000 нм, меньше чем 500 нм, меньше чем 350 нм, меньше чем 300 нм, меньше чем 250 нм или меньше чем 200 нм. Согласно одному аспекту наночастицы нейростероида характеризуются по меньшей мере одним из следующих свойств: (a) больше чем 90% нейростероида по массе находится в форме субмикронной частицы, характеризующейся эффективным размером, составляющим приблизительно 50 нм - приблизительно 250 нм; (b) по меньшей мере приблизительно 20% нейростероида по массе находится в форме аморфного порошка; (c) по меньшей мере приблизительно 50% нейростероида по массе находится в форме кристаллического порошка единственного полиморфа; (d) по меньшей мере приблизительно 50% нейростероида находится в форме полукристаллического порошка; (e) нейростероид находится в форме частиц, причем по меньшей мере приблизительно 50%, или по меньшей мере 60 %, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90% частиц по массе характеризуются эффективным размером, составляющим меньше чем 300 нм; (f) нейростероид находится в форме частиц, причем по меньшей мере приблизительно 50% частиц по массе характеризуются эффективным размером, составляющим меньше чем 250 нм; (g) нейростероид находится в форме частиц, характеризующихся D50, составляющим приблизительно 50 нм - приблизительно 200 нм, причем распределение частиц по размеру описано в трехслойной модели, в которой определенное процентное отношение характеризуется эффективным размером частиц по массе, составляющим приблизительно 10 нм - приблизительно 100 нм, определенное процентное отношение характеризуется эффективным размером частиц по массе, составляющим приблизительно 100 нм - приблизительно 200 нм, и определенное процентное отношение характеризуется эффективным размером частиц по массе, составляющим выше 200 нм, и дополнительно при этом трехслойная модель идентифицирована как x%/y%/z% соответственно (например, 40%/30%/30%); (p) нейростероид характеризуется трехслойным распределением, выбранным из группы 40%/30%/30%, 50%/30%/20%, 60%/30%/10%, 40%/40%/20%, 50%/40%/10%, 70%/20%/10%, 50%/45%/5%, 70%/25%/5%, 60%/35%/5%, 80%/15%/5%, 70%/30%/0%, 60%/40%/0%, 90%/10%/0% и 100%/0%/0%; (h) нейростероид находится в форме частиц, причем стандартное отклонение распределения частиц по размеру, деленное на средневзвешенный по объему средний диаметр, составляет меньше чем приблизительно 30%, меньше чем приблизительно 25%, меньше чем приблизительно 20%, меньше чем приблизительно 15% или меньше чем приблизительно 10%. Согласно альтернативным вариантам осуществления нейростероид в композиции характеризуется по меньшей мере двумя из вышеперечисленных свойств; по меньшей мере приблизительно тремя из вышеперечисленных свойств; по меньшей мере приблизительно четырьмя из вышеперечисленных свойств; или по меньшей мере пятью из вышеперечисленных свойств.

Наночастицы нейростероида можно получить путем размола. Размол может происходить в любой подходящей размольной мельнице. Подходящие мельницы включают в себя следующее: воздушоструйная мельница, вальцовая мельница, шаровая мельница, мельница тонкого помола, вибрационная мельница, планетарная мельница, песчаная мельница и бисерная мельница. Высокоэнергетическая мельница со средой является предпочтительной, когда необходимы маленькие частицы. Мельница может содержать торсионный вал.

Предпочтительные пропорции мелющей среды, нейростероида, необязательной жидкой дисперсионной среды и диспергирующих, смачивающих или других стабилизирующих частиц средств, присутствующих в сосуде для помола, могут варьировать в широких пределах и зависят, например, от размера и плотности мелющей среды, типа выбранной мельницы, времени помола и т.д. Способ можно проводить в непрерывном, периодическом или полунепрерывном режиме. В высокоэнергетических мельницах со средой может являться необходимым заполнить 80-95% объема помольной камеры мелющей средой. С

другой стороны, в вальцевых мельницах часто необходимо оставить сосуд для помола вплоть до половины наполненным воздухом, причем оставшийся объем содержит мелющую среду и жидкие дисперсионные среды, если они присутствуют. Это позволяет обеспечить каскадный эффект в пределах сосуда на вальцах, что позволяет обеспечить эффективный размол. Тем не менее, если во время мокрого размолы вспенивание является проблемой, сосуд можно полностью заполнить жидкой дисперсионной средой или к жидкой дисперсии можно добавить противовспенивающее средство.

Время тонкого помола может варьировать в широком диапазоне и зависит от выбранного лекарственного средства, механических средств и условий обработки, начального и требуемого конечного размера частиц и тому подобного.

После завершения тонкого помола мелющую среду отделяют от полученного помолом продукта в виде частиц нейростероида (либо в сухой, либо в жидкой дисперсионной форме) с использованием общепринятых техник разделения, таких как фильтрование, просеивание через сито и тому подобное.

Согласно одному аспекту мелющая среда содержит шарики, характеризующиеся размером в диапазоне, составляющем 0,05-4 мм, предпочтительно 0,1-0,4 мм. Например, высокоэнергетический помол нейростероида осуществляют с помощью 0,4 мм шариков стабилизированного иттрием оксида циркония в течение времени помола в аппарате, составляющего 25 мин -1,5 ч в режиме рециркуляции при 2500 об/мин. В другом примере высокоэнергетический помол нейростероида осуществляют с помощью пластиковых шариков (например, Purolite® Puromill 300) в течение времени помола, составляющего 400 мин, в режиме рециркуляции при 4200 об/мин. В другом примере высокоэнергетический помол нейростероида осуществляют с помощью 0,1 мм шариков из оксида циркония в течение времени помола в аппарате, составляющего 2 ч, в периодическом режиме. Кроме того, температура помола не должна превышать 50°C, так как может резко измениться вязкость суспензии. Концентрация при помолу составляет от приблизительно 1 до приблизительно 40% нейростероида по массе. Согласно одному варианту осуществления концентрация составляет 25% нейростероида по массе. Согласно одному варианту осуществления мелющая среда содержит по меньшей мере одно средство для регуляции вязкости так, чтобы требуемые частицы были суспендированы равномерно, и смачивающее и/или диспергирующее средство, чтобы покрыть исходную суспензию нейростероида, чтобы можно было применять равномерную скорость подачи в режиме непрерывного помола. Согласно другому варианту осуществления режим периодического помола используют с мелющей средой, содержащей по меньшей мере одно средство для регуляции вязкости и/или обеспечения смачивающего эффекта, так, чтобы нейростероид хорошо диспергировался в мелющей среде.

Инъекционные составы наночастиц нейростероида

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены инъекционные составы наночастиц нейростероида, содержащие нейростероид в концентрациях, составляющей приблизительно 0,25 мг/мл, приблизительно 0,5 мг/мл, приблизительно 1,0 мг/мл, приблизительно 1,5 мг/мл, приблизительно 2,0 мг/мл, приблизительно 2,5 мг/мл, приблизительно 3,0 мг/мл, приблизительно 3,5 мг/мл, приблизительно 4,0 мг/мл, приблизительно 4,5 мг/мл, приблизительно 5,0 мг/мл, приблизительно 5,5 мг/мл, приблизительно 6,0 мг/мл, приблизительно 6,5 мг/мл, приблизительно 7,0 мг/мл, приблизительно 7,5 мг/мл, приблизительно 8,0 мг/мл, приблизительно 8,5 мг/мл, приблизительно 9,0 мг/мл, приблизительно 10 мг/мл, приблизительно 11 мг/мл, приблизительно 12 мг/мл, приблизительно 13 мг/мл или приблизительно 15 мг/мл. Все диапазоны, включая в себя две любые вышеупомянутые концентрации нейростероида в качестве конечных точек, также включены в настоящее раскрытие. Например, согласно настоящему раскрытию предусмотрены составы наночастиц нейростероида, содержащие от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/мл, от приблизительно 1,0 до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 2,0 до приблизительно 8,0 мг/мл или от приблизительно 4,0 до приблизительно 8,0 мг/мл нейростероида.

Наночастицы будут включать в себя нейростероид и поверхностный стабилизатор, такой как или гидроксипропилкрахмал, или повидон, или декстран, в соотношении массы нейростероида к массе поверхностного стабилизатора, составляющем приблизительно 10:1-0,5:1, или приблизительно 5:1 - приблизительно 0,5:1, или приблизительно 4:1 - приблизительно 1:1, или приблизительно 3,5:1 - приблизительно 3:1, или приблизительно 3,3:1.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым инъекционный состав наночастиц нейростероида дополнительно содержит буфер. Согласно определенным вариантам осуществления буфер представляет собой фосфатный буфер. Согласно определенным вариантам осуществления буфер представляет собой натрий-фосфатный буфер.

Инъекционные составы наночастиц нейростероида также могут включать в себя кислотный или основной буфер для доведения pH до требуемых уровней. Согласно некоторым вариантам осуществления требуемое значение pH составляет 2,5-11,0, 3,5-9,0, или 5,0-8,0, или 6,0-8,0, или 7,0-7,6, или приблизительно 7,4. Примеры кислотных буферов, применимых в инъекционном составе наночастиц нейростероида, включают в себя щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, уксусную кислоту, метансульфоновую кислоту, гистидин, янтарную кислоту, толуолсульфоновую кислоту, бензолсульфо-

новую кислоту, этансульфовую кислоту и тому подобное. Также можно использовать кислые соли приведенных выше кислот. Примеры основных буферов, применимых в составе, включают в себя угольную кислоту и бикарбонатные системы, такие как карбонат натрия и бикарбонат натрия, и фосфатные буферные системы, такие как моногидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Концентрация каждого компонента фосфатной буферной системы будет составлять от приблизительно 10 до приблизительно 200 мМ, или от приблизительно 20 до приблизительно 150 мМ, или от приблизительно 50 до приблизительно 100 мМ.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым значение pH состава наночастиц нейростероида составляет приблизительно 7,4.

Состав может содержать электролиты, такие как натрий или калий. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым состав содержит приблизительно 0,5 - приблизительно 1,5% хлорида натрия (водный раствор хлорида натрия).

Состав может содержать регулирующие тоничность средства для того, чтобы он являлся изотоничным плазме человека. Примеры регулирующих тоничность средств, применимых в составе, включают в себя без ограничения декстрозу, маннит, хлорид натрия или глицерин. Согласно определенным вариантам осуществления регулирующее тоничность средство представляет собой 0,9% хлорид натрия.

Инъекционные составы наночастиц нейростероида могут содержать любое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, совместимое с нейростероидом и способное обеспечить требуемый фармакологический профиль высвобождения для лекарственной формы. Вспомогательные вещества включают в себя, например, суспендирующие средства, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие средства, смачивающие средства, противовспенивающее средство, разбавители и тому подобное. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут содержать без ограничения арабийскую камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, поливинилпирролидон (PVP), холестерин, сложные эфиры холестерина, казеинат натрия, соевый лецитин, таурохолевую кислоту, фосфотидилхолин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикалийфосфат, целлюлозу и конъюгаты целлюлозы, сахара, стеариоиллактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал и тому подобное. Подходящие противовспенивающие средства включают в себя диметикон, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту и симетикон.

Инъекционный состав наночастиц нейростероида также может содержать неводный разбавитель, такой как этанол, один или более многоатомных спиртов (например, глицерин, пропиленгликоль), масляный носитель или любую комбинацию вышеперечисленного.

Инъекционный состав наночастиц нейростероида дополнительно может содержать консервант. Консервант можно использовать для ингибирования роста бактерий или предотвращения ухудшения характеристик активного средства. Консерванты, подходящие для парентеральных составов, включают в себя аскорбиновую кислоту, ацетилцистеин, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензиловый спирт, хлорбутанол, хлоргексидин, м-крезол, 2-этоксиэтанол, альбумин сыворотки человека, моноглицерин, парабены (метил-, этил-, пропил-, бутилпарабены и комбинации), фенол, соли фенолртути (ацетат, борат, нитрат), сорбиновую кислоту, сернистые кислые соли (бисульфит и метабисульфит) и тиомерсал. Согласно определенным вариантам осуществления консервант представляет собой антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, глутатион или аминокислота. Аминокислоты, применимые в качестве антиоксидантов, включают в себя метионин, цистеин и L-аргинин.

Лиофилизированные составы наночастиц нейростероида

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены лиофилизированные формы всех составов, раскрытых в настоящем документе.

Инъекционные составы наночастиц нейростероида, предусмотренные согласно настоящему раскрытию, представляют собой водные составы или порошкообразные составы, включая в себя лиофилизированные формы, которые можно легко ресуспендировать в воде для получения инъекционного состава. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым лиофилизированный порошок нейростероида содержит нейростероид, поверхностный стабилизатор, такой как или гидроксипропилкрахмал, или декстран, и поверхностно-активное вещество, причем инъекционный состав содержит приблизительно 0,5 - приблизительно 40% нейростероида, приблизительно 0,5 - приблизительно 20% нейростероида, приблизительно 0,5 - приблизительно 10% нейростероида, приблизительно 0,5 - приблизительно 2,0% или приблизительно 1,0 - приблизительно 1,5% по массе нейростероида.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрено инъекционные составы наночастиц нейростероида, содержащие наночастицы нейростероида, содержащие нейростероид и вспомогательное вещество, такое как гидроксипропилкрахмал или декстран, и необязательно поверхностно-активное вещество. Согласно определенным вариантам осуществления состав наночастиц нейростероида представляет собой лиофилизированную форму, которую растворяют в воде или водном растворе перед введением.

