

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992123** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.14

(54) ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТАГОНИСТА P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРА

(31) PCT/EP2017/056175

(32) 2017.03.15

(33) EP

(86) PCT/EP2018/056372

(87) WO 2018/167139 2018.09.20

(71) Заявитель:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

(72) Изобретатель:

**Бауманн Мартина, Крамберг Маркус,
Рай Маркус, Ридерер Маркус, Ру
Себастьян (CH)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора, выбранному из группы, состоящей из бутилового эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты, (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола и (1S,2R,3S,4R)-4-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]циклопентан-1,2,3-триола, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства при подкожном или внутрикожном введении.

A1

201992123

201992123

A1

ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТАГОНИСТА P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРА5 Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора, выбранному из группы, состоящей из бутилового эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (упоминается в
10 дальнейшем как “Соединение 1”), (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтоксид)циклопентан-1,2-диола (упоминается в дальнейшем как “тикагрелор”), и (1S,2R,3S,4R)-4-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]циклопентан-1,2,3-триола (упоминается в дальнейшем как
15 “тикагрелор-М”), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного средства при подкожном или внутривенном введении.

Предпосылки создания изобретения

Когда нарушается целостность сосудов, циркулирующие тромбоциты
20 прилипают к поврежденной стенке сосуда и объединяются, образуя пробку, которая герметизирует место повреждения, чтобы предотвратить потерю крови. Секционное патологоанатомическое исследование показало, что разрыв атеросклеротических бляшек может привести к неконтролируемому тромбообразованию и окклюзии сосудов (Davies MJ и др. (1986) Circulation
25 73:418-427). Ингибирование агрегации тромбоцитов признано эффективной стратегией для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с атеросклеротическим заболеванием в коронарной, периферической и цереброваскулярной циркуляции (Davi G и др. (2007) N Engl J Med 357:2482-2494).

30 АДФ рецепторы P2Y₁ и P2Y₁₂ играют критическую роль в активации и агрегации тромбоцитов (Andre P и др. (2003) J Clin Invest 112:398-406). Ингибирование рецептора P2Y₁₂ является подтвержденной концепцией предотвращения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острыми коронарными синдромами (ACS) что продемонстрировано

тиенопиридином, тиклопидином, клопидогрелем и прасугрелем (Franchi F и др. (2015) *Nat Rev Cardiol* 12:30-47). Эти препараты после метаболической активации необратимо блокируют рецептор P2Y₁₂ и функцию тромбоцитов (Antman EM и др. (2004) *Circulation* 110:588-636; Anderson JL и др. (2011) *Circulation* 123:e426-579), что приводит к повышению эффективности и увеличению кровотечения (Wiviott SD и др. (2007) *Circulation* 116:2923-2932). В исследованиях с использованием P2Y₁₂ нокаутированных мышей было показано, что клопидогрел и прасугрел вызывали большую потерю крови после пересечения хвоста по сравнению с носителем, что указывает на то, что повышенная потеря крови может быть связана с нецелевым действием тиенопиридинов (Andre P и др. (2011) *J Pharmacol Exp Ther* 338:22-30).

Доклинические исследования с прямым и обратимо связывающим антагонистом P2Y₁₂ тикагрелором продемонстрировали более широкое терапевтическое окно на моделях тромбоза у крыс и собак по сравнению с клопидогрелем (van Giezen JJ и др. (2009) *Thromb Res* 124:565-571; Becker RC и др. (2010) *Thromb Haemost* 103:535-544). Утверждалось, что обратимость связывания тикагрелора с P2Y₁₂ может объяснить эту разницу. У пациентов, тикагрелор достигал более высокой степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел (Husted S и др. (2006) *Eur Heart J* 27:1038-1047; Cannon CP и др. (2010) *Lancet* 375:283-293) и в исследовании фазы III (PLATO) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, тикагрелор продемонстрировал превосходную эффективность и отсутствие существенной разницы в риске серьезных кровотечений для клопидогрела. Тем не менее, для тикагрелор сообщалось о значительном увеличении числа фатальных внутричерепных кровотечений и крупных или незначительных кровотечений в соответствии с критериями исследования (Wallentin L и др. (2009) *N Engl J Med* 361:1045-1057).

Несколько исследований подтвердили пользу более раннего введения ингибиторов функции тромбоцитов, например ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), в частности, у пациентов с очень ранним введением после появления симптомов (Van't Hof AW и др. (2008) *Lancet* 372:537-546; Herrmann HC и др. (2009) *JACC Cardiovasc Interv* 2:917-924; ten Berg JM и др. (2010) *J Am Coll Cardiol* 55:2446-2455). Кроме того, различные исследования и метаанализ позволили предположить, что предварительное лечение клопидогрелем пациентов с STEMI

сможет снизить частоту ишемических событий без чрезмерного кровотечения (Sabatine MS и др. (2005) JAMA 294:1224-1232; Bellemain-Appaix A и др. (2012) JAMA 308:2507-2516; Zeymer U и др. (2012) Clin Res Cardiol 101:305-312).

Однако эффективность клопидогрела ограничена его медленным началом

- 5 действия и переменным ответом (Oliphant CS и др. (2016) J Pharm Pract 29:26-34). Сообщалось, что пероральные антагонисты P2Y₁₂ рецептора тикагрелор и прасугрел ингибируют функцию тромбоцитов менее чем за 1 час (Storey RF и др. (2010) J Am Coll Cardiol 56:1456-1462; Wiviott SD и др. (2007) Circulation 116:2923-2932). Однако противоречивые исследования показали, что полное
- 10 воздействие прасугрела или тикагрелора на функцию тромбоцитов может занять несколько часов у пациентов с STEMI (Alexopoulos D и др. (2012) Circ Cardiovasc Interv 5:797-804; Valgimigli M и др. (2012) JACC Cardiovasc Interv 5:268-277; Parodi G и др. (2013) J Am Coll Cardiol 61:1601-1606; Montalescot G и др. (2014) N Engl J Med 371:2339). В самом деле, в клиническом исследовании
- 15 ATLANTIC (Montalescot G и др. (2013) N Engl J Med 369:999-1010) было обнаружено, что две сопервичные конечные точки существенно не различались между группой пациентов с продолжающейся STEMI, которые получали раннее догоспитальное лечение (в машине скорой помощи) перорально тикагрелором, и группой, которая получала лечение только позднее в больнице (в лаборатории
- 20 катетеризации). Двумя сопервичными конечными точками были (i) часть пациентов, у которой не наблюдалось 70% или большего подъема сегмента ST перед чрескожным коронарным вмешательством (PCI) и (ii) часть пациентов, у которой не было тромболиза при инфаркте миокарда степени течения 3 в артерии, связанной с инфарктом, при начальной ангиографии. Montalescot и др.
- 25 заявляли, что помимо чрезвычайно короткого времени для PCI в этом исследовании “еще одно потенциальное ограничение связано с отсроченной абсорбцией перорально вводимых антагонистов P2Y₁₂ рецепторов” и что “начало действия могло быть дополнительно отсрочено при одновременном введении морфина половине изучаемой линии”. Таким образом, существует
- 30 острая необходимость в способе лечения, приводящем к быстрому и сильному ингибированию агрегации тромбоцитов у пациентов, например, с острыми коронарными синдромами, где ингибирование агрегации тромбоцитов достигается как можно раньше после появления сердечного симптома.
- Неожиданно было обнаружено, что эта потребность может быть удовлетворена,