Лиофилизированная форма может дополнительно включать в себя противовспенивающее средство, буфер (или регулятор pH), криопротектор, объемобразующее средство, регулятор тоничности или комбинацию любого из вышеперечисленных средств.

Объемообразующие средства являются применимыми для лиофилизированного состава, в котором присутствует низкая концентрация активного ингредиента, или, в настоящем случае, в котором присутствует низкая концентрация комплекса включения. Объемообразующие средства включают в себя следующее: маннит, лактоза, сахароза, трегалоза, сорбит, глюкоза, раффиноза, глицин, гистидин, полиэтиленгликоль (PEG) и поливинилпирролидон (PVP).

Удаление гидратной оболочки с активного средства во время лиофилизации может являться дестабилизирующим. Согласно определенным вариантам осуществления лиофилизированная форма содержит стабилизатор, который служит в качестве криопротектора. Стабилизаторы включают в себя средства, которые поддерживают требуемую характеристику состава в течение определенного промежутка времени, включая в себя без ограничения воздействие механического, химического и температурного стресса, которое можно исследовать в лабораторных условиях. Такие характеристики включают в себя стабильный размер частиц или гомогенность, которые дают в результате концентрации, соответствующие заявленной активности и поддерживающие чистоту.

Подходящие стабилизаторы-криопротекторы включают в себя сахара, такие как сахароза, трегалоза, глюкоза, раффиноза, лактоза, маннит, сорбит, гистидин, полиэтиленгликоль (PEG) и поливинилпирролидон и хлорид натрия.

Стерилизованные с помощью электронно-лучевого излучения составы наночастиц

Стерилизация электронно-лучевым излучением представляет собой способ с использованием бета-излучения, как правило, с энергией высокого уровня, для достижения стерилизации образца. Неожиданно определили, что инъекционные составы наночастиц нейростероида согласно настоящему раскрытию можно стерилизовать с помощью электронно-лучевого излучения, не оказывая воздействия на размер частиц, содержания примесей или вязкость. Лиофилизированные порошки инъекционных составов наночастиц нейростероида также можно стерилизовать с помощью электронно-лучевого излучения без неблагоприятных эффектов.

Дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия включают в себя инъекционные составы наночастиц нейростероида, стерилизованные с помощью электронно-лучевого излучения. Лиофилизированные порошки или другие сухие формы таких составов также включены в настоящее раскрытие. Инъекционные составы наночастиц нейростероида согласно настоящему раскрытию можно подвергать облучению электронным пучком, предпочтительно при окружающей температуре. Эта температура остается относительно постоянной во время облучения.

Электронно-лучевое излучение применяют в количестве, достаточном для разрушения, по существу, всех микробиологических примесей в дисперсии. Общее количество электронно-лучевого излучения, которому подвергают дисперсию, было экспериментально подтверждено, чтобы: (1) продемонстрировать лишь незначительное уменьшение размера частиц при хранении после воздействия облучения электронным пучком, (2) поддержать целостность активного средства в виде наночастиц и (3) показать приемлемые концентрации примесей после облучения электронным пучком. Применение электронно-лучевого излучения не приводит к значительному разрушению нейростероида или снижению его эффективности. Настоящее раскрытие обеспечивает продукты, которые соответствуют требованиям cGMP для стерильных продуктов, не оказывая вредного воздействия на наночастицы нейростероида.

Согласно определенным вариантам осуществления электронно-лучевое излучение применяют в суммарном количестве, составляющем 25 кГр. Как правило, электронно-лучевое излучение в норме будут применять в диапазоне, составляющем 5-50 кГр, 5-40 кГр, 10-30 кГр, 5-15 или 5-10 кГр. Множественные дозы облучения можно использовать для достижения требуемой суммарной дозы ионизирующего излучения.

Контаминация микроорганизмами, которые подлежат разрушению, как правило, представляет собой бактериальную контаминацию и контаминацию микоплазмой.

Неожиданно после стерилизации инъекционные составы наночастиц нейростероида проявляют непредвиденную общую стабильность, поддерживая физические и химические свойства до стерилизации, при этом соответствуя требованиям cGMP в отношении стерильности. Общую стабильность облученных электронным пучком дисперсий нейростероидов в виде наночастиц измеряли в показателях размера наночастиц нейростероида, содержания продуктов разложения и вязкости. Особенно неожиданным является то, что облучение электронным пучком инъекционных составов наночастиц нейростероида значительно не изменяет размер частиц наночастиц нейростероида. Это является существенным, поскольку, если стерилизованный продукт формировал агрегаты или большие кристаллы, дисперсия больше не будет являться применимой в качестве инъекционного состава. Другие средства стерилизации, включая в себя термическую стерилизацию, как обнаружено, изменяли размер наночастиц нейростероида.

Способы лечения

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены способы лечения эпилептического статуса, рефрактерного эпилептического статуса, свёрхрефрактерного эпилептического статуса, вызванной мутацией в гене PCDH19 детской эпилепсии, ограниченной женским полом, и других припадочных расстройств, предусматривающие введение эффективного количества инъекционного состава наночастиц нейростероида пациенту, страдающему от любого из указанных припадочных расстройств.

Припадочные расстройства, которые можно лечить с помощью инъекционного состава наночастиц нейростероида, включают в себя эпилептический статус, например судорожный эпилептический статус, например ранний эпилептический статус, установившийся эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, свёрхрефрактерный эпилептический статус, например свёрхрефрактерный генерализованный эпилептический статус; несудорожный эпилептический статус, например генерализованный эпилептический статус, сложный парциальный эпилептический статус; эпилептический приступ, например острые повторяющиеся эпилептические приступы, кластерные эпилептические приступы, младенческие судороги, синдром Леннокса-Гасто, синдром Веста, вызванную мутацией в гене PCDH19 детскую эпилепсию, ограниченную женским полом, и катамениальную эпилепсию.

Инъекционный состав наночастиц нейростероида также можно использовать для лечения спровоцированных эпилептических приступов, таких как эпилептические приступы в результате низкого содержания сахара в крови, дисбаланса электролитов, высокой температуры тела, инфекции головного мозга (такой как инфекции головного мозга вследствие энцефалита, малярии, менингита, токсоплазмоза или амёбной инфекции), неблагоприятной реакции на назначенные лекарственные средства или передозировки алкоголем или наркотическим средством.

Согласно настоящему раскрытию также предусмотрены способы применения инъекционного состава наночастиц нейростероида для лечения травматического повреждения головного мозга и инсульта, предусматривающие введение эффективного количества состава пациенту, страдающему от недавнего травматического повреждения головного мозга или недавнего инсульта.

Согласно настоящему раскрытию дополнительно предусмотрены способы лечения эпилептических приступов, возникающих в результате нейродегенеративных расстройств. Такие нейродегенеративные расстройства включают в себя болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз и болезнь Гентингтона. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены способы лечения эпилептического приступа, возникающего в результате воспалительных нарушений, таких как рассеянный склероз. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены способы лечения припадочных расстройств, возникающих в результате лизосомных нарушений накопления, включая болезнь Ниманна-Пика типа C, Тея-Сакса, Баттена, Сандхоффа и болезнь Гоше.

Способы лечения предусматривают лечение пациента, страдающего от эпилептических приступов, травматического повреждения головного мозга или инсульта, путем введения однократной инъекции (болюсной дозы) инъекционного состава наночастиц нейростероида. Однократную инъекцию можно вводить внутримышечно или внутривенно. Доза однократной инъекции может составлять от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 2 до приблизительно 8 мг/кг. Способы лечения также предусматривают введение многократных инъекций инъекционного состава наночастиц нейростероида в течение периода, составляющего 1-10 дней. Инъекции можно вводить с интервалами, составляющими 1-24 ч. Схемы введения доз, при которых инъекционный состав наночастиц нейростероида вводят с помощью инъекции каждый 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 или 24 ч, включены в настоящий документ. Схемы введения доз, при которых инъекционный состав наночастиц нейростероида вводят с помощью инъекции в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней, включены в настоящий документ.

Способы лечения предусматривают лечение пациента, страдающего от эпилептических приступов, травматического повреждения головного мозга или инсульта, путем введения одной или более болюсных доз в течение периода, составляющего 1-10 дней, согласно описанию в предыдущем абзаце, инъекционного состава наночастиц нейростероида с последующей внутривенной инфузией инъекционного состава наночастиц нейростероида. Согласно определенным вариантам осуществления болюсную дозу вводят в течение периода, составляющего от приблизительно 1 до приблизительно 30, от приблизительно 1 до приблизительно 15, от приблизительно 1 до приблизительно 10, или от приблизительно 1 до приблизительно 5, или от приблизительно 5 мин с последующим началом внутривенной инфузии не позднее 1, 2, 3, 4 или 5 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления инъекционный состав наночастиц нейростероида вводят в качестве дозы внутривенной инфузии с предварительной болюсной дозой в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней подряд или без нее. Дозу инфузии можно вводить со скоростью, составляющей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг/кг/ч, или в диапазоне, составляющем от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг/ч или от 2 до приблизительно 8 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления после дозы инфузии (независимо от того, вводят ли ее с болюсной дозой или без нее) следует дозировка первой стадии снижения и необязательно дозировка второй стадии снижения, необязательно дозировка инфузии третьей стадии снижения. Согласно некоторым вариантам осуществления доза первой стадии составляет 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5% дозы инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления доза первой стадии составляет 95-50, 75-50, 85-50, 90-50, 80-50 или 75-100% дозы инфузии. Согласно варианту осуществления доза первой стадии составляет 75% дозы инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления доза второй стадии составляет 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5% дозы первой стадии снижения. Согласно некоторым вариантам осуществления доза второй стадии

составляет 95-30, 75-30, 85-30, 60-30, 70-30, 50-30 или 50-40% дозы первой стадии снижения. Согласно варианту осуществления доза второй стадии составляет 50% дозы инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления доза третьей стадии составляет 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5% второй дозы инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления доза третьей стадии составляет 50-5, 40-5, 30-5, 25-5, 25-10, 25-20 или 25-40% дозы второй стадии снижения. Согласно варианту осуществления доза третьей стадии снижения составляет 25% дозы инфузии.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены способы лечения припадочного расстройства, причем припадочное расстройство представляет собой эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, свёрхрефрактерный эпилептический статус или вызванную мутацией в гене PCDH19 детскую эпилепсию, ограниченную женским полом, предусматривающие введение эффективного количества инъекционного состава наночастиц нейростероида пациенту.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены способы лечения припадочного расстройства, инсульта или травматического повреждения головного мозга, предусматривающие введение эффективного количества инъекционного состава наночастиц нейростероида пациенту, причем количество вводимого нейростероида составляет от приблизительно 1 до приблизительно 200 мг/кг.

Согласно определенным вариантам осуществления инъекционный состав наночастиц нейростероида вводят внутримышечно или внутривенно.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым инъекционный состав наночастиц нейростероида вводят в виде однократной болюсной дозы нейростероидного состава пациенту. Согласно определенным вариантам осуществления однократная болюсная доза обеспечивает достаточное количество нейростероида для обеспечения у пациента C_{\max} нейростероида в плазме, составляющей приблизительно 100 - приблизительно 1000 нг/мл.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым инъекционный состав наночастиц нейростероида вводят в качестве болюсной дозы, и болюсная доза обеспечивает достаточное количество нейростероида для обеспечения у пациента C_{\max} нейростероида в плазме, составляющей приблизительно 100 - приблизительно 800 нг/мл.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым состав наночастиц нейростероида вводят в виде болюсной дозы и болюсную дозу вводят в течение меньше чем 10 мин, и C_{\max} достигается в пределах 1 ч после завершения введения.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым состав наночастиц нейростероида вводят в виде однократной болюсной дозы, и однократная болюсная доза содержит от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мг/кг нейростероида. Или необязательно однократная болюсная доза содержит от приблизительно 2 до приблизительно 15 мг/кг нейростероида, или от приблизительно 4 до приблизительно 10 мг/кг нейростероида, или от приблизительно 1 до приблизительно 30 мг/кг нейростероида.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым многократные болюсные дозы состава наночастиц нейростероида вводят пациенту. Согласно определенным вариантам осуществления многократные болюсные дозы вводят в течение 1-10 дней с интервалами, составляющими 1-24 ч. Согласно определенным вариантам осуществления каждая болюсная доза обеспечивает достаточное количество нейростероида, чтобы обеспечить у пациента C_{\max} нейростероида в плазме, составляющую приблизительно 100 - приблизительно 8000 нг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления интервал между болюсными дозами составляет от приблизительно 10 до приблизительно 24 ч, и после достижения начальной C_{\max} концентрация нейростероида в плазме составляет не ниже 100 нг/мл в любой момент времени между болюсными дозами. Согласно определенным вариантам осуществления интервал между болюсными дозами составляет 20-24 ч, и после достижения начальной C_{\max} концентрация нейростероида в плазме пациента не падает ниже 25% начальной C_{\max} . Согласно определенному варианту осуществления каждая болюсная доза содержит приблизительно 1 - приблизительно 20 мг/кг нейростероида. Или необязательно однократная болюсная доза содержит от приблизительно 2 до приблизительно 15 мг/кг нейростероида, или от приблизительно 4 до приблизительно 10 мг/кг нейростероида, или от приблизительно 1 до приблизительно 30 мг/кг нейростероида.

Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение инфузии состава наночастиц нейростероида пациенту с начальной болюсной дозой или без нее. Согласно определенным вариантам осуществления инфузию вводят в течение 1-10 дней подряд со скоростью, составляющей 1-10 мг/кг/ч без начальной болюсной дозы.

Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение начальной болюсной дозы инъекционного состава наночастиц нейростероида, содержащей от приблизительно 1 до приблизительно 20 мг/кг нейростероида, после чего в пределах 24 ч следует введение инфузии нейростероидного состава в течение 1-10 дней подряд со скоростью, составляющей 1-10 мг/кг/ч.

Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение начальной болюсной дозы инъекционного состава наночастиц нейростероида с последующей дозой инфузии, причем начальная болюсная доза обеспечивает достаточное количество нейростероида для обеспечения у пациента начальной C_{\max} нейростероида в плазме, составляющей приблизительно 100 - приблизительно

1000 нг/мл, и концентрация нейростероида в плазме пациента не падает ниже 25% начальной C_{\max} до тех пор, пока не будет завершена последующая доза инфузии.

Согласно определенным вариантам осуществления способ предусматривает введение начальной болюсной дозы инъекционного состава наночастиц нейростероида, причем начальная болюсная доза обеспечивает достаточное количество нейростероида для обеспечения у пациента начальной C_{\max} нейростероида в плазме, составляющей приблизительно 100 - приблизительно 8000 нг/мл, затем пациенту вводят инфузию нейростероидного состава с постоянной дозой, достаточной для обеспечения концентрации нейростероида в плазме пациента, составляющей по меньшей мере 40% C_{\max} , с последующей инфузией нейростероида с постепенно снижающейся дозой так, чтобы концентрация нейростероида в плазме пациента составляла меньше чем 20% C_{\max} при завершении инфузии.

Комбинированное лечение

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым нейростероид представляет собой единственное активное средство, и варианты осуществления, согласно которым нейростероид вводят в комбинации с одним или более дополнительными активными средствами. При использовании в комбинации с дополнительным активным средством нейростероид и дополнительное активное средство можно комбинировать в одном и том же составе или можно вводить отдельно. Нейростероид можно вводить в то время, пока вводят дополнительное активное средство (одновременное введение), или его можно вводить до или после введения дополнительного активного средства (последовательное введение).

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым дополнительное активное средство представляет собой противосудорожное средство. Противосудорожные средства включают в себя модуляторы рецептора GABA_A, блокатор натриевого канала, модуляторы переносчика GABA GAT-1, модуляторы трансаминазы GABA, блокаторы потенциалзависимых кальциевых каналов и модуляторы альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены варианты осуществления, согласно которым пациенту вводят анестезирующее средство или седативное средство в комбинации с нейростероидом. Анестезирующее средство или седативное средство можно вводить в концентрации, достаточной, чтобы вызывать у пациента потерю сознания, например в концентрации, достаточной, чтобы индуцировать медикаментозную кому, или в концентрации, эффективной, чтобы индуцировать общую анестезию, или анестезирующее или седативное средство можно вводить в пониженной дозе, эффективной для седации, но недостаточной, чтобы индуцировать потерю сознания.

Медикаментозная кома возникает, когда пациенту вводят дозу анестезирующего средства, такого как пропофол, пентобарбитал или тиопентал, чтобы вызвать временную кому или глубокое бессознательное состояние. Общая анестезия представляет собой лечение с помощью определенных лекарственных средств, чтобы вызвать бессознательное состояние, достаточное, чтобы не чувствовать боль во время операции. Лекарственные средства, используемые для медикаментозной комы или общей анестезии, включают в себя ингаляционные анестезирующие средства и внутривенные анестезирующие средства, которые включают в себя барбитуратные и небарбитуратные анестезирующие средства.

Ингаляционные анестезирующие средства включают в себя десфлуран, энфлуран, этилхлорид, галотан, изофлуран, метоксифлуран, севофлуран и трихлорэтилен.

Внутривенные, небарбитуратные анестезирующие средства включают в себя атракурий, цисатракурий, этодимидат, кетамин, пропофол и рокуроний.

Барбитураты включают в себя амобарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, тиамилал и тиопентал.

Бензодиазепины используют как в качестве противосудорожных средств, так и в качестве анестезирующих средств. Бензодиазепины, применимые в качестве анестезирующих средств, включают в себя диазепам, флунитразепам, лоразепам и мидазолам.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрено введение пропофола для индукции анестезии в комбинации с нейростероидом. Пропофол вводят в диапазоне доз или диапазоне дозировок, составляющем 0,5-50 мг/кг. Анестезию индуцируют с помощью начального болюса, составляющего 10-50 мг/кг с последующими дополнительными прерывистыми болюсами или 10-50 мг/кг для поддержания анестезии. Анестезию также можно поддержать с помощью инфузии 3-18 мг/кг/мин пропофола.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрено введение пентобарбитала натрия с помощью внутривенной или внутримышечной инъекции для индукции анестезии в комбинации с нейростероидом. Пентобарбитал можно вводить взрослым в виде однократной 100-500 мг или 100-200 мг внутримышечной или внутривенной инъекции, или пациентам детского возраста в виде однократной 2-6 мг/кг IM или IV инъекции. Пентобарбитал можно вводить в высокой дозе для индукции комы у пациента с эпилептическим статусом и нейростероид затем можно вводить в комбинации с пентобарбиталом для лечения рефрактерных эпилептических приступов. Дозы пентобарбитала, используемые для индукции комы, включают в себя насыщающую дозу, составляющую 5-15 или 10-35 мг/кг, вводимую в течение 1-2 ч с последующей поддерживающей дозой, составляющей 1-5 мг/кг/ч в течение 12-48 ч и постепенно снижая дозу на 0,25-0,5 мг/кг/ч каждые 12 ч после прекращения эпилептических приступов.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрено введение тиопентала натрия в комбинации с нейростероидом. Тиопентал можно вводить в виде 3-5 мг/кг болюса с последующими дополнительными болюсами, составляющими 1-2 мг/кг каждые 3-5 мин до прекращения эпилептических приступов, до максимальной общей дозы, составляющей 10 мг/кг. После достижения максимальной болюсной дозы тиопентала, составляющей 10 мг/кг, тиопентал можно вводить в виде инфузии со скоростью 3-5 мг/кг/ч.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрено введение мидазолама в комбинации с нейростероидом. Мидазолам можно вводить в виде насыщающей дозы, составляющей 0,5-5 мг/кг, с последующей инфузией 1-5 мкг/кг/ч.

Согласно каждому варианту осуществления, согласно которому дополнительное активное средство вводят для индукции комы, анестезии или седации, нейростероид вводят в виде инъекционного состава наночастиц нейростероида, и вводят одновременно или последовательно с дополнительным активным средством, и вводят в соответствии с любой из схем введения доз, представленных в настоящем документе для введения нейростероидов.

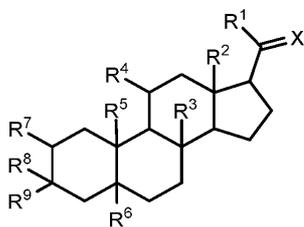
Инъекционный состав наночастиц нейростероида согласно настоящему раскрытию можно вводить с другим противосудорожным средством. Противосудорожные средства включают в себя ряд классов лекарственных средств и до определенной степени перекрываются с индуцирующими кому, анестезирующими и седативными лекарственными средствами, которые можно использовать в комбинации с нейростероидом. Противосудорожные средства, которые можно использовать в комбинации с инъекционным составом наночастиц нейростероида согласно настоящему раскрытию, включают в себя такие альдегиды как паральдегид; такие ароматические алиловые спирты как стирипентол; барбитураты, включая в себя перечисленные выше, а также метилфенобарбитал и барбексаклон; бензодиазепины, включая в себя алпразолам, бретазенил, бромазепам, бротизолам, хлоридазепоксид, цинолазепам, клоназепам, клоразепат, клопазам, клотиазепам, клоксазолам, делоразепам, диазепам, эстазолам, этизолам, этил лофлазепат, флунизтазепам, флуразепам, флутопразепам, халазепам, кетазолам, лопразолам, лоразепам, лорметазепам, медазепам, мидазолам, ниметазепам, нитразепам, нордазепам, оксазепам, феназепам, пиназепам, празепам, премазепам, пиразолам, квазепам, темазепам, татразепам и триазолам; такие бромиды как бромид калия; карбоксамиды, такие как карбамазепин, окскарбазепин и эликарбазепин ацетат; такие жирные кислоты как вальпроевая кислота, вальпроат натрия и дивалпроекс натрия; такие производные фруктозы как топирамат; такие аналоги GABA как габапентин и прегабалин, такие гидантоины как этотоин, фенитоин, мефенитоин и фосфенитоин; другие нейростероиды, такие как аллопрегнанолон, такие оксазолидиндионы как параметадион, триметадион и этадион, такие пропионаты как бекламид; такие пиримидиндионы как пиримидон, такие пирролидины как бриварацетам, леветирацетам и селетрацетам, такие сукцинимиды как этосуксимид, пенсуксимид и месуксимид; такие сульфонамиды как ацетозоламид, сультиам, метазоламид и зонисамид; такие триазины как ламотригин, такие мочевины как фенетурид и фенацемид; такие антагонисты NMDA как фелбамат и такие вальпроиламиды как валпромид и валноктамид; и перампанел.

Конкретные варианты осуществления

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие конкретные варианты осуществления, которые дополнительно проиллюстрированы представленными ниже примерами.

(1) Инъекционный нейростероидный состав, содержащий наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 2000 нм, причем наночастицы содержат следующее:

а) нейростероид согласно формуле I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой O, S или NR¹⁰;

R¹ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил;

R⁴ представляет собой водород, гидроксил, оксо, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

R², R³, R⁵, R⁶ и R⁷ каждый независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероалкил;

R⁸ представляет собой водород или алкил, и R⁹ представляет собой гидроксил; или

R⁸ и R⁹ объединены с образованием оксогруппы;

R¹⁰ представляет собой водород, гидроксил, необязательно замещенный алкил, необязательно за-

мещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил, где каждый алкил представляет собой C₁-C₁₀алкил, C₃-C₆циклоалкил, (C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкил и необязательно содержит одинарную связь, замещенную двойной или тройной связью;

каждая гетероалкильная группа представляет собой алкильную группу, в которой одна или более металльных групп замещены независимо выбранным -O-, -S-, -N(R¹⁰)-, -S(=O)- или -S(=O)₂-, где R¹⁰ представляет собой водород, алкил или алкил, в котором одна или более метиленовых групп замещены -O-, -S-, -NH или -N-алкилом; и

(b) по меньшей мере один поверхностный стабилизатор.

(2) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 1, где X представляет собой O;

R¹ представляет собой C₁-C₂алкил, необязательно замещенный гидроксиллом;

R² и R⁵ представляют собой метил;

R³ и R⁶ представляют собой водород;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₂алкил, моно- или ди-C₁-C₂алкиламино или оксо;

R⁷ представляет собой водород, C₁-C₂алкил или C₁-C₂алкокси; и

R⁸ представляет собой водород или метил, и R⁹ представляет собой гидроксил;

или R⁸ и R⁹ объединены с образованием оксогруппы.

(3) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 2, где

R⁴ представляет собой водород или оксо; и R⁸ представляет собой водород или метил, и R⁹ представляет собой гидроксил.

(4) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-3, причем состав представляет собой внутривенный состав. Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-3, причем состав представляет собой внутримышечный состав. Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-3, причем состав представляет собой подкожный состав.

(5) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретным вариантам осуществления 1-4, в котором нейростероид представляет собой аллопрегнанолон, ганаксолон, альфаксалон, альфадолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон или тетрагидрокортикостерон.

(6) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 5, в котором нейростероид представляет собой ганаксолон или аллопрегнанолон.

(7) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 6, в котором нейростероид представляет собой ганаксолон.

(8) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 6, в котором нейростероид представляет собой аллопрегнанолон.

(9) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-8, в котором наночастицы характеризуются D50, составляющим меньше чем 500 нм.

(10) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 9, в котором наночастицы характеризуются D90, составляющим меньше чем 500 нм.

(11) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 9, в котором наночастицы характеризуются D50, составляющим 10-300 нм.

(12) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-11, в котором по меньшей мере один поверхностный стабилизатор представляет собой полимерный поверхностный стабилизатор.

(13) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 12, в котором полимерный поверхностный стабилизатор представляет собой гидроксиэтилкрахмал, декстран, повидон или смесь любого из вышеперечисленных.

(14) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 13, в котором поверхностный стабилизатор представляет собой гидроксиэтилкрахмал (такой как гидроксиэтилкрахмал 130/0,4).

(15) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 13, в котором поверхностный стабилизатор представляет собой декстран, характеризующийся средней молекулярной массой, составляющей 40-75 кДа.

(16) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 15, в котором декстран представляет собой декстран 70.

(17) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 13, в котором поверхностный стабилизатор представляет собой повидон (такой как пласдон С-12 или пласдон С-17).

(18) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-17, причем состав содержит дополнительный поверхностный стабилизатор, и дополнительный поверхностный стабилизатор представляет собой ионное или неионное поверхностно-активное вещество.

(19) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 18, в котором поверхностно-активное вещество представляет собой холат натрия, дезоксихолат натрия, холе-

стеринсульфат натрия или смесь любого из вышеперечисленных.

(20) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 19, в котором поверхностно-активное вещество представляет собой дезоксихолат натрия.

(21) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-20, причем состав дополнительно содержит противовспенивающее средство.

(22) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 21, в котором противовспенивающее средство представляет собой симетикон.

(23) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-22 дополнительно содержащий криопротектор.

(24) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 23, в котором криопротектор представляет собой сахарозу, декстрозу, лактозу, D-сорбит или смесь любого из вышеперечисленных.