если антагонист P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединение 1) вводится пациенту подкожно, в частности, если антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится пациентом или родственником еще до прибытия кареты скорой помощи. Для применения в такой форме подкожного введения антагонист P2Y₁₂ рецептора должен обладать

5 определенной комбинацией физико-химических и фармакологических свойств, как в случае Соединения 1 в отличие от большинства известных и одобренных антагонистов P2Y₁₂ рецептора. Соединение 1 является обратимым антагонистом P2Y₁₂ прямого действия (Caroff E и др. (2015) J Med Chem 58:9133-9153) и, следовательно, не требует метаболической активации, что обычно приводит к

10 медленному началу действия и значительной зависимости фармакодинамики от метаболизма каждого отдельного пациента. Никаких кровотечений не наблюдалось в фазе I клинического исследования после перорального введения Соединения 1 или его пролекарства (Baldoni D и др. (2014) Clin Drug Investig 34(11):807-818); и в FeCl₃ модели тромбоза крысы, было показано, что

15 Соединение 1 имеет значительно более широкое терапевтическое окно, чем тикагрелор (Rey M и др. (2017) Pharma Res Per 5(5):e00338 (doi: 10.1002/prp2.338)). Соединение 1 является очень сильным и хорошо растворимым в водной среде (75 мг/мл для лиофилизированной динатриевой соли Соединения 1, восстановленной в воде, pH = 8.4) и поэтому совместимо с

20 ограниченным объемом, который можно вводить подкожно при типичном болюсном введении. Результаты фазы I клинического исследования на здоровых добровольцах показывают, что фармакокинетические и фармакодинамические свойства Соединения 1 пригодны для подкожного введения. Например, при дозах ≥ 8 мг Соединения 1, пик %IPA (ингибирование агрегации тромбоцитов)

25 достигал значения выше 85% менее чем за 15 мин.

Описание фигур

Фиг. 1 показывает временную зависимость интенсивности связывания фибриногена AF488 после подкожного введения гидрохлорида Соединения 1 (0.2 мг/кг) у самцов мышей линии BALB/c.

30 Фиг. 2 показывает временную зависимость интенсивности связывания фибриногена AF488 после подкожного введения тикагрелор у самцов линии мышей BALB/c.

Фиг. 3 показывает временную зависимость интенсивности связывания фибриногена AF488 после подкожного введения элиногреля (30 мг/кг) у самцов линии мышей BALB/c.

5 Фиг. 4 показывает временную зависимость интенсивности связывания фибриногена AF488 после подкожного введения кангрелора (0.2 мг/кг) у самцов линии мышей BALB/c.

Подробное описание изобретения

Различные варианты осуществления изобретения представлены ниже:

1) Первый вариант осуществления изобретения относится к антагонисту
10 P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для профилактики или лечения (предпочтительно лечения) заболевания, где заболевание выбрано из острого артериального тромбоза и острого венозного тромбоза; где антагонист P2Y₁₂ рецептора выбран из группы, состоящей из
15 бутилового эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (Соединение 1), (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-
20 d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола (тикагрелор), и (1S,2R,3S,4R)-4-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]циклопентан-1,2,3-триола (тикагрелор-M); и где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться пациенту путем внутрикожного или подкожного введения.

2) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его
25 фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболевание выбрано из острого артериального тромбоза.

3) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его
30 фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболевание выбрано из острых коронарных синдромов, инфаркта миокарда, периферической ишемии, амавроза, внезапной сердечной смерти, ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки.

4) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболевание выбрано из острых коронарных синдромов, периферической ишемии, амавроза, ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки.

5) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболеванием являются острые коронарные синдромы.

6) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболеванием является инфаркт миокарда.

7) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболеванием является периферическая ишемия.

8) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболеванием является амавроз.

9) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболеванием является внезапная сердечная смерть.

10) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 1), где заболевание выбрано из ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки.

11) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 10), где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться до госпитализации.

12) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 11), где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться путем самостоятельного введения пациентом.

13) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 11), где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться специалистами в области здравоохранения.

14) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для неотложного лечения при подозрении на острые коронарные синдромы (ACS) путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации; где антагонист P2Y₁₂ рецептора выбран из группы, состоящей из бутилового эфира 4-((R)-2-{{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (Соединение 1), (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола (тикагрелор) и (1S,2R,3S,4R)-4-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]циклопентан-1,2,3-триола (тикагрелор-М); и где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться пациенту путем внутрикожного или подкожного введения.

15) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 14), где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться пациенту путем подкожного введения.

16) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 15), где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться с помощью автоинжекторного устройства.

17) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 11), где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться пациенту путем подкожного введения и путем самостоятельного введения пациентом с помощью автоинжекторного устройства.

18) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 17), где пациентом, подлежащим лечению, является пациент, страдающий атеросклерозом.

19) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 17), где пациентом, подлежащим лечению, является пациент с известным заболеванием коронарной артерии, у которого был предшествующий симптоматический эпизод острых коронарных синдромов.

20) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 19), где антагонист P2Y₁₂ рецептора представляет собой бутиловый эфир 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (Соединение 1), или его фармацевтически приемлемую соль.

21) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 19), где антагонист P2Y₁₂ рецептора представляет собой (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-

(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол (тикагрелор), или его фармацевтически приемлемую соль, или (1S,2R,3S,4R)-4-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]циклопентан-1,2,3-триол (тикагрелор-M), или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно антагонист P2Y₁₂ рецептора представляет собой (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропиламино]-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол (тикагрелор), или его фармацевтически приемлемую соль.

22) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 21), где количество антагониста P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), что вводится и/или должно вводиться, находится между 1 мг и 75 мг за одно введение.

Нижние пределы количества антагониста P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединения 1) составляют 1 мг, 5 мг, 10 мг, и 20 мг. Верхние пределы составляют 35 мг, 40 мг, 50 мг, и 75 мг. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, все комбинации должны быть специально раскрыты. Предпочтительное количество антагониста P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединения 1) составляет от 10 мг до 40 мг за одно введение.

В другом предпочтительном варианте осуществления, количество антагониста P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1) составляет от 5 мг до 20 мг за одно введение.

23) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 22), где антагонист P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединение 1), необязательно вместе с одним или несколькими терапевтически инертным наполнителем(и), растворяется в фармацевтически приемлемой жидкости для получения раствора и где объем раствора, что

вводится и/или должен вводиться, находится между 0.1 мл и 3.0 мл за одно введение.

Нижние пределы объема раствора составляют 0.1 мл, 0.2 мл, 0.5 мл, и 0.8 мл. Верхние пределы составляют 1.0 мл, 1.4 мл, 2.0 мл, и 3.0 мл. Следует
5 понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, все комбинации должны быть специально раскрыты. Предпочтительный объем раствора составляет от 0.5 мл до 1.4 мл.

24) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к
антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его
10 фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 23), где раствор вводится и/или должно вводиться в пределах времени введения между 1 с до 90 с.

Нижние пределы для времени введения составляют 1 с, 3 с, 5 с и 8 с. Верхние пределы составляют 15 с, 30 с, 60 с и 90 с. Следует понимать, что
15 каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, все комбинации должны быть специально раскрыты. Предпочтительное время введение составляет от 5 с до 30 с.

25) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к
антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его
20 фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 24), где антагонист P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединение 1) вводится и/или должен вводиться путем болюсного введения.

26) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к
25 антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 24), где антагонист P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединение 1) вводится и/или должен вводиться при первым подкожным введением, что является болюсным введением, и по меньшей мере,
30 при одной дополнительной подкожной инъекции.

27) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к
антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его
фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту

осуществления изобретения 26), где дальнейшая подкожная инъекция представляет собой непрерывную инъекцию продолжительностью до 5 часов.

Понятно, что непрерывная инъекция может длиться до 5 часов, до 4 часов, до 3 часов, до 2 часов, до 1 часа, до 30 минут или до 15 минут. Также понятно, что непрерывная инъекция вводится и/или должна вводиться с более низкой скоростью потока, чем болюсная инъекция. Скорость потока при непрерывном введении может находиться в диапазоне от 0,01% до 10% от скорости потока при болюсном введении. Нижние пределы скорости потока при непрерывной инъекции составляют 0,01%, 0,05%, 0,1% и 0,5% от расхода болюсного впрыска. Верхние пределы составляют 0,5%, 1%, 2%, 5% и 10%. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, все комбинации должны быть специально раскрыты. Непрерывная инъекция может начинаться сразу после окончания болюсной инъекции или может начинаться с задержкой до 2 часов, до 1 часа, до 30 минут или до 15 минут после окончания болюсной инъекции.

28) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 26), где дальнейшие подкожные инъекции представляют собой от 1 до 10 дальнейших болюсных введений.

Нижние пределы количества дальнейших болюсных введений составляют 1 и 2. Верхние пределы составляют 3, 5, 7 и 10. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, все комбинации должны быть специально раскрыты. Время между любыми двумя последовательными болюсными инъекциями может быть в диапазоне от 5 минут до 120 минут. Нижние пределы времени между любыми двумя последовательными болюсными инъекциями составляют 5 мин, 10 мин, 15 мин и 30 мин. Верхние пределы составляют 30 мин, 60 мин, 90 мин и 120 мин. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, все комбинации должны быть специально раскрыты. Объем, который вводится и/или должен вводиться при дальнейшей болюсной инъекции, находится в диапазоне от 5% до 100% объема первой болюсной инъекции. Нижние пределы объема дополнительного болюсного введения составляют 5%, 10%, 20% и 30% объема первого болюсного введения.

Верхние пределы составляют 30%, 50%, 70% и 100%. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, все комбинации должны быть специально раскрыты.

29) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 28), где ингибирование агрегации тромбоцитов, по меньшей мере, на 75% достигается в течение 30 минут после начала введения антагониста P2Y₁₂ рецептора по меньшей мере у 80% пациентов.

30) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 29), где достигается ингибирование агрегации тромбоцитов по меньшей мере 80%.

31) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения согласно варианту осуществления изобретения 29), где достигается ингибирование агрегации тромбоцитов по меньшей мере 85%.

32) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 29) - 31), где ингибирование агрегации тромбоцитов достигается в течение 25 мин после начала введения P2Y₁₂ рецептора по меньшей мере у 80% пациентов.

33) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 29) - 31), где ингибирование агрегации тромбоцитов достигается в течение 20 мин после начала введения антагониста P2Y₁₂ рецептора по меньшей мере у 80% пациентов.

34) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов

осуществления изобретения 29) - 33), где ингибирование агрегации тромбоцитов достигается у по меньшей мере 85% пациентов.

35) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его
5 фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 29) - 33), где ингибирование агрегации тромбоцитов достигается у по меньшей мере 90% пациентов.

36) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его
10 фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 35), где значение ингибирования агрегации тромбоцитов по меньшей мере 75% (в частности, по меньшей мере у 80%, особенно по меньшей мере 85%) достигается у по меньшей мере у 80% пациентов и продолжается в течение по меньшей мере 3 часов после начала
15 введения антагониста P2Y₁₂ рецептора.

37) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его
фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 35), где значение ингибирования агрегации
20 тромбоцитов по меньшей мере 75% (в частности, по меньшей мере у 80%, особенно по меньшей мере 85%) достигается у по меньшей мере у 80% пациентов и продолжается в течение времени ингибирования между 3 часами и 12 часами после начала введения антагониста P2Y₁₂ рецептора.

Нижние пределы времени ингибирования составляют 3 часа, и 4 часа.
25 Верхние пределы составляют 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 10 часов и 12 часов. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, все комбинации должны быть специально раскрыты. Предпочтительное время ингибирования составляет от 4 часов до 8 часов.

30 38) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 37), где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится пациенту путем подкожного введения.

39) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к антагонисту P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединению 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 37), где антагонист P2Y₁₂ рецептора должен вводиться пациенту путем подкожного введения.

40) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного начала антагонист P2Y₁₂ рецептора, выбранный из Соединения 1, тикагрелора и тикагрелора-М (в частности, Соединения 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 37), где фармацевтическая композиция вводится и/или должна вводиться пациенту путем подкожного введения и где фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

Получение подкожных фармацевтических композиций Соединения 1 (или тикагрелора или тикагрелора-М) может быть осуществлено способом, который будет знаком любому специалисту в данной сфере (см, например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-ое изд. (2005), Часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [публ. Lippincott Williams & Wilkins]) путем внесения Соединения 1 (или тикагрелора или тикагрелора-М) или его фармацевтически приемлемой соли в галеновую форму для введения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, если необходимо, простыми фармацевтическими адъювантами/вспомогательными веществами.

Во всех случаях, когда антагонист P2Y₁₂ рецептора (Соединение 1 и/или тикагрелор и/или тикагрелор-М), или его фармацевтически приемлемая соль, описывается как полезный для профилактики или лечения (в частности, лечения) заболевания, установлено, что антагонист P2Y₁₂ рецептора (Соединение 1 и/или тикагрелор и/или тикагрелор-М), или его фармацевтически приемлемая соль, также полезен для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения (в частности, лечения) указанного заболевания. Таким образом, настоящее изобретение охватывает, в частности, следующие дополнительные варианты осуществления изобретения:

41) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению антагониста P2Y₁₂ рецептора, выбранного из соединения 1, тикагрелора и тикагрелора-М, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 39).

42) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения по любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 20) или 22) - 39).

43) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание выбрано из острого артериального тромбоза и острого венозного тромбоза, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

44) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание выбрано из острого артериального тромбоза, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

45) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание выбрано из острых коронарных синдромов, инфаркта миокарда, периферической ишемии, амавроза, внезапной сердечной смерти, ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

46) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание выбрано из острых коронарных синдромов, периферической ишемии, амавроза, ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки,

и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

47) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения острых коронарных синдромов, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

48) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения инфаркта миокарда, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

49) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения периферической ишемии, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

50) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения амавроза, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

51) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения внезапной сердечной смерти, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

52) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание выбрано из ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

53) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из вариантов осуществления изобретения 41) - 52); где соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль, вводится пациенту путем подкожного введения.

54) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, по любому из вариантов осуществления изобретения 41) - 52); где соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль, должна вводиться пациенту путем подкожного введения.

55) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению антагониста P2Y₁₂ рецептора, выбранного из соединения 1, тикагрелора и тикагрелора-М (предпочтительно соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения для неотложного лечения при подозрении на острые коронарные синдромы (ACS) путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации; где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится пациенту путем подкожного введения.

56) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к применению антагониста P2Y₁₂ рецептора, выбранного из соединения 1, тикагрелора и тикагрелора-М (предпочтительно соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения для неотложного лечения при подозрении на острые коронарные синдромы (ACS) путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации; где антагонист P2Y₁₂ рецептора должен вводиться пациенту путем подкожного введения.