(25) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 24, в котором криопротектор представляет собой сахарозу.

(26) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-25, причем состав дополнительно содержит 0,5-1,5% хлорида натрия (мас.%).

(27) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 27, причем состав содержит приблизительно 0,9% хлорида натрия.

(28) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-27, дополнительно содержащий буфер.

(29) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 28, в котором буфер представляет собой фосфатный буфер.

(30) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 29, в котором буфер представляет собой натрий-фосфатный буфер.

(31) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-30, дополнительно содержащий консервант.

(32) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 31, в котором консервант представляет собой бензиловый спирт, хлорбутанол, 2-этоксиэтанол, парабены (включая в себя метил-, этил-, пропил-, бутилпарабен и комбинации), бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, хлоргексидин, фенол, 3-крезол, тиомерсал, соль фенолртути или смесь любого из вышеперечисленных.

(33) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из вышеперечисленных вариантов осуществления, в котором

нейростероид представляет собой ганаколон или аллопрегнанолон,

по меньшей мере один поверхностный стабилизатор представляет собой полимерный поверхностный стабилизатор, выбранный из гидроксипропилкрахмала, декстрана, повидона или смеси вышеперечисленного, и

состав содержит дополнительный поверхностный стабилизатор, и дополнительный поверхностный стабилизатор представляет собой поверхностно-активное вещество, выбранное из дезоксихолата натрия или холестеринсульфата натрия,

и соотношение (мас./мас.) нейростероида к поверхностному стабилизатору составляет приблизительно 10:1 - приблизительно 1:1.

(34) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 33, в котором соотношение (мас./мас.) нейростероида к полимерному поверхностному стабилизатору составляет приблизительно 4:1 - приблизительно 3:1.

(35) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 34, в котором соотношение (мас./мас.) нейростероида к полимерному поверхностному стабилизатору составляет приблизительно 3,3:1.

(36) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-35, в котором соотношение нейростероида к поверхностно-активному веществу (мас./мас.) составляет приблизительно 10:1,5 - приблизительно 10:0,1.

(37) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 23-36, в котором соотношение (мас./мас.) нейростероида к криопротектору составляет 4:1-1:4.

(38) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-37, причем состав находится в форме лиофилизированного порошка.

(39) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-37, причем состав представляет собой водную суспензию, и концентрация нейростероида составляет приблизительно 0,1 мг/мл - приблизительно 300 мг/мл.

(40) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-37 или 39, в котором мас.% нейростероида составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 30, и нейростероид представляет собой ганаколон или аллопрегнанолон.

(41) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 40, в

котором мас.% ганаксолона или аллопрегнанолон составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 2,0.

(42) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 23-42, в котором мас.% криопротектора в составе составляет приблизительно 5 - приблизительно 60.

(43) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 42, в котором мас.% криопротектора в составе составляет приблизительно 10 - приблизительно 40.

(44) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-43, характеризующийся рН в диапазоне, составляющем приблизительно 2,5-11,0.

(45) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 44, характеризующийся значением рН, составляющим приблизительно 7,0 - приблизительно 7,6.

(46) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 1, причем состав представляет собой водный состав, содержащий следующее:

(а) наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 500 нм, причем наночастицы содержат ганаксолон, где мас.% ганаксолона составляет 1-10;

(b) полимерный поверхностный стабилизатор представляет собой гидроксиэтилкрахмал, декстран, повидон или смесь любого из вышеперечисленных, где мас.% полимерного поверхностного стабилизатора составляет 2-20;

(с) дополнительный поверхностный стабилизатор, причем дополнительный поверхностный стабилизатор представляет собой ионное или неионное поверхностно-активное вещество, выбранное из холата натрия, дезоксихолата натрия, холестеринсульфата натрия, где мас.% поверхностно-активного вещества составляет 0,1-2,0;

(d) противовспенивающее средство.

(47) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 1, причем состав представляет собой водный состав, содержащий следующее:

(а) наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 500 нм, причем наночастицы содержат ганаксолон, где мас.% ганаксолона составляет приблизительно 5%;

(b) полимерный поверхностный стабилизатор, выбранный из гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 или пласдона С-12, где мас.% полимерного поверхностного стабилизатора составляет приблизительно 10;

(с) дополнительный поверхностный стабилизатор, причем дополнительный поверхностный стабилизатор представляет собой дезоксихолат натрия, где мас.% дезоксихолата натрия составляет приблизительно 0,75;

(d) симетикон, где мас.% симетикона составляет 0,009.

(48) Способ стерилизации инъекционного состава наночастиц нейростероида согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-47, предусматривающий воздействие на состав электронно-лучевого излучения, причем способ дает в результате стерилизованный состав наночастиц нейростероида, содержащий концентрацию продуктов разложения, составляющую не больше чем 0,2% мас./мас. нейростероида.

(49) Инъекционный нейростероидный состав согласно любому из конкретных вариантов осуществления 1-47, причем состав стерилизован с помощью облучения электронным пучком, и при этом состав содержит концентрацию продуктов разложения, составляющую не больше чем 0,2% мас./мас. нейростероида.

(50) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 49, где облучение электронным пучком представляет собой суммарную дозу, составляющую приблизительно 25кГр.

(51) Инъекционный нейростероидный состав согласно конкретному варианту осуществления 50, где облучение электронным пучком представляет собой дозу, выбранную из 5-50 кГр, 5-30 кГр, 5-25 кГр, 5-20 кГр, 5-15 кГр и 5-10 кГр.

(52) Инъекционный состав наночастиц ганаксолона, содержащий:

(а) наночастицы ганаксолона, характеризующиеся D50, составляющим 2000 нм или меньше, и (b) по меньшей мере один поверхностный стабилизатор;

где в сравнительном фармакокинетическом испытании с инъекционным не содержащим частицы составом ганаксолона той же дозировки состоящий из наночастиц состав проявляет большее значение C_{max} , чем не содержащий частицы состав ганаксолона.

(53) Инъекционный состав наночастиц ганаксолона, содержащий:

(а) наночастицы ганаксолона, характеризующиеся D50, составляющим 2000 нм или меньше, и (b) по меньшей мере один поверхностный стабилизатор;

где в сравнительном фармакокинетическом испытании с инъекционным не содержащим частицы составом ганаксолона той же дозировки состоящий из наночастиц состав проявляет большее значение $AUC_{6ч}$ в головном мозге, чем не содержащий частицы состав ганаксолона.

(54) Инъекционный состав наночастиц ганаксолона, содержащий:

(а) наночастицы ганаксолона, характеризующиеся D50, составляющим 2000 нм или меньше, и (b) по меньшей мере один поверхностный стабилизатор;

где в сравнительном фармакокинетическом испытании с инъекционным не содержащим частицы

составом ганаксолона той же дозировки состоящий из наночастиц состав проявляет большую концентрацию в головном мозге в любой момент времени от 15 до 100 мин после введения, чем проявляет не содержащий частицы состав ганаксолона в то же самое время после введения.

(55) Способ лечения пациента, характеризующегося наличием припадочного расстройства, инсульта или травматического повреждения головного мозга, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества инъекционного нейростероидного состава согласно любому из предыдущих конкретных вариантов осуществления.

(56) Способ согласно конкретному варианту осуществления 55, при котором припадочное расстройство представляет собой эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, сверхрефрактерный эпилептический статус или вызванную мутацией в гене PCDH19 детскую эпилепсию, ограниченную женским полом.

(57) Способ согласно конкретному варианту осуществления 55 или 56, при котором нейростероид представляет собой ганаксолон или аллопрегнанолон и дозировка вводимого нейростероида составляет приблизительно 1 - приблизительно 200 мг/кг.

(58) Способ согласно конкретному варианту осуществления согласно любому из конкретного варианта осуществления 55-57, где нейростероид представляет собой ганаксолон.

(59) Способ согласно любому из конкретных вариантов осуществления 55-58, при котором состав вводят внутривенно. Способ согласно любому из конкретных вариантов осуществления 55-58, при котором состав вводят внутримышечно.

(60) Способ согласно конкретному варианту осуществления 59, предусматривающий введение пациенту однократной болюсной дозы состава.

(61) Способ согласно конкретному варианту осуществления 60, при котором однократная болюсная доза обеспечивает достаточное количество ганаксолона для обеспечения у пациента C_{\max} ганаксолона в плазме, составляющей по меньшей мере 1000 нг/мл.

(62) Способ согласно конкретному варианту осуществления 61, при котором болюсная доза обеспечивает достаточное количество ганаксолона для обеспечения у пациента C_{\max} ганаксолона в плазме, составляющей приблизительно 1000 -приблизительно 6000 нг/мл.

(63) Способ согласно конкретному варианту осуществления 60 или 61, при котором болюсную дозу вводят в течение меньше чем 10 мин и C_{\max} достигается в пределах 1 ч после завершения введения.

(64) Способ согласно любому из конкретного варианта осуществления 60-63, при котором однократная болюсная доза содержит приблизительно 1 - приблизительно 20 мг/кг ганаксолона.

(65). Способ согласно любому из конкретных вариантов осуществления 55-59, предусматривающий введение многократных болюсных доз состава ганаксолона пациенту.

(66) Способ согласно конкретному варианту осуществления 65, при котором многократные болюсные дозы вводят в течение 1-10 дней с интервалами, составляющими 1-24 ч.

(67) Способ согласно конкретному варианту осуществления 65, при котором каждая болюсная доза обеспечивает достаточное количество ганаксолона для достижения у пациента C_{\max} ганаксолона в плазме, составляющей по меньшей мере 1000 нг/мл.

(68) Способ согласно конкретному варианту осуществления 65, при котором интервал между болюсными дозами составляет приблизительно 10 - приблизительно 24 ч и после достижения начальной C_{\max} концентрация ганаксолона в плазме составляет не ниже 100 нг/мл в любой момент времени между болюсными дозами.

(69) Способ согласно конкретному варианту осуществления 65, при котором интервал между болюсными дозами составляет приблизительно 20 - приблизительно 24 ч и после достижения начальной C_{\max} концентрация ганаксолона в плазме пациента не падает ниже 25% начальной C_{\max} в любой момент времени между болюсными дозами.

(70) Способ согласно любому из конкретных вариантов осуществления 65-69, при котором каждая болюсная доза содержит приблизительно 1 - приблизительно 20 мг/кг ганаксолона.

(71) Способ согласно любому из конкретных вариантов осуществления 55-59, предусматривающий введение внутривенной инфузии состава ганаксолона пациенту, с начальной болюсной дозой или без нее.

(72) Способ согласно конкретному варианту осуществления 71, предусматривающий введение внутривенной инфузии в течение 1-10 дней подряд со скоростью, составляющей 1-10 мг/кг/ч, без начальной болюсной дозы.

(73) Способ согласно конкретному варианту осуществления 72, предусматривающий введение начальной болюсной дозы, составляющей приблизительно 1 - приблизительно 20 мг/кг ганаксолона, с последующим в пределах 24 ч введением внутривенной инфузии состава ганаксолона в течение 1-10 дней подряд со скоростью, составляющей 1-10 мг/кг/ч.

(74) Способ согласно конкретному варианту осуществления 73, при котором начальная болюсная доза обеспечивает достаточное количество ганаксолона для обеспечения у пациента начальной C_{\max} ганаксолона в плазме, составляющей по меньшей мере 1000 нг/мл, и концентрация ганаксолона в плазме пациента не падает ниже 25% начальной C_{\max} до тех пор, пока инфузия не будет завершена.

(75) Способ согласно конкретному варианту осуществления 73, при котором начальная болюсная

доза обеспечивает достаточное количество ганаксолон для обеспечения у пациента начальной C_{\max} ганаксолон в плазме, составляющей приблизительно 100 - приблизительно 8000 нг/мл, пациенту затем вводят внутривенную инфузию состава ганаксолон в постоянной дозе, достаточной для обеспечения концентрации ганаксолон в плазме пациента, составляющей по меньшей мере 40% C_{\max} , с последующей внутривенной инфузией состава ганаксолон с постепенно снижающейся дозой так, чтобы концентрация ганаксолон в плазме пациента составляла меньше чем 20% C_{\max} при завершении внутривенной инфузии.

(76) Способ согласно любому из конкретных вариантов осуществления 55-75, при котором состав ганаксолон представляет собой первое активное средство, и его вводят одновременно или последовательно по меньшей мере с одним дополнительным активным средством.

(77) Способ согласно конкретному варианту осуществления 76, при котором по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой противосудорожное средство или анестезирующее/седативное средство.

(78) Способ согласно конкретному варианту осуществления 77, при котором по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой противосудорожное средство, выбранное из следующего: модулятор рецептора GABA_A, блокатор натриевых каналов, модулятор переносчика GABA GAT-1, модулятор трансаминазы GABA, блокатор потенциалзависимых кальциевых каналов и модулятор альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом.

(79) Способ согласно конкретному варианту осуществления 77, при котором по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой анестезирующее/седативное средство, выбранное из следующего: ингаляционные анестезирующие средства (включая в себя десфлуран, энфлуран, этилхлорид, галотан, изофлуран, метоксифлуран, севофлуран и трихлорэтилен), внутривенные, небарбитуратные анестезирующие средства (включая в себя атракурий, цисатракурий, этодимидат, кетамин, пропофол и рокуроний), барбитуратное анестезирующее средство (включая амобарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, тиамилал и тиопентал) и бензодиазепиновое анестезирующее средство (включая диазепам, флунитразепам, лоразепам и мидазолам).

(80) Способ согласно конкретному варианту осуществления 79, при котором дополнительное активное средство представляет собой анестезирующее/седативное средство и пациенту вводят достаточную дозировку анестезирующего/седативного средства для индукции комы.

(81) Способ согласно конкретному варианту осуществления 80, при котором дополнительное активное средство представляет собой барбитурат.

(82) Способ согласно конкретному варианту осуществления 81, при котором дополнительное активное средство представляет собой пентобарбитал или тиопентал.

(83) Способ согласно конкретному варианту осуществления 79, при котором дополнительное активное средство представляет собой пропофол.

(84) Способ согласно конкретному варианту осуществления 76, при котором первое дополнительное активное средство представляет собой противосудорожное средство и второе дополнительное активное средство представляет собой анестезирующее/седативное средство.

(85) Способ согласно конкретному варианту осуществления 84, при котором противосудорожное средство представляет собой карбамазепин, тиагабин, леветирацетам, ламотригин, прегабалин, габапентин или фенитоин и анестезирующее/седативное средство представляет собой пентобарбитал, тиопентал или пропофол.

Примеры

Сокращения:

ALLO - аллопрегнанолон;

GNX - ганаксолон;

HES - гидроксиэтилкрахмал.

Пример 1. Получение наносuspензии ганаксолон (10% по массе) посредством мокрого помола в шаровой мельнице.

Водную suspension (250 г), содержащую ганаксолон (25 г), гидроксиэтилкрахмал (7,5 г), дезоксихолат натрия (0,5 г) и 30% симетикон (1 каплю) подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с 0,3 мм YTZ шариками (стабилизированная иттрием мелющая среда, Tosoh Corporation, Japan, ZrO₂+HfO₂ (95 мас.%), Y₂O₂ (5 мас.%)). Две дополнительные части твердого дезоксихолата натрия (0,5 г каждая) добавляли через 100 и 130 мин после начала помола. Размер частиц полученной помолом suspension измеряли с использованием лазерного дифракционного анализатора размера частиц Horiba LA-910. Через 170 мин помола D50 составлял 192 нм (188 нм после 1 мин обработки ультразвуком). В этот момент помол останавливали и полученную помолом suspension хранили при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро помол возобновляли, пока общее время помола не достигало 320 мин, в этот момент D50 составлял 167 нм (169 нм после 1 мин обработки ультразвуком). Размер частиц D50 измеряли на лазерном дифракционном приборе Horiba 910.

Пример 2. Получение наносuspензии ганаксолон (20% по массе) посредством мокрого помола в шаровой мельнице.

Водную suspension (250 г), содержащую ганаксолон (50 г), гидроксиэтилкрахмал (15 г), дезоксихо-

лат натрия (3 г) и 30% симетикон (0,15 г) подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с помощью 0,3 мм YTZ шариков в течение 240 мин. D50 полученной помолом суспензии составлял 189 нм (185 нм после 1 мин обработки ультразвуком).

Пример 3. Получение наносуспензии ганаксолон (20% по массе) посредством мокрого помола в шаровой мельнице с использованием 0,2 мм YTZ шариков.

Водную суспензию ганаксолон, характеризующуюся таким же составом, как описано в примере 2, подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с помощью 0,2 мм YTZ шариков в течение 245 мин. D50 составлял 172 нм (167 нм после 1 мин обработки ультразвуком).

Пример 4. Получение наносуспензии ганаксолон, содержащей декстран 70, посредством мокрого помола в шаровой мельнице.

Водную суспензию ганаксолон (250 г), содержащую ганаксолон (25 г), декстран 70 (7,5 г), дезоксихолат натрия (1,5 г) и 30% симетикон (0,075 г), подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с помощью 0,2 мм YTZ шариков в течение 195 мин с получением наносуспензии ганаксолон с D50, составляющим 159 нм (158 нм после 1 мин обработки ультразвуком). Более длительный помол вызывал увеличение размера частиц до 215 нм (212 нм после 1 мин обработки ультразвуком).

Пример 5. Получение наносуспензии ганаксолон, содержащей 10% гидроксиэтилкрахмал.

Водную суспензию ганаксолон (250 г), содержащую ганаксолон (25 г), гидроксиэтилкрахмал (25 г), дезоксихолат натрия (3 г) и 30% симетикон (0,15 г), подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с помощью 0,2 мм YTZ шариков в течение 150 мин с получением наносуспензии ганаксолон со значением D50, составляющим 139 нм (140 нм после 1 мин обработки ультразвуком).

Пример 6. Разведение концентрата наносуспензии ганаксолон и стерилизующая фильтрация через 0,2 мкм фильтр.

Наносуспензию ганаксолон согласно примеру 5 разводили в 5 раз с помощью воды квалификации ВЭЖХ с получением наносуспензии, содержащей приблизительно 20 мг/мл ганаксолон. Указанную суспензию фильтровали через 0,2 мкм шприцевой фильтр (ацетат целлюлозы, 25 мм, 0,2 мкм, продукт №: 13-250020-25 PK, Scientific Strategies). Измеряли размер частиц профильтрованной суспензии ганаксолон и обнаружили, что он составлял: D50, 143 нм (143 нм после 1 мин обработки ультразвуком); D90, 219 нм; D95, 289 нм.

Пример 7. Процедура лиофилизации наносуспензии ганаксолон.

Наносуспензию ганаксолон, полученную согласно процедуре в примерах 1-5 (2 мл), помещали в 20 мл сцинтилляционный флакон HDPE (полиэтилен высокой плотности) с последующим добавлением соответствующего количества твердых неактивных фармацевтических вспомогательных веществ. После растворения по внешнему виду твердых вспомогательных веществ флакон погружали в ацетоновую баню с сухим льдом до полного замораживания содержимого флакона. Твердые вспомогательные вещества включают в себя, например, сахарозу, маннит, декстрозу, лактозу, D-сорбит и NaCl.

Флакон затем помещали в колбу лиофилизатора для лиофилизации и лиофилизировали до получения сухого твердого вещества. Лиофилизированный порошок ресуспендировали или в воде, или в 0,9% водном растворе хлорида натрия перед измерением размера частиц. В табл. 1 показаны лиофилизированные составы ганаксолон, содержащие гидроксиэтилкрахмал (ганаксолон/гидроксиэтилкрахмал =3,3:1). Значения D50 составов в табл. 1 перед лиофилизацией находились в диапазоне 214-230 нм. В табл.2 показаны лиофилизированные составы ганаксолон, содержащие декстран 70 (ганаксолон/декстран 70=3,3:1). Значение D50 перед лиофилизацией наносуспензии ганаксолон с сахарозой составляло 0,212 мкм перед лиофилизацией. В табл. 3 показаны лиофилизированные составы ганаксолон, содержащие гидроксиэтилкрахмал (ганаксолон/гидроксиэтилкрахмал =1:1). Значение D50 перед лиофилизацией составляло 0,139 мкм.

Таблица 1

Значения размера частиц (D50) лиофилизированных составов наносuspензии ганаксолонa (соотношение ганаксолонa к гидроксиптилкрахмалу 130/0,4 составляет 3,3:1) после повторного диспергирования в воде													
Состав	Композиция (масс.%)												
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Ганаксолон	73,48	53,74	42,36	53,74	42,36	53,74	42,36	53,74	42,36	53,74	42,36	40,64	29,75
Гидроксиптилкрахмал	22,04	16,12	12,71	16,12	12,71	16,12	12,71	16,12	12,71	16,12	12,71	12,19	8,93
Дезоксихолат натрия	4,41	3,22	2,54	3,22	2,54	3,22	2,54	3,22	2,54	3,22	2,54	2,44	1,79
Симетикон (30%)	0,07	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,03
Сахароза	0,00	26,87	42,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40,64	59,51
Маннит	0,00	0,00	0,00	26,87	42,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Декстроза	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26,87	42,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Лактоза	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26,87	42,36	0,00	0,00	0,00	0,00
D-Сорбит	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26,87	42,36	0,00	0,00
NaCl	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,06	0,00
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
D50 (мкм) ^a	24,168 (3,518)	0,320 (0,225)	0,279 (0,209)	51,85 (6,510)	20,48 (3,36)	0,330 (0,252)	11,223 (4,688)	0,352 (0,245)	0,971 (0,418)	0,328 (0,216)	0,335 (0,227)	0,226 (0,199)	0,207 (0,208)

^aЗначения D50 в круглых скобках -это значения после 1 мин обработки ультразвуком

Таблица 2

Значения размера частиц (D50) лиофилизированных составов наносuspензии ганаксолонa, содержащих декстран 70, после повторного диспергирования в воде		
Состав	Композиция (масс.%)	
	A (без сахарозы)	B (с сахарозой)
Ганаксолон	73,48	18,65
Декстран 70	22,04	5,60
Дезоксихолат натрия	4,41	1,12
30% эмульсия симетикона	0,07	0,02
Сахароза	0,00	74,61
Всего	100,00	100,00
D50 (мкм) ^a	26,165 (3,793)	0,224 (0,224)

^aЗначения D50 в круглых скобках представляют собой значения после 1 мин обработки ультразвуком

Таблица 3

Значения размера частиц (D50) лиофилизированных составов наносуспензии ганаксолон (соотношение ганаксолон к гидроксиэтилкрахмалу 130/0,4 составляет 1:1) после повторного диспергирования в 0,9% водном растворе хлорида натрия для инъекций		
Состав	Композиция (масс.%)	
	А (без сахарозы)	В (с сахарозой)
Ганаксолон	47,13	24,26
Гидроксиэтилкрахмал	47,13	24,26
Дезоксихолат натрия	5,66	2,91
30% эмульсия симетикона	0,08	0,04
Сахароза	0,00	48,52
Всего	100,00	100,00
D50 (мкм) ^a	0,275 (0,174)	0,161 (0,150)

^aЗначения D50 в круглых скобках представляют собой значения после 1 мин обработки ультразвуком

Пример 8. Стабильность размера частиц при хранении наносуспензии ганаксолон, содержащей 20% ганаксолон, 6% гидроксиэтилкрахмала, 1,2% дезоксихолата натрия и 0,06% симетикона (30% эмульсия).

Наносуспензию ганаксолон, содержащую (мас.%) 20% ганаксолон, 6% гидроксиэтилкрахмала, 1,2% дезоксихолата натрия и 0,6% симетикона (30% эмульсия) получали с помощью процедуры, описанной в примере 2. Размер частиц D50 измеряли на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц приборе Horiba 910 в течение 17-дневного периода. Начальный размер частиц составлял приблизительно 189 нм. Размер частиц вначале увеличивался приблизительно на 10%, но оставался стабильным после начального увеличения в течение оставшегося периода 17-дневного периода (см. фиг. 1).

Пример 9. Наносуспензия ганаксолон, содержащая поллоксамер 188.

В мельнице KDL Bachofen предусматривали прикрепление камеры для партий (приблизительно 350 мл) и 96 мм полиуретановый ротор прикрепляли к валу. Далее 265 мл 0,3 мм иттрий-циркониевых шариков добавляли в камеру с последующим добавлением 176,7 г суспензии ганаксолон (GNX). Медленно, в течение 15 мин суспензию ганаксолон добавляли к мелющей среде, содержащей Pluronic F-68 (поллоксамер 188) с непрерывным перемешиванием. Смесь медленно перемешивали в течение ночи. Суспензию подвергали помолу со скоростью 1 (1500 об/мин) с периодическим измерением размера частиц. Через 90 мин определили, что размер частиц D50 составлял 378 нм. Измерение D50 проводили на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Horiba 910.

Мелющая среда	
Pluronic F-68	27,0 г
Дезоксихолат натрия	2,7 г
30%эмульсия симетикона	0,2 г
Вода (DI)	до 200 г
Суспензия ганаксолон	
Ганаксолон	50 г
Мелющая среда	150 г
Конечная композиция помола (масс.%)	
Ганаксолон	25%
Pluronic F-68	10%
Дезоксихолат	1%

Пример 10. Наносуспезия ганаксолон, содержащая полоксамер 188, 0,1 мм шарики.

В мельнице KDL Bachofen предусматривали прикрепление камеры для партий (приблизительно 350 мл) и 96 мм полиуретановый ротор прикрепляли к валу. Далее 300 мл 0,1 мм иттрий-циркониевых шариков добавляли в камеру с последующим добавлением 134,6 г суспензии ганаксолон (GNX), характеризующуюся композицией, представленной в предыдущем примере 9. Суспензию подвергали помолу в течение 60 мин и размер частиц D50 измеряли через 20, 40, 60 мин помола.

Время (мин)	Размер частиц, мкм	После обработки ультразвуком, мкм
20	0,182	0,183
40	0,164	0,165
60	0,162	

Пример 11. Наносуспезия ганаксолон, содержащая 12,5% полоксамера 188 и декстран.

В мельнице KDL Bachofen предусматривали прикрепление камеры для партий (приблизительно 350 мл) и 96 мм полиуретановый ротор прикрепляли к валу. Далее 300 мл 0,1 мм иттрий-циркониевых шариков добавляли в камеру с последующим добавлением 176,5 г суспензии ганаксолон (GNX) для помола. Суспензию ганаксолон для помола получали путем комбинирования ингредиентов: декстрана, Pluronic F-68, дезоксихолата натрия и эмульсии симетикона с перемешиванием, и затем последним добавляя ганаксолон с перемешиванием. Суспензию перемешивали в течение 1,5 ч. Суспензию (176,5 г) добавляли в камеру для партий и включали мельницу на скорости 1. Суспензию подвергали помолу в течение 60 мин и размер частиц D50 измеряли через 20, 40, 50 и 60 мин помола.