На основании зависимостей различных вариантов осуществления, которые раскрыты выше, в частности, возможны и предназначены, таким образом, следующие варианты осуществления, которые специально раскрыты в индивидуализированной форме:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 8+1, 9+1, 10+1, 11+1, 11+3+1, 11+5+1, 12+11+1, 12+11+3+1, 12+11+5+1, 13+11+1, 13+11+3+1, 13+11+5+1, 14, 15+1, 15+3+1, 15+5+1, 15+11+1, 15+11+3+1, 15+11+5+1, 15+12+11+1, 15+12+11+3+1, 15+12+11+5+1, 15+14, 16+1, 16+3+1, 16+5+1, 16+11+1, 16+11+3+1, 16+11+5+1,

- $16+12+11+1$, $16+12+11+3+1$, $16+12+11+5+1$, $16+14$, $16+15+1$, $16+15+3+1$,
 $16+15+5+1$, $16+15+11+1$, $16+15+11+3+1$, $16+15+11+5+1$, $16+15+12+11+1$,
 $16+15+12+11+3+1$, $16+15+12+11+5+1$, $16+15+14$, $17+1$, $17+3+1$, $17+5+1$, $17+11+1$,
 $17+11+3+1$, $17+11+5+1$, $18+1$, $18+3+1$, $18+5+1$, $18+11+1$, $18+11+3+1$, $18+11+5+1$,
5 $18+12+11+1$, $18+12+11+3+1$, $18+12+11+5+1$, $18+14$, $18+15+1$, $18+15+3+1$,
 $18+15+5+1$, $18+15+11+1$, $18+15+11+3+1$, $18+15+11+5+1$, $18+15+12+11+1$,
 $18+15+12+11+3+1$, $18+15+12+11+5+1$, $18+15+14$, $19+1$, $19+3+1$, $19+5+1$, $19+11+1$,
 $19+11+3+1$, $19+11+5+1$, $19+12+11+1$, $19+12+11+3+1$, $19+12+11+5+1$, $19+14$,
 $19+15+1$, $19+15+3+1$, $19+15+5+1$, $19+15+11+1$, $19+15+11+3+1$, $19+15+11+5+1$,
10 $19+15+12+11+1$, $19+15+12+11+3+1$, $19+15+12+11+5+1$, $19+15+14$, $19+16+1$,
 $19+16+3+1$, $19+16+5+1$, $19+16+11+1$, $19+16+11+3+1$, $19+16+11+5+1$,
 $19+16+12+11+1$, $19+16+12+11+3+1$, $19+16+12+11+5+1$, $19+16+14$, $19+16+15+1$,
 $19+16+15+3+1$, $19+16+15+5+1$, $19+16+15+11+1$, $19+16+15+11+3+1$,
 $19+16+15+11+5+1$, $19+16+15+12+11+1$, $19+16+15+12+11+3+1$,
15 $19+16+15+12+11+5+1$, $19+16+15+14$, $20+1$, $20+2+1$, $20+3+1$, $20+4+1$, $20+5+1$,
 $20+6+1$, $20+7+1$, $20+8+1$, $20+9+1$, $20+10+1$, $20+11+1$, $20+11+3+1$, $20+11+5+1$,
 $20+12+11+1$, $20+12+11+3+1$, $20+12+11+5+1$, $20+13+11+1$, $20+13+11+3+1$,
 $20+13+11+5+1$, $20+14$, $20+15+1$, $20+15+3+1$, $20+15+5+1$, $20+15+11+1$,
 $20+15+11+3+1$, $20+15+11+5+1$, $20+15+12+11+1$, $20+15+12+11+3+1$,
20 $20+15+12+11+5+1$, $20+15+14$, $20+16+1$, $20+16+3+1$, $20+16+5+1$, $20+16+11+1$,
 $20+16+11+3+1$, $20+16+11+5+1$, $20+16+12+11+1$, $20+16+12+11+3+1$,
 $20+16+12+11+5+1$, $20+16+14$, $20+16+15+1$, $20+16+15+3+1$, $20+16+15+5+1$,
 $20+16+15+11+1$, $20+16+15+11+3+1$, $20+16+15+11+5+1$, $20+16+15+12+11+1$,
 $20+16+15+12+11+3+1$, $20+16+15+12+11+5+1$, $20+16+15+14$, $20+17+1$, $20+17+3+1$,
25 $20+17+5+1$, $20+17+11+1$, $20+17+11+3+1$, $20+17+11+5+1$, $20+18+1$, $20+18+3+1$,
 $20+18+5+1$, $20+18+11+1$, $20+18+11+3+1$, $20+18+11+5+1$, $20+18+12+11+1$,
 $20+18+12+11+3+1$, $20+18+12+11+5+1$, $20+18+14$, $20+18+15+1$, $20+18+15+3+1$,
 $20+18+15+5+1$, $20+18+15+11+1$, $20+18+15+11+3+1$, $20+18+15+11+5+1$,
 $20+18+15+12+11+1$, $20+18+15+12+11+3+1$, $20+18+15+12+11+5+1$, $20+18+15+14$,
30 $20+19+1$, $20+19+3+1$, $20+19+5+1$, $20+19+11+1$, $20+19+11+3+1$, $20+19+11+5+1$,
 $20+19+12+11+1$, $20+19+12+11+3+1$, $20+19+12+11+5+1$, $20+19+14$, $20+19+15+1$,
 $20+19+15+3+1$, $20+19+15+5+1$, $20+19+15+11+1$, $20+19+15+11+3+1$,
 $20+19+15+11+5+1$, $20+19+15+12+11+1$, $20+19+15+12+11+3+1$,
 $20+19+15+12+11+5+1$, $20+19+15+14$, $20+19+16+1$, $20+19+16+3+1$, $20+19+16+5+1$,