Суспензия ганаксолон для помола	
Декстран (мол. масса 40000)	10,0 г
Pluronic F-68	25,0 г
Дезоксихолат натрия	0,5 г
Симетикон эмульсия 30%	0,2 г
Ганаксолон	20,0 г
Вода (DI)	до 200 г
Конечная композиция помола (масс.%)	
Ганаксолон	20%
Декстран	5%
Pluronic F-68	25%
Дезоксихолат натрия	0,25%

Время (мин)	Размер частиц, мкм	После обработки ультразвуком, мкм
20	0,221	0,219
40	0,173	-
50	0,166	0,168
60	0,164	-

Описанную выше подвергнутую помолу суспензию (64,4 г) обрабатывали с помощью метилпарабена Na (0,074 г) и лимонной кислоты (0,027 г) и размер частиц подвергали мониторингу с течением времени. Результаты представлены графически на фиг. 2.

День	Размер частиц, мкм
0	0,191
2	0,194
5	0,313
6	0,317

Пример 12. Получение наносуспензии аллопрегнанолонa посредством мокрого помола в шаровой мельнице.

Водную суспензию (125 г), содержащую аллопрегнанолон (12,5 г), гидроксиэтилкрахмал (12,5 г), дезоксихолат натрия (1,5 г) и 30% эмульсию симетикона (0,075 г), подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с 0,2 мм YTZ шариками в течение 210 мин. D50 подвергнутой помолу суспензии составлял 96 нм (96 нм после 1 мин обработки ультразвуком). Графики распределения частиц по размеру для составов ганаксолонa и аллопрегнанолонa, полученных согласно описанию в примерах 12-15, представлены на фиг. 6.

Пример 13. Получение наносуспензии аллопрегнанолонa посредством мокрого помола в шаровой мельнице.

Водную суспензию (169,7 г), содержащую аллопрегнанолон (21,5 г), гидроксиэтилкрахмал 130/0,4 (26,5 г), дезоксихолат натрия (2,1 г) и 30% эмульсию симетикона (0,10 г), подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с 0,2 мм YTZ шариками в течение 240 мин. D50 подвергнутой помолу суспензии составлял 98 нм (97 нм после 1 мин обработки ультразвуком).

Пример 14. Получение наносуспензии ганаксолонa, содержащей повидон, посредством мокрого помола в шаровой мельнице.

Водную суспензию ганаксолонa (175 г), содержащую ганаксолон (17,5 г), повидон (17,5 г), дезоксихолат натрия (2,1 г) и 30% симетикон (0,105 г), подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с 0,2 мм YTZ шариками в течение 180 мин с получением наносуспензии ганаксолонa с D50, составляющим 109 нм (111 нм после 1 мин обработки ультразвуком). Значение D50 составляло 114 нм (113 нм после 1 мин обработки ультразвуком) после 3 дней хранения при окружающих условиях.

Пример 15. Получение наносуспензии ганаксолонa, содержащей гидроксиэтилкрахмал, посредством мокрого помола в шаровой мельнице.

Водную суспензию ганаксолонa (175 г), содержащую ганаксолон (17,5 г), гидроксиэтилкрахмал 130/0,4 (17,5 г), дезоксихолат натрия (2,1 г) и 30% симетикон (0,105 г), подвергали помолу с использованием мельницы Netzsch (Minicer) с 0,2 мм YTZ шариками в течение 240 мин с получением наносуспензии ганаксолонa с D50, составляющим 106 нм (107 нм после 1 мин обработки ультразвуком).

Пример 16. Биодоступность составов наносуспензии и содержащих каптизол составов.

Определяли концентрацию ганаксолонa в плазме крыс и головном мозге крыс после введения 9, 12 или 15 мг/кг ганаксолонa в виде раствора каптизола или наносуспензии с гидроксиэтилкрахмалом 130/0,4. Использовали самцов крыс линии Sprague-Dawley возрастом 8-9 недели от Harlan Labs. Животные получали пищу и воду ad libitum в течение всего исследования, и их содержали в 12 ч/12 ч светотемновом режиме с включением света в 7:00 утра. Животных взвешивали перед введением соединений. Растворы ганаксолонa составляли в концентрации 2,5 мг/мл и объем корректировали с учетом больших дозировок. Инъекции вводили через хвостовую вену в виде болюсной дозы.

Плазму собирали через 5, 15, 30, 60 или 120 мин после введения доз. Головной мозг собирали через 5, 30 и 120 мин после введения доз. По три крысы использовали для каждой временной точки, и представленные содержания ганаксолонa представляют собой среднее содержание ганаксолонa в плазме или головном мозге всех трех крыс. Кровь собирали путем ретро-орбитального кровотечения или пункции сердца. Образцы крови собирали в покрытые K^{2+} EDTA пробирки. Образцы плазмы получали путем центрифугирования крови в центрифуге с охлаждением (3000 об/мин в течение 10 мин при 4°C). РК характеристики плазмы являлись сходными для составов ганаксолонa с каптизолом и наносуспензии ганаксолонa (см. фиг. 3), тем не менее наносуспензия производила значимо более высокие и более устойчивые во времени содержания ганаксолонa в головном мозге (см. фиг. 4). Составы ганаксолонa с каптизолом и наносуспензии ганаксолонa, используемые в этом эксперименте и эксперименте, представленном в следующем примере, представлены в табл.4А.

Таблица 4А

Состав	Композиция (масс.%)	Концентрация ганаксолон (мг/мл)
Ганаксолон/ раствор каптизола	Ганаксолон: 0,22% Каптизол: 26,84% Вода: 72,94%	2,5 мг/мл
Наносuspензия ганаксолон	Ганаксолон: 0,25% Гидроксиэтилкрахмал 130/0,4: 0,25% Дезоксихолат натрия: 0,03% Симетикон, 30% эмульсия: 0,0006%	2,5 мг/мл
Состав	Композиция (масс.%)	Концентрация ганаксолон (мг/мл)
	Вода: 99,47%	

Пример 17. Содержание в головном мозге и плазме наносuspензии ганаксолон и аллопрегнанолон и растворов ганаксолон и аллопрегнанолон в каптизоле.

Крысам вводили дозы, составляющие приблизительно 1 мг/мл ганаксолон в виде наносuspензии или в виде раствора каптизола. Использовали дозировку, составляющую 1 мг/кг. Содержание ганаксолон в плазме и содержание ганаксолон в головном мозге определяли через 5, 15, 30 и 120 мин. По три крысы использовали для каждой временной точки, и представленные содержания ганаксолон представляют собой среднее содержание ганаксолон в плазме или головном мозге всех трех крыс. Такое же исследование проводили с использованием аллопрегнанолон в виде наносuspензии или раствора каптизола. Составы ганаксолон и аллопрегнанолон, используемые в этом эксперименте, представлены в табл. 4В. Результаты этого эксперимента показаны на фиг. 5.

Таблица 4В

Состав	Композиция (масс.%)	Концентрация лекарственного средства (мг/мл)
Ганаксолон/ раствор каптизола	Ганаксолон: 0,097% Каптизол: 5,85% Вода: 94,05%	0,99 мг/мл
Наносuspензия ганаксолон (D50: 143 нм)	Ганаксолон: 0,10% Гидроксиэтилкрахмал 130/0,4: 0,10% Дезоксихолат натрия: 0,012% Симетикон, 30% эмульсия: 0,0006% Вода: 99,79%	0,98 мг/мл
Аллопрегнанолон/ раствор каптизола	Ганаксолон: 0,079% Каптизол: 5,85% Вода: 94,07%	0,81 мг/мл
Наносuspензия аллопрегнанолон (D50: 95 нм)	Аллопрегнанолон: 0,10% Гидроксиэтилкрахмал 130/0,4: 0,10% Дезоксихолат натрия: 0,012% Симетикон, 30% эмульсия: 0,0006% Вода: 99,79%	0,95 мг/мл

Пример 18. Результаты наблюдений за поведением и уровни седативного эффекта для наносuspензии ганаксолон и растворов ганаксолон в каптизоле.

Настоящее исследование состояло из введения ганаксолон в дозе, составляющей 9, 12, или 15 мг/мл, или носителя (отрицательного контроля) в составах, содержащих каптизол, и составах наносuspензии. Инъекции вводили через хвостовую вену в виде болюсной дозы. Поведение животных регистрировали через 5, 15, 30, 60, 120, 180 и 240 мин после введения доз. Конечные образцы крови/плазмы и головного мозга собирали через 4 ч.

Животные являлись такими, как описано в примере 16. 4 животных использовали для каждой группы лечения. В табл.5 ниже проиллюстрирован дизайн эксперимента для экспериментов по седативному эффекту. Составы описаны в примере 16, в табл.4А. Для каждого из экспериментальных условий, перечисленных в табл.5, оценка и конечная точка представляет собой (1) уровень и продолжительность седативного эффекта и (2) содержание ганаксолон в плазме и головном мозге по окон-

чанию эксперимента (4 ч после введения дозы).

Таблица 5

Лечение	Состав	Размер группы	Доза (мг/кг)
Носитель	30% каптизол	4	0
Ганаксолон	30% каптизол	4	9
Ганаксолон	30% каптизол	4	12
Ганаксолон	30% каптизол	4	15
Носитель	Наносуспензия	4	0
Ганаксолон	Наносуспензия	4	9
Ганаксолон	Наносуспензия	4	12
Ганаксолон	Наносуспензия	4	15

Производили наблюдения за крысами в отношении изменений в поведении через 5, 15, 30, 60, 120, 180 и 240 мин после введения. Наблюдатель работал в слепом режиме по отношению к лечению. Качественные изменения в поведении оценивали в баллах следующим образом вместе с любыми соответствующими наблюдениями.

0 = бодрствование, отсутствие седации; никаких изменений в наблюдаемой локомоции или поведении.

1 = легкая седация; нарушенное, замедленное движение, невосприимчивость к некоторым раздражителям, неповрежденный выпрямительный рефлекс.

2 = глубокая седация; животное подвергнуто седации; лежащее на боку, потеря выпрямительного рефлекса (LRR).

3 = анестезия; потеря рефлекса одергивания пальца задней лапы.

Состояние здоровья животных подвергали мониторингу, особенно температуру тела. Если животные являлись холодными на ощупь, центральную температуру тела подвергали мониторингу с помощью ректального зонда и записывали ее. Тем не менее, отсутствовала необходимость в грелке-подушке для поддержания температуры тела. Животных, которые получали балл седативного поведения, составляющий 2, помещали на синюю подушку, лежащую поверх подстилки для предотвращения задыхания, и указанных животных подвергали тщательному мониторингу. Все атипичные или аномальные формы поведения или проблемы со здоровьем документально фиксировали.

Поведение оценивали в баллах с использованием четырехбалльной шкалы (0, 1, 2 или 3) и категориальные данные анализировали с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса в каждый отдельный момент времени с использованием Prism GraphPad (версия 6). Ретроспективный анализ состоял из критериев множественного сравнения Дуннета (все попарно), со значимостью, установленной на $P < 0,05$. РК данные анализировали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа.

Как содержащие каптизол составы ганаксолон, так и составы наносуспензии ганаксолон оказывали сильный седативный эффект, и все крысы на каждом уровне дозы получали балл седации, составляющий 2, через 5 мин после инъекции (фиг. 7). Составы проявляли связанные с дозой эффекты на седацию с течением времени, при этом седация продолжалась в течение 30-120 мин, в зависимости от дозы и состава носителя (фиг. 7). Оказывающая наибольший седативный эффект комбинация дозы/состава представляла собой 15 мг/кг состава наносуспензии ганаксолон; 2 из 4 крыс в этой группе все еще находились под действием седативного эффекта через 120 мин после инъекции. Все животные независимо от дозы или состава бодрствовали через 3 часа после инъекции.

В общем состав наносуспензии производил более продолжительную седацию, чем содержащий каптизол состав. Индивидуальные непараметрические дисперсионные анализы Краскела-Уоллиса в каждый отдельный момент времени не выявили каких-либо статистических различий между содержащими каптизол составами и наносуспензионными составами. Тем не менее, при анализе с помощью непараметрического t-критерия Манна-Уитни доза ганаксолон, составляющая 12 мг/кг, в каптизоле оказывала значимо меньший седативный эффект, чем сопоставимая доза ганаксолон в наносуспензии через 60 мин после введения.

Было обнаружено, что наносуспензионные составы характеризуются повышенными эффектами на поведение, на что указывают: более продолжительный латентный период до пробуждения, гемолиз/кровянистая моча (2 крысы в дозе 12 мг/кг и 1 крыса в дозе 15 мг/кг) и замедленное/нерегулярное дыхание сразу после инъекции (1 крыса в дозе 12 мг/кг и 1 крыса в дозе 15 мг/кг).

РК характеристики плазмы являлись сходными между двумя составами. Тем не менее, при иссле-

довании содержаний в головном мозге наносуспензионный состав производил значимо более высокие и продолжительные по времени содержания, чем содержащий каптизол состав. Такая фармакокинетика в головном мозге являлась параллельной поведенческому седативному ответу. Указанные данные показаны на фиг. 3 и 4.

В заключение, как содержащие каптизол, так и наносуспензионные составы оказывали сильный седативный эффект и проявляли зависимые от дозы эффекты на седацию в зависимости от времени. Наносуспензии, как оказалось, характеризовались увеличенным седативным эффектом. Этот увеличенный поведенческий ответ наиболее вероятно обусловлен повышенной абсорбцией нейростероида в головном мозге из наносуспензионного состава.

Пример 19. Облучение электронным пучком инъекционных составов наночастиц.

Инъекционные составы наночастиц нейростероида, полученные согласно описанию в предыдущих примерах, заполняли в 8 мл стеклянные флаконы и закрывали крышками. Флаконы подвергали облучению электронным пучком в дозе, составляющей 25 кГр, стандартной дозе для получения стерильного продукта. Составы наночастиц оценивали в отношении внешнего вида до и после облучения электронным пучком, анализа ВЭЖХ и составов примесей до и после облучения, относительной вязкости до и после облучения и размера частиц (D50 и D90) до и после облучения электронным пучком. Не наблюдали каких-либо изменений во внешнем виде после облучения электронным пучком для любой из исследуемых нейростероидных наносуспензий. Анализ нейростероида и составов примесей определяли посредством стандартных процедур ВЭЖХ. Измерения вязкости получали с использованием вискозиметра Оствальда. Относительную вязкость рассчитывали в виде соотношения времени истечения между наносуспензией и деионизированной водой. Измерения размера частиц D50 и D90 получали с использованием лазерного дифракционного анализатора размера частиц Horiba 910.

В табл.6 показаны композиции состава I-VI, которые используют в экспериментах с облучением электронным пучком, показанных ниже. Полимеры, используемые в составе I-VI, представляют собой следующие: I - пласдон С-17; II, V и VI - гидроксипропилкрахмал 130/0,4; III - декстран 70; IV - пласдон С-12; API представляет собой ганаксолон для всех составов за исключением состава VI. API представляет собой аллопрегнанолон для состава VI.

Таблица 6

Композиция составов I-VI						
Состав	I	II	III	IV	V	VI*
Ганаксолон	5,43%	5,42%	5,57%	5,50%	5,50%	5,50%
Полимер	5,43%	5,42%	5,57%	5,50%	11,00%	5,50%
Дезоксихолат натрия	0,65%	0,65%	0,67%	0,66%	0,66%	0,66%
30% эмульсия симетикона	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Деионизированная вода	88,46%	88,46%	88,16%	88,31%	82,81%	88,31%
Всего	100,00%	100%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

*API представлял собой аллопрегнанолон

В табл.7 показан анализ ВЭЖХ нейростероида и состав примесей для различных инъекционных составов наночастиц нейростероида (I-VI) после облучения электронным пучком в дозе, составляющей 25 кГр. Никаких значимых изменений в составе примесей не наблюдали для любого исследуемого состава.

Таблица 7

Состав	Соотношение полимера к нейростероиду	Анализ ВЭЖХ (% от контроля) после облучения электронным пучком, 25 кГр	Состав примесей после облучения электронным пучком, 25 кГр
I	1	100,40	Без изменения
II	1	101,49	Без изменения
III	1	99,22	Без изменения
IV	1	98,01	Без изменения
V	2	99,56	Без изменения
VI	1	99,93	Без изменения

В табл.8 показаны значения D50 и D90 для перечисленных выше инъекционных составов наночастиц нейростероида (I-VI) до и после облучения электронным пучком. Образцы содержали сахарозу в

количестве, превышающем в 2 раза мас.% нейростероида.

Таблица 8

Состав	Необлученный контроль		После облучения электронным пучком, 25 кГр			
	D50 (нм)	D90 (нм)	без сахарозы		с сахарозой (2×нейростероида)	
			D50 (нм)	D90 (нм)	D50 (нм)	D90 (нм)
I	168	355	178	415	178	402
II	163	273	171	299	180	383
III	150	231	156	236	163	267
IV	153	218	155	215	151	215
V	155	238	162	271	170	323
VI	107	164	107	166	106	164

В табл.9 представлена относительная вязкость для составов ганаксолонa I-V, перечисленных в табл.6, до и после облучения электронным пучком.

Таблица 9

Состав	Относительная вязкость до облучения электронным пучком, контроль	Относительная вязкость (после облучения электронным пучком, 25 кГр)	% изменения
I	2,226	2,279	2,42%
II	3,178	2,850	-10,32%
III	4,508	3,428	-23,96%
IV	1,853	1,856	0,16%
V	6,300	5,827	-7,51%

Пример 20. Облучение электронным пучком лиофилизированного порошка составов наночастиц ганаксолонa.

Сахарозу (250 мг) добавляли к жидкому составу наночастиц ганаксолонa (2 мл) в 8 мл стеклянной флаконе и растворяли. Смесь замораживали на сухом льду в течение приблизительно 2 ч и лиофилизировали с получением белого уплотненного осадка. Композиции лиофилизированных порошков показаны в табл.10. Лиофилизированные порошки подвергали облучению электронным пучком в дозе, составляющей 25 кГр. Данные о размере частиц получали после разведения лиофилизированных составов в деионизированной воде.

Таблица 10

<u>Композиция, физические и химическое стабильность лиофилизированного порошка наночастиц ганаксолон после облучения электронным пучком в дозе, составляющей 25 кГр</u>			
	Лиофилизированный порошок I (пласдон С-17)	Лиофилизированный порошок II (гидроксиэтилкрахмал 130/0,4)	Лиофилизированный порошок III (декстран 70)
Ингредиенты	масс. %	масс. %	масс. %
Ганаксолон	22,58%	22,56%	22,88%
Полимер	22,58%	22,56%	22,88%
Дезоксихолат Na	2,70%	2,71%	2,75%
Симетикон	0,14%	0,12%	0,12%
Сахароза	51,99%	52,04%	51,36%
Всего	100,00%	100,00%	100,00%
D50 (нм)	150	188	147
D90 (нм)	266	455	259
Анализ ВЭЖХ	97,6%	97,6%	95,4%
Состав примесей	Без изменения	Без изменения	Без изменения

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инъекционный нейростероидный состав, содержащий наночастицы со стабильным размером частиц, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 2000 нм, причем наночастицы содержат:

- нейростероид, выбранный из ганаксолон и аллопрегнанолон;
- гидроксиэтилкрахмал, причем соотношение (мас./мас.) нейростероида к гидроксиэтилкрахмалу составляет от 4:1 до 0,5:1;
- ионное поверхностно-активное вещество, выбранное из холата натрия, дезоксихолата натрия, холестеринсульфата натрия и смеси любого из вышеперечисленных.

2. Инъекционный нейростероидный состав по п.1, содержащий наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 500 нм; причем состав представляет собой внутривенный состав; и нейростероид представляет собой ганаксолон.

3. Инъекционный нейростероидный состав по п.1 или 2, причем состав дополнительно содержит противовспенивающее средство.

4. Инъекционный нейростероидный состав по любому из пп.1-3, в котором поверхностно-активное вещество представляет собой дезоксихолат натрия.

5. Инъекционный нейростероидный состав по любому из пп.1-4, дополнительно содержащий криопротектор, причем криопротектор представляет собой сахарозу, декстрозу, лактозу, D-сорбит или смесь любого из вышеперечисленных.

6. Инъекционный нейростероидный состав по любому из пп.1-5, дополнительно содержащий одно или более из следующего:

- 0,5-1,5% хлорида натрия (мас. %);
- буфер;
- консервант, причем консервант представляет собой бензиловый спирт, хлорбутанол, 2-этоксизтанол, парамены, предпочтительно метил-, этил-, пропил-, бутилпарабен и комбинации, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, хлоргексидин, фенол, 3-крезол, тиомерсал, соль фенолртути или смесь любого из вышеперечисленных.

7. Инъекционный нейростероидный состав по любому из пп.1-6, в котором соотношение (мас./мас.) нейростероида к гидроксиэтилкрахмалу составляет от 4:1 до 1:1; и поверхностно-активное вещество представляет собой дезоксихолат натрия; причем соотношение нейростероида к поверхностно-активному веществу (мас./мас.) составляет от 10:1,5 до 10:0,1.

8. Состав по любому из пп.1-7, причем состав находится в форме лиофилизированного порошка.

9. Состав по любому из пп.1-8, причем состав представляет собой водную суспензию и концентрация нейростероида составляет приблизительно 0,1 мг/мл - приблизительно 300 мг/мл.

10. Инъекционный нейростероидный состав по п.1, причем состав представляет собой водный состав, содержащий:

(а) наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 500 нм, причем наночастицы содержат ганаксолон, где мас.% ганаксолон составляет 1-10;

(b) гидроксиэтилкрахмал, где мас.% гидроксиэтилкрахмала составляет 2-20;

(с) дезоксихолат натрия, где мас.% дезоксихолата натрия составляет 0,1-2,0;

(d) противовспенивающее средство.

11. Инъекционный нейростероидный состав по п.1, причем состав представляет собой водный состав, содержащий

(а) наночастицы, характеризующиеся D50, составляющим меньше чем 500 нм, причем наночастицы содержат ганаксолон, где мас.% ганаксолон составляет 5;

(b) гидроксиэтилкрахмал 130/0,4, где мас.% гидроксиэтилкрахмала составляет от 5 до 10;

(с) дезоксихолат натрия, где мас.% дезоксихолата натрия составляет 0,75;

(d) симетикон, где мас.% симетикона составляет 0,009.

12. Способ стерилизации инъекционного состава наночастиц нейростероида по любому из пп.1-11, предусматривающий воздействие на состав электронно-лучевого излучения, где способ дает в результате стерилизованный состав наночастиц нейростероида, содержащий концентрацию продуктов разложения, составляющую не больше чем 0,2% мас./мас. нейростероида.

13. Инъекционный нейростероидный состав по любому из пп.1-11, причем состав стерилизован с помощью облучения электронным пучком, и при этом состав содержит концентрацию продуктов разложения, составляющую не больше чем 0,2% мас./мас. нейростероида.

14. Инъекционный нейростероидный состав по п.13, причем облучение электронным пучком представляет собой суммарную дозу, составляющую приблизительно 25 кГр.

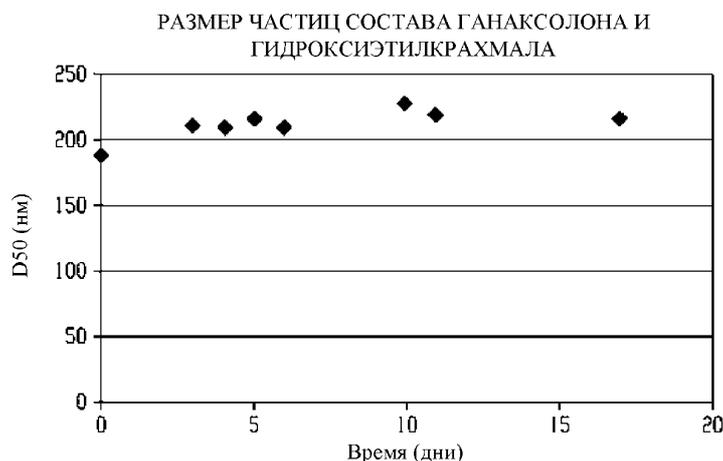
15. Применение инъекционного нейростероидного состава по п.2 для лечения припадочного расстройства, инсульта или травматического повреждения головного мозга у пациента.

16. Применение по п.15, при котором припадочное расстройство представляет собой эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, свёрхрефрактерный эпилептический статус или вызванную мутацией в гене PCDH19 детскую эпилепсию, ограниченную женским полом.

17. Применение по любому из пп.15 или 16, при котором

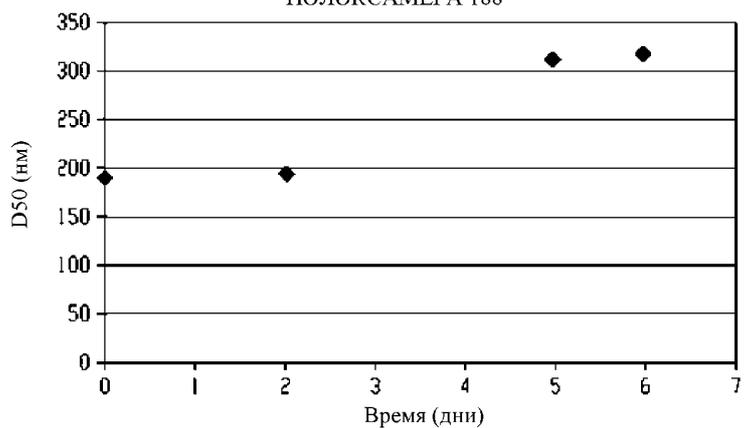
инъекционный состав ганаксолон представляет собой первое активное средство, и его вводят одновременно или последовательно по меньшей мере с одним дополнительным активным средством;

по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой противосудорожное средство или анестезирующее/седативное средство.