- $20+19+16+11+1$, $20+19+16+11+3+1$, $20+19+16+11+5+1$, $20+19+16+12+11+1$,
 $20+19+16+12+11+3+1$, $20+19+16+12+11+5+1$, $20+19+16+14$, $20+19+16+15+1$,
 $20+19+16+15+3+1$, $20+19+16+15+5+1$, $20+19+16+15+11+1$,
 $20+19+16+15+11+3+1$, $20+19+16+15+11+5+1$, $20+19+16+15+12+11+1$,
5 $20+19+16+15+12+11+3+1$, $20+19+16+15+12+11+5+1$, $20+19+16+15+14$, $21+1$,
 $21+3+1$, $21+5+1$, $21+11+1$, $21+11+3+1$, $21+11+5+1$, $21+12+11+1$, $21+12+11+3+1$,
 $21+12+11+5+1$, $22+1$, $22+3+1$, $22+5+1$, $22+11+1$, $22+11+3+1$, $22+11+5+1$,
 $22+12+11+1$, $22+12+11+3+1$, $22+12+11+5+1$, $22+14$, $22+16+1$, $22+16+3+1$,
 $22+16+5+1$, $22+16+11+1$, $22+16+11+3+1$, $22+16+11+5+1$, $22+16+12+11+1$,
10 $22+16+12+11+3+1$, $22+16+12+11+5+1$, $22+16+14$, $22+16+15+1$, $22+16+15+3+1$,
 $22+16+15+5+1$, $22+16+15+11+1$, $22+16+15+11+3+1$, $22+16+15+11+5+1$,
 $22+16+15+12+11+1$, $22+16+15+12+11+3+1$, $22+16+15+12+11+5+1$, $22+16+15+14$,
 $22+20+1$, $22+20+2+1$, $22+20+3+1$, $22+20+4+1$, $22+20+5+1$, $22+20+6+1$,
 $22+20+7+1$, $22+20+8+1$, $22+20+9+1$, $22+20+10+1$, $22+20+11+1$, $22+20+11+3+1$,
15 $22+20+11+5+1$, $22+20+12+11+1$, $22+20+12+11+3+1$, $22+20+12+11+5+1$,
 $22+20+13+11+1$, $22+20+13+11+3+1$, $22+20+13+11+5+1$, $22+20+14$, $22+20+15+1$,
 $22+20+15+3+1$, $22+20+15+5+1$, $22+20+15+11+1$, $22+20+15+11+3+1$,
 $22+20+15+11+5+1$, $22+20+15+12+11+1$, $22+20+15+12+11+3+1$,
 $22+20+15+12+11+5+1$, $22+20+15+14$, $22+20+16+1$, $22+20+16+3+1$, $22+20+16+5+1$,
20 $22+20+16+11+1$, $22+20+16+11+3+1$, $22+20+16+11+5+1$, $22+20+16+12+11+1$,
 $22+20+16+12+11+3+1$, $22+20+16+12+11+5+1$, $22+20+16+14$, $22+20+16+15+1$,
 $22+20+16+15+3+1$, $22+20+16+15+5+1$, $22+20+16+15+11+1$,
 $22+20+16+15+11+3+1$, $22+20+16+15+11+5+1$, $22+20+16+15+12+11+1$,
 $22+20+16+15+12+11+3+1$, $22+20+16+15+12+11+5+1$, $22+20+16+15+14$,
25 $22+20+17+1$, $22+20+17+3+1$, $22+20+17+5+1$, $22+20+17+11+1$, $22+20+17+11+3+1$,
 $22+20+17+11+5+1$, $22+20+18+1$, $22+20+18+3+1$, $22+20+18+5+1$, $22+20+18+11+1$,
 $22+20+18+11+3+1$, $22+20+18+11+5+1$, $22+20+18+12+11+1$,
 $22+20+18+12+11+3+1$, $22+20+18+12+11+5+1$, $22+20+18+14$, $22+20+18+15+1$,
 $22+20+18+15+3+1$, $22+20+18+15+5+1$, $22+20+18+15+11+1$,
30 $22+20+18+15+11+3+1$, $22+20+18+15+11+5+1$, $22+20+18+15+12+11+1$,
 $22+20+18+15+12+11+3+1$, $22+20+18+15+12+11+5+1$, $22+20+18+15+14$,
 $22+20+19+1$, $22+20+19+3+1$, $22+20+19+5+1$, $22+20+19+11+1$, $22+20+19+11+3+1$,
 $22+20+19+11+5+1$, $22+20+19+12+11+1$, $22+20+19+12+11+3+1$,
 $22+20+19+12+11+5+1$, $22+20+19+14$, $22+20+19+15+1$, $22+20+19+15+3+1$,

- $22+20+19+15+5+1$, $22+20+19+15+11+1$, $22+20+19+15+11+3+1$,
 $22+20+19+15+11+5+1$, $22+20+19+15+12+11+1$, $22+20+19+15+12+11+3+1$,
 $22+20+19+15+12+11+5+1$, $22+20+19+15+14$, $22+20+19+16+1$, $22+20+19+16+3+1$,
 $22+20+19+16+5+1$, $22+20+19+16+11+1$, $22+20+19+16+11+3+1$,
5 $22+20+19+16+11+5+1$, $22+20+19+16+12+11+1$, $22+20+19+16+12+11+3+1$,
 $22+20+19+16+12+11+5+1$, $22+20+19+16+14$, $22+20+19+16+15+1$,
 $22+20+19+16+15+3+1$, $22+20+19+16+15+5+1$, $22+20+19+16+15+11+1$,
 $22+20+19+16+15+11+3+1$, $22+20+19+16+15+11+5+1$, $22+20+19+16+15+12+11+1$,
 $22+20+19+16+15+12+11+3+1$, $22+20+19+16+15+12+11+5+1$, $22+20+19+16+15+14$,
10 $23+1$, $23+3+1$, $23+5+1$, $23+11+1$, $23+11+3+1$, $23+11+5+1$, $23+12+11+1$,
 $23+12+11+3+1$, $23+12+11+5+1$, $23+14$, $23+16+1$, $23+16+3+1$, $23+16+5+1$,
 $23+16+11+1$, $23+16+11+3+1$, $23+16+11+5+1$, $23+16+12+11+1$, $23+16+12+11+3+1$,
 $23+16+12+11+5+1$, $23+16+14$, $23+16+15+1$, $23+16+15+3+1$, $23+16+15+5+1$,
 $23+16+15+11+1$, $23+16+15+11+3+1$, $23+16+15+11+5+1$, $23+16+15+12+11+1$,
15 $23+16+15+12+11+3+1$, $23+16+15+12+11+5+1$, $23+16+15+14$, $23+20+1$, $23+20+2+1$,
 $23+20+3+1$, $23+20+4+1$, $23+20+5+1$, $23+20+6+1$, $23+20+7+1$, $23+20+8+1$,
 $23+20+9+1$, $23+20+10+1$, $23+20+11+1$, $23+20+11+3+1$, $23+20+11+5+1$,
 $23+20+12+11+1$, $23+20+12+11+3+1$, $23+20+12+11+5+1$, $23+20+13+11+1$,
 $23+20+13+11+3+1$, $23+20+13+11+5+1$, $23+20+14$, $23+20+15+1$, $23+20+15+3+1$,
20 $23+20+15+5+1$, $23+20+15+11+1$, $23+20+15+11+3+1$, $23+20+15+11+5+1$,
 $23+20+15+12+11+1$, $23+20+15+12+11+3+1$, $23+20+15+12+11+5+1$, $23+20+15+14$,
 $23+20+16+1$, $23+20+16+3+1$, $23+20+16+5+1$, $23+20+16+11+1$, $23+20+16+11+3+1$,
 $23+20+16+11+5+1$, $23+20+16+12+11+1$, $23+20+16+12+11+3+1$,
 $23+20+16+12+11+5+1$, $23+20+16+14$, $23+20+16+15+1$, $23+20+16+15+3+1$,
25 $23+20+16+15+5+1$, $23+20+16+15+11+1$, $23+20+16+15+11+3+1$,
 $23+20+16+15+11+5+1$, $23+20+16+15+12+11+1$, $23+20+16+15+12+11+3+1$,
 $23+20+16+15+12+11+5+1$, $23+20+16+15+14$, $23+20+17+1$, $23+20+17+3+1$,
 $23+20+17+5+1$, $23+20+17+11+1$, $23+20+17+11+3+1$, $23+20+17+11+5+1$,
 $23+20+18+1$, $23+20+18+3+1$, $23+20+18+5+1$, $23+20+18+11+1$, $23+20+18+11+3+1$,
30 $23+20+18+11+5+1$, $23+20+18+12+11+1$, $23+20+18+12+11+3+1$,
 $23+20+18+12+11+5+1$, $23+20+18+14$, $23+20+18+15+1$, $23+20+18+15+3+1$,
 $23+20+18+15+5+1$, $23+20+18+15+11+1$, $23+20+18+15+11+3+1$,
 $23+20+18+15+11+5+1$, $23+20+18+15+12+11+1$, $23+20+18+15+12+11+3+1$,
 $23+20+18+15+12+11+5+1$, $23+20+18+15+14$, $23+20+19+1$, $23+20+19+3+1$,