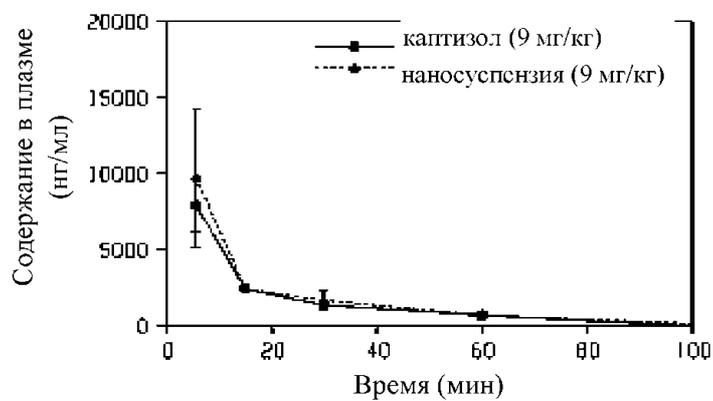


Фиг. 1

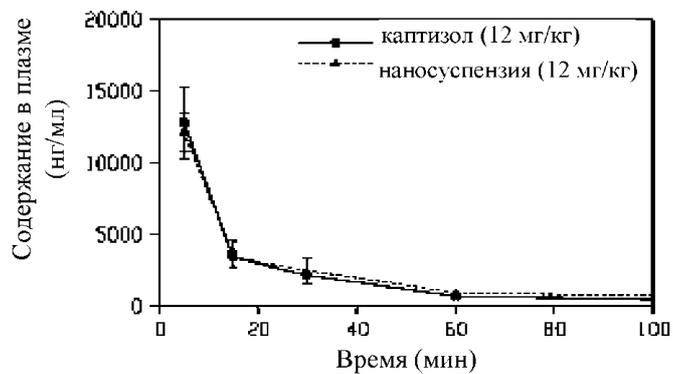
РАЗМЕР ЧАСТИЦ СОСТАВА ГАНАКСОЛОНА И
ПОЛОКСАМЕРА 188



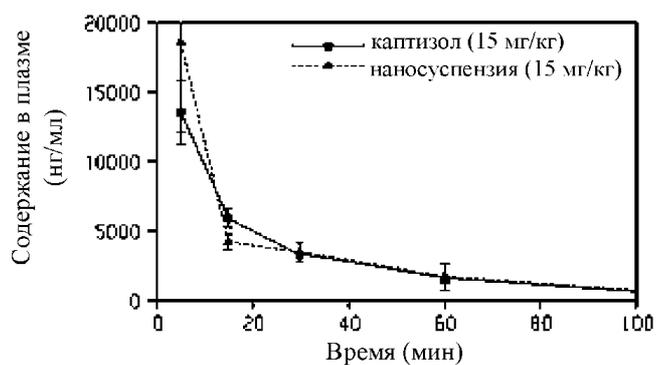
Фиг. 2



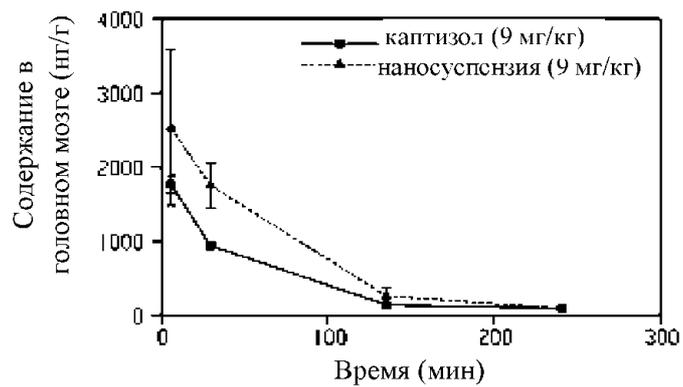
Фиг. 3А



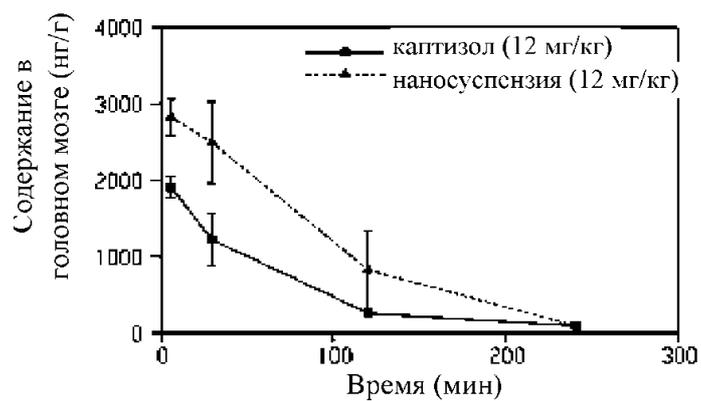
Фиг. 3В



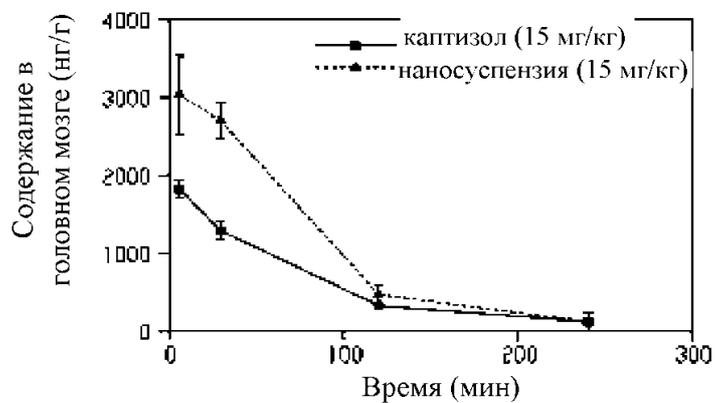
Фиг. 3С



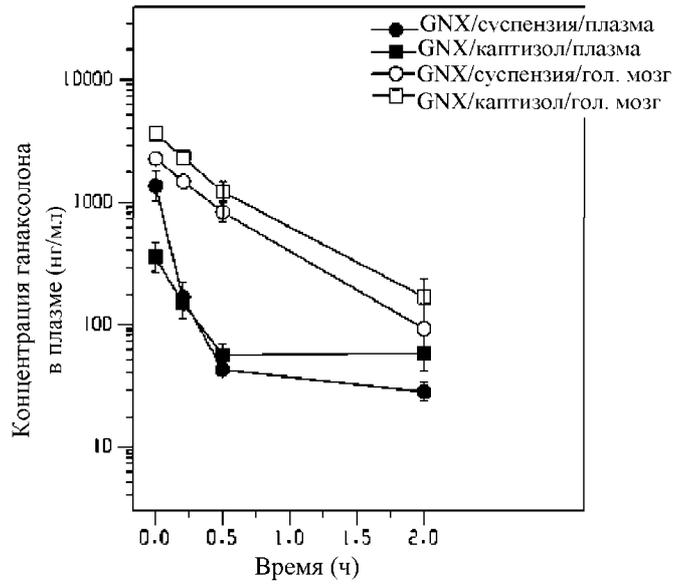
Фиг. 4А



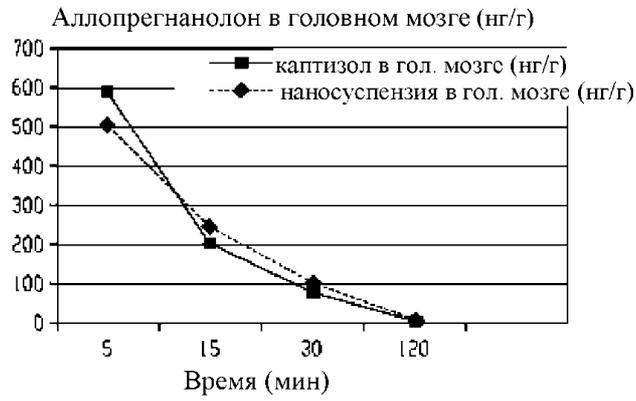
Фиг. 4В



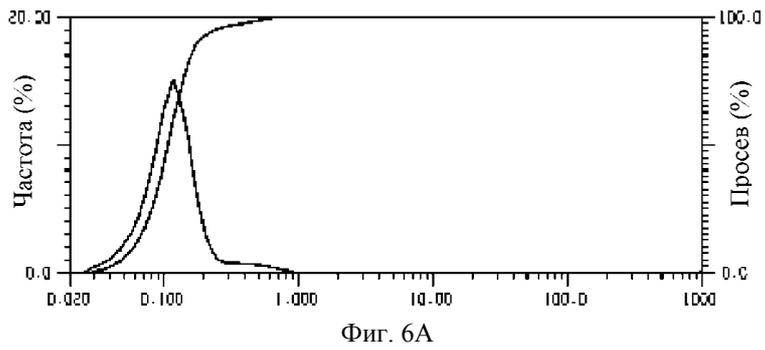
Фиг. 4С



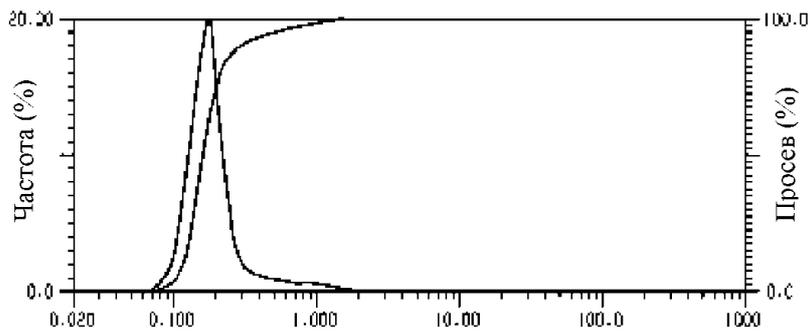
Фиг. 5А



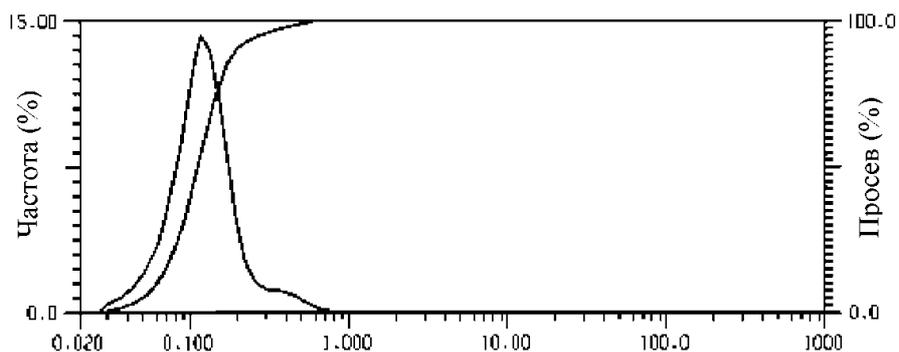
Фиг. 5В



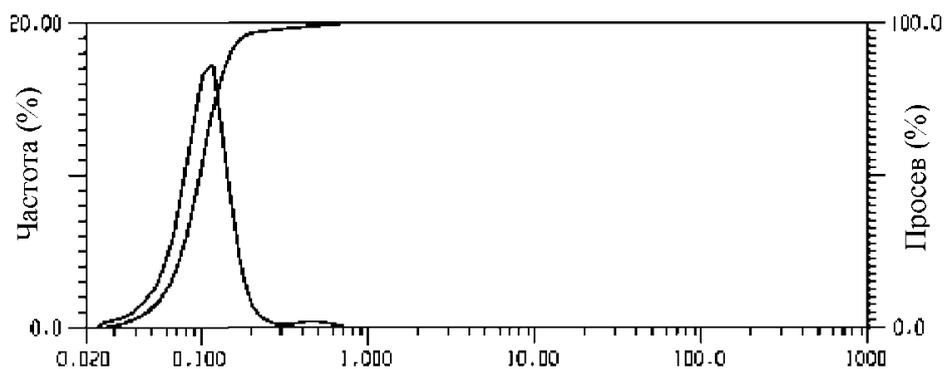
Фиг. 6А



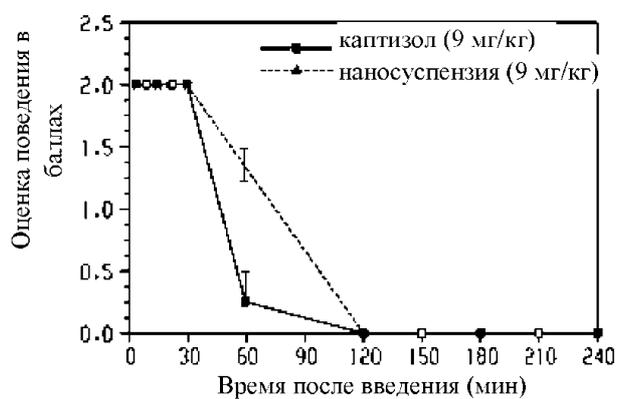
Фиг. 6В



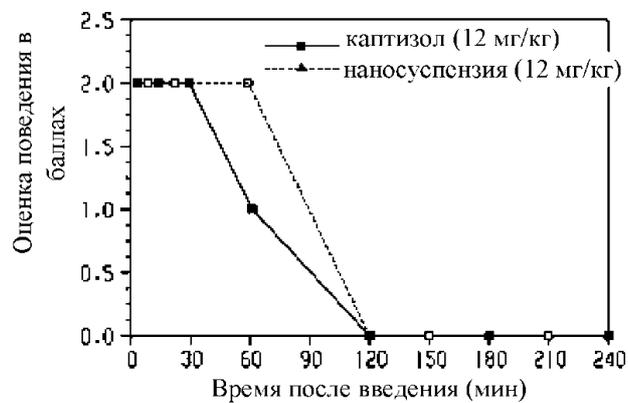
Фиг. 6С



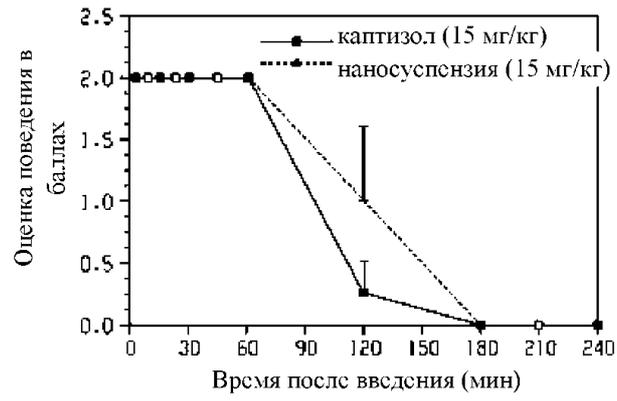
Фиг. 6D



Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 7С



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2