- $23+20+19+5+1$, $23+20+19+11+1$, $23+20+19+11+3+1$, $23+20+19+11+5+1$,
 $23+20+19+12+11+1$, $23+20+19+12+11+3+1$, $23+20+19+12+11+5+1$, $23+20+19+14$,
 $23+20+19+15+1$, $23+20+19+15+3+1$, $23+20+19+15+5+1$, $23+20+19+15+11+1$,
 $23+20+19+15+11+3+1$, $23+20+19+15+11+5+1$, $23+20+19+15+12+11+1$,
5 $23+20+19+15+12+11+3+1$, $23+20+19+15+12+11+5+1$, $23+20+19+15+14$,
 $23+20+19+16+1$, $23+20+19+16+3+1$, $23+20+19+16+5+1$, $23+20+19+16+11+1$,
 $23+20+19+16+11+3+1$, $23+20+19+16+11+5+1$, $23+20+19+16+12+11+1$,
 $23+20+19+16+12+11+3+1$, $23+20+19+16+12+11+5+1$, $23+20+19+16+14$,
 $23+20+19+16+15+1$, $23+20+19+16+15+3+1$, $23+20+19+16+15+5+1$,
10 $23+20+19+16+15+11+1$, $23+20+19+16+15+11+3+1$, $23+20+19+16+15+11+5+1$,
 $23+20+19+16+15+12+11+1$, $23+20+19+16+15+12+11+3+1$,
 $23+20+19+16+15+12+11+5+1$, $23+20+19+16+15+14$, $24+1$, $24+3+1$, $24+5+1$,
 $24+11+1$, $24+11+3+1$, $24+11+5+1$, $24+12+11+1$, $24+12+11+3+1$, $24+12+11+5+1$,
 $24+14$, $24+16+1$, $24+16+3+1$, $24+16+5+1$, $24+16+11+1$, $24+16+11+3+1$,
15 $24+16+11+5+1$, $24+16+12+11+1$, $24+16+12+11+3+1$, $24+16+12+11+5+1$, $24+16+14$,
 $24+16+15+1$, $24+16+15+3+1$, $24+16+15+5+1$, $24+16+15+11+1$, $24+16+15+11+3+1$,
 $24+16+15+11+5+1$, $24+16+15+12+11+1$, $24+16+15+12+11+3+1$,
 $24+16+15+12+11+5+1$, $24+16+15+14$, $24+20+1$, $24+20+2+1$, $24+20+3+1$,
 $24+20+4+1$, $24+20+5+1$, $24+20+6+1$, $24+20+7+1$, $24+20+8+1$, $24+20+9+1$,
20 $24+20+10+1$, $24+20+11+1$, $24+20+11+3+1$, $24+20+11+5+1$, $24+20+12+11+1$,
 $24+20+12+11+3+1$, $24+20+12+11+5+1$, $24+20+13+11+1$, $24+20+13+11+3+1$,
 $24+20+13+11+5+1$, $24+20+14$, $24+20+15+1$, $24+20+15+3+1$, $24+20+15+5+1$,
 $24+20+15+11+1$, $24+20+15+11+3+1$, $24+20+15+11+5+1$, $24+20+15+12+11+1$,
 $24+20+15+12+11+3+1$, $24+20+15+12+11+5+1$, $24+20+15+14$, $24+20+16+1$,
25 $24+20+16+3+1$, $24+20+16+5+1$, $24+20+16+11+1$, $24+20+16+11+3+1$,
 $24+20+16+11+5+1$, $24+20+16+12+11+1$, $24+20+16+12+11+3+1$,
 $24+20+16+12+11+5+1$, $24+20+16+14$, $24+20+16+15+1$, $24+20+16+15+3+1$,
 $24+20+16+15+5+1$, $24+20+16+15+11+1$, $24+20+16+15+11+3+1$,
 $24+20+16+15+11+5+1$, $24+20+16+15+12+11+1$, $24+20+16+15+12+11+3+1$,
30 $24+20+16+15+12+11+5+1$, $24+20+16+15+14$, $24+20+17+1$, $24+20+17+3+1$,
 $24+20+17+5+1$, $24+20+17+11+1$, $24+20+17+11+3+1$, $24+20+17+11+5+1$,
 $24+20+18+1$, $24+20+18+3+1$, $24+20+18+5+1$, $24+20+18+11+1$, $24+20+18+11+3+1$,
 $24+20+18+11+5+1$, $24+20+18+12+11+1$, $24+20+18+12+11+3+1$,
 $24+20+18+12+11+5+1$, $24+20+18+14$, $24+20+18+15+1$, $24+20+18+15+3+1$,

- $24+20+18+15+5+1$, $24+20+18+15+11+1$, $24+20+18+15+11+3+1$,
 $24+20+18+15+11+5+1$, $24+20+18+15+12+11+1$, $24+20+18+15+12+11+3+1$,
 $24+20+18+15+12+11+5+1$, $24+20+18+15+14$, $24+20+19+1$, $24+20+19+3+1$,
 $24+20+19+5+1$, $24+20+19+11+1$, $24+20+19+11+3+1$, $24+20+19+11+5+1$,
5 $24+20+19+12+11+1$, $24+20+19+12+11+3+1$, $24+20+19+12+11+5+1$, $24+20+19+14$,
 $24+20+19+15+1$, $24+20+19+15+3+1$, $24+20+19+15+5+1$, $24+20+19+15+11+1$,
 $24+20+19+15+11+3+1$, $24+20+19+15+11+5+1$, $24+20+19+15+12+11+1$,
 $24+20+19+15+12+11+3+1$, $24+20+19+15+12+11+5+1$, $24+20+19+15+14$,
10 $24+20+19+16+1$, $24+20+19+16+3+1$, $24+20+19+16+5+1$, $24+20+19+16+11+1$,
 $24+20+19+16+11+3+1$, $24+20+19+16+11+5+1$, $24+20+19+16+12+11+1$,
 $24+20+19+16+12+11+3+1$, $24+20+19+16+12+11+5+1$, $24+20+19+16+14$,
 $24+20+19+16+15+1$, $24+20+19+16+15+3+1$, $24+20+19+16+15+5+1$,
 $24+20+19+16+15+11+1$, $24+20+19+16+15+11+3+1$, $24+20+19+16+15+11+5+1$,
 $24+20+19+16+15+12+11+1$, $24+20+19+16+15+12+11+3+1$,
15 $24+20+19+16+15+12+11+5+1$, $24+20+19+16+15+14$, $24+22+1$, $24+22+3+1$,
 $24+22+5+1$, $24+22+11+1$, $24+22+11+3+1$, $24+22+11+5+1$, $24+22+12+11+1$,
 $24+22+12+11+3+1$, $24+22+12+11+5+1$, $24+22+14$, $24+22+16+1$, $24+22+16+3+1$,
 $24+22+16+5+1$, $24+22+16+11+1$, $24+22+16+11+3+1$, $24+22+16+11+5+1$,
 $24+22+16+12+11+1$, $24+22+16+12+11+3+1$, $24+22+16+12+11+5+1$, $24+22+16+14$,
20 $24+22+16+15+1$, $24+22+16+15+3+1$, $24+22+16+15+5+1$, $24+22+16+15+11+1$,
 $24+22+16+15+11+3+1$, $24+22+16+15+11+5+1$, $24+22+16+15+12+11+1$,
 $24+22+16+15+12+11+3+1$, $24+22+16+15+12+11+5+1$, $24+22+16+15+14$,
 $24+22+20+1$, $24+22+20+2+1$, $24+22+20+3+1$, $24+22+20+4+1$, $24+22+20+5+1$,
 $24+22+20+6+1$, $24+22+20+7+1$, $24+22+20+8+1$, $24+22+20+9+1$, $24+22+20+10+1$,
25 $24+22+20+11+1$, $24+22+20+11+3+1$, $24+22+20+11+5+1$, $24+22+20+12+11+1$,
 $24+22+20+12+11+3+1$, $24+22+20+12+11+5+1$, $24+22+20+13+11+1$,
 $24+22+20+13+11+3+1$, $24+22+20+13+11+5+1$, $24+22+20+14$, $24+22+20+15+1$,
 $24+22+20+15+3+1$, $24+22+20+15+5+1$, $24+22+20+15+11+1$,
 $24+22+20+15+11+3+1$, $24+22+20+15+11+5+1$, $24+22+20+15+12+11+1$,
30 $24+22+20+15+12+11+3+1$, $24+22+20+15+12+11+5+1$, $24+22+20+15+14$,
 $24+22+20+16+1$, $24+22+20+16+3+1$, $24+22+20+16+5+1$, $24+22+20+16+11+1$,
 $24+22+20+16+11+3+1$, $24+22+20+16+11+5+1$, $24+22+20+16+12+11+1$,
 $24+22+20+16+12+11+3+1$, $24+22+20+16+12+11+5+1$, $24+22+20+16+14$,
 $24+22+20+16+15+1$, $24+22+20+16+15+3+1$, $24+22+20+16+15+5+1$,

- $24+22+20+16+15+11+1$, $24+22+20+16+15+11+3+1$, $24+22+20+16+15+11+5+1$,
 $24+22+20+16+15+12+11+1$, $24+22+20+16+15+12+11+3+1$,
 $24+22+20+16+15+12+11+5+1$, $24+22+20+16+15+14$, $24+22+20+17+1$,
 $24+22+20+17+3+1$, $24+22+20+17+5+1$, $24+22+20+17+11+1$,
5 $24+22+20+17+11+3+1$, $24+22+20+17+11+5+1$, $24+22+20+18+1$,
 $24+22+20+18+3+1$, $24+22+20+18+5+1$, $24+22+20+18+11+1$,
 $24+22+20+18+11+3+1$, $24+22+20+18+11+5+1$, $24+22+20+18+12+11+1$,
 $24+22+20+18+12+11+3+1$, $24+22+20+18+12+11+5+1$, $24+22+20+18+14$,
 $24+22+20+18+15+1$, $24+22+20+18+15+3+1$, $24+22+20+18+15+5+1$,
10 $24+22+20+18+15+11+1$, $24+22+20+18+15+11+3+1$, $24+22+20+18+15+11+5+1$,
 $24+22+20+18+15+12+11+1$, $24+22+20+18+15+12+11+3+1$,
 $24+22+20+18+15+12+11+5+1$, $24+22+20+18+15+14$, $24+22+20+19+1$,
 $24+22+20+19+3+1$, $24+22+20+19+5+1$, $24+22+20+19+11+1$,
 $24+22+20+19+11+3+1$, $24+22+20+19+11+5+1$, $24+22+20+19+12+11+1$,
15 $24+22+20+19+12+11+3+1$, $24+22+20+19+12+11+5+1$, $24+22+20+19+14$,
 $24+22+20+19+15+1$, $24+22+20+19+15+3+1$, $24+22+20+19+15+5+1$,
 $24+22+20+19+15+11+1$, $24+22+20+19+15+11+3+1$, $24+22+20+19+15+11+5+1$,
 $24+22+20+19+15+12+11+1$, $24+22+20+19+15+12+11+3+1$,
 $24+22+20+19+15+12+11+5+1$, $24+22+20+19+15+14$, $24+22+20+19+16+1$,
20 $24+22+20+19+16+3+1$, $24+22+20+19+16+5+1$, $24+22+20+19+16+11+1$,
 $24+22+20+19+16+11+3+1$, $24+22+20+19+16+11+5+1$, $24+22+20+19+16+12+11+1$,
 $24+22+20+19+16+12+11+3+1$, $24+22+20+19+16+12+11+5+1$, $24+22+20+19+16+14$,
 $24+22+20+19+16+15+1$, $24+22+20+19+16+15+3+1$, $24+22+20+19+16+15+5+1$,
 $24+22+20+19+16+15+11+1$, $24+22+20+19+16+15+11+3+1$,
25 $24+22+20+19+16+15+11+5+1$, $24+22+20+19+16+15+12+11+1$,
 $24+22+20+19+16+15+12+11+3+1$, $24+22+20+19+16+15+12+11+5+1$,
 $24+22+20+19+16+15+14$, $25+1$, $25+3+1$, $25+5+1$, $25+11+1$, $25+11+3+1$, $25+11+5+1$,
 $25+12+11+1$, $25+12+11+3+1$, $25+12+11+5+1$, $25+14$, $25+16+1$, $25+16+3+1$,
 $25+16+5+1$, $25+16+11+1$, $25+16+11+3+1$, $25+16+11+5+1$, $25+16+12+11+1$,
30 $25+16+12+11+3+1$, $25+16+12+11+5+1$, $25+16+14$, $25+16+15+1$, $25+16+15+3+1$,
 $25+16+15+5+1$, $25+16+15+11+1$, $25+16+15+11+3+1$, $25+16+15+11+5+1$,
 $25+16+15+12+11+1$, $25+16+15+12+11+3+1$, $25+16+15+12+11+5+1$, $25+16+15+14$,
 $25+20+1$, $25+20+2+1$, $25+20+3+1$, $25+20+4+1$, $25+20+5+1$, $25+20+6+1$,
 $25+20+7+1$, $25+20+8+1$, $25+20+9+1$, $25+20+10+1$, $25+20+11+1$, $25+20+11+3+1$,

- $25+20+11+5+1$, $25+20+12+11+1$, $25+20+12+11+3+1$, $25+20+12+11+5+1$,
 $25+20+13+11+1$, $25+20+13+11+3+1$, $25+20+13+11+5+1$, $25+20+14$, $25+20+15+1$,
 $25+20+15+3+1$, $25+20+15+5+1$, $25+20+15+11+1$, $25+20+15+11+3+1$,
 $25+20+15+11+5+1$, $25+20+15+12+11+1$, $25+20+15+12+11+3+1$,
5 $25+20+15+12+11+5+1$, $25+20+15+14$, $25+20+16+1$, $25+20+16+3+1$, $25+20+16+5+1$,
 $25+20+16+11+1$, $25+20+16+11+3+1$, $25+20+16+11+5+1$, $25+20+16+12+11+1$,
 $25+20+16+12+11+3+1$, $25+20+16+12+11+5+1$, $25+20+16+14$, $25+20+16+15+1$,
 $25+20+16+15+3+1$, $25+20+16+15+5+1$, $25+20+16+15+11+1$,
 $25+20+16+15+11+3+1$, $25+20+16+15+11+5+1$, $25+20+16+15+12+11+1$,
10 $25+20+16+15+12+11+3+1$, $25+20+16+15+12+11+5+1$, $25+20+16+15+14$,
 $25+20+17+1$, $25+20+17+3+1$, $25+20+17+5+1$, $25+20+17+11+1$, $25+20+17+11+3+1$,
 $25+20+17+11+5+1$, $25+20+18+1$, $25+20+18+3+1$, $25+20+18+5+1$, $25+20+18+11+1$,
 $25+20+18+11+3+1$, $25+20+18+11+5+1$, $25+20+18+12+11+1$,
 $25+20+18+12+11+3+1$, $25+20+18+12+11+5+1$, $25+20+18+14$, $25+20+18+15+1$,
15 $25+20+18+15+3+1$, $25+20+18+15+5+1$, $25+20+18+15+11+1$,
 $25+20+18+15+11+3+1$, $25+20+18+15+11+5+1$, $25+20+18+15+12+11+1$,
 $25+20+18+15+12+11+3+1$, $25+20+18+15+12+11+5+1$, $25+20+18+15+14$,
 $25+20+19+1$, $25+20+19+3+1$, $25+20+19+5+1$, $25+20+19+11+1$, $25+20+19+11+3+1$,
 $25+20+19+11+5+1$, $25+20+19+12+11+1$, $25+20+19+12+11+3+1$,
20 $25+20+19+12+11+5+1$, $25+20+19+14$, $25+20+19+15+1$, $25+20+19+15+3+1$,
 $25+20+19+15+5+1$, $25+20+19+15+11+1$, $25+20+19+15+11+3+1$,
 $25+20+19+15+11+5+1$, $25+20+19+15+12+11+1$, $25+20+19+15+12+11+3+1$,
 $25+20+19+15+12+11+5+1$, $25+20+19+15+14$, $25+20+19+16+1$, $25+20+19+16+3+1$,
 $25+20+19+16+5+1$, $25+20+19+16+11+1$, $25+20+19+16+11+3+1$,
25 $25+20+19+16+11+5+1$, $25+20+19+16+12+11+1$, $25+20+19+16+12+11+3+1$,
 $25+20+19+16+12+11+5+1$, $25+20+19+16+14$, $25+20+19+16+15+1$,
 $25+20+19+16+15+3+1$, $25+20+19+16+15+5+1$, $25+20+19+16+15+11+1$,
 $25+20+19+16+15+11+3+1$, $25+20+19+16+15+11+5+1$, $25+20+19+16+15+12+11+1$,
 $25+20+19+16+15+12+11+3+1$, $25+20+19+16+15+12+11+5+1$, $25+20+19+16+15+14$,
30 $25+22+1$, $25+22+3+1$, $25+22+5+1$, $25+22+11+1$, $25+22+11+3+1$, $25+22+11+5+1$,
 $25+22+12+11+1$, $25+22+12+11+3+1$, $25+22+12+11+5+1$, $25+22+14$, $25+22+16+1$,
 $25+22+16+3+1$, $25+22+16+5+1$, $25+22+16+11+1$, $25+22+16+11+3+1$,
 $25+22+16+11+5+1$, $25+22+16+12+11+1$, $25+22+16+12+11+3+1$,
 $25+22+16+12+11+5+1$, $25+22+16+14$, $25+22+16+15+1$, $25+22+16+15+3+1$,

- $25+22+16+15+5+1$, $25+22+16+15+11+1$, $25+22+16+15+11+3+1$,
 $25+22+16+15+11+5+1$, $25+22+16+15+12+11+1$, $25+22+16+15+12+11+3+1$,
 $25+22+16+15+12+11+5+1$, $25+22+16+15+14$, $25+22+20+1$, $25+22+20+2+1$,
 $25+22+20+3+1$, $25+22+20+4+1$, $25+22+20+5+1$, $25+22+20+6+1$, $25+22+20+7+1$,
5 $25+22+20+8+1$, $25+22+20+9+1$, $25+22+20+10+1$, $25+22+20+11+1$,
 $25+22+20+11+3+1$, $25+22+20+11+5+1$, $25+22+20+12+11+1$,
 $25+22+20+12+11+3+1$, $25+22+20+12+11+5+1$, $25+22+20+13+11+1$,
 $25+22+20+13+11+3+1$, $25+22+20+13+11+5+1$, $25+22+20+14$, $25+22+20+15+1$,
 $25+22+20+15+3+1$, $25+22+20+15+5+1$, $25+22+20+15+11+1$,
10 $25+22+20+15+11+3+1$, $25+22+20+15+11+5+1$, $25+22+20+15+12+11+1$,
 $25+22+20+15+12+11+3+1$, $25+22+20+15+12+11+5+1$, $25+22+20+15+14$,
 $25+22+20+16+1$, $25+22+20+16+3+1$, $25+22+20+16+5+1$, $25+22+20+16+11+1$,
 $25+22+20+16+11+3+1$, $25+22+20+16+11+5+1$, $25+22+20+16+12+11+1$,
 $25+22+20+16+12+11+3+1$, $25+22+20+16+12+11+5+1$, $25+22+20+16+14$,
15 $25+22+20+16+15+1$, $25+22+20+16+15+3+1$, $25+22+20+16+15+5+1$,
 $25+22+20+16+15+11+1$, $25+22+20+16+15+11+3+1$, $25+22+20+16+15+11+5+1$,
 $25+22+20+16+15+12+11+1$, $25+22+20+16+15+12+11+3+1$,
 $25+22+20+16+15+12+11+5+1$, $25+22+20+16+15+14$, $25+22+20+17+1$,
 $25+22+20+17+3+1$, $25+22+20+17+5+1$, $25+22+20+17+11+1$,
20 $25+22+20+17+11+3+1$, $25+22+20+17+11+5+1$, $25+22+20+18+1$,
 $25+22+20+18+3+1$, $25+22+20+18+5+1$, $25+22+20+18+11+1$,
 $25+22+20+18+11+3+1$, $25+22+20+18+11+5+1$, $25+22+20+18+12+11+1$,
 $25+22+20+18+12+11+3+1$, $25+22+20+18+12+11+5+1$, $25+22+20+18+14$,
 $25+22+20+18+15+1$, $25+22+20+18+15+3+1$, $25+22+20+18+15+5+1$,
25 $25+22+20+18+15+11+1$, $25+22+20+18+15+11+3+1$, $25+22+20+18+15+11+5+1$,
 $25+22+20+18+15+12+11+1$, $25+22+20+18+15+12+11+3+1$,
 $25+22+20+18+15+12+11+5+1$, $25+22+20+18+15+14$, $25+22+20+19+1$,
 $25+22+20+19+3+1$, $25+22+20+19+5+1$, $25+22+20+19+11+1$,
 $25+22+20+19+11+3+1$, $25+22+20+19+11+5+1$, $25+22+20+19+12+11+1$,
30 $25+22+20+19+12+11+3+1$, $25+22+20+19+12+11+5+1$, $25+22+20+19+14$,
 $25+22+20+19+15+1$, $25+22+20+19+15+3+1$, $25+22+20+19+15+5+1$,
 $25+22+20+19+15+11+1$, $25+22+20+19+15+11+3+1$, $25+22+20+19+15+11+5+1$,
 $25+22+20+19+15+12+11+1$, $25+22+20+19+15+12+11+3+1$,
 $25+22+20+19+15+12+11+5+1$, $25+22+20+19+15+14$, $25+22+20+19+16+1$,

- $25+22+20+19+16+3+1$, $25+22+20+19+16+5+1$, $25+22+20+19+16+11+1$,
 $25+22+20+19+16+11+3+1$, $25+22+20+19+16+11+5+1$, $25+22+20+19+16+12+11+1$,
 $25+22+20+19+16+12+11+3+1$, $25+22+20+19+16+12+11+5+1$, $25+22+20+19+16+14$,
 $25+22+20+19+16+15+1$, $25+22+20+19+16+15+3+1$, $25+22+20+19+16+15+5+1$,
5 $25+22+20+19+16+15+11+1$, $25+22+20+19+16+15+11+3+1$,
 $25+22+20+19+16+15+11+5+1$, $25+22+20+19+16+15+12+11+1$,
 $25+22+20+19+16+15+12+11+3+1$, $25+22+20+19+16+15+12+11+5+1$,
 $25+22+20+19+16+15+14$, $26+1$, $26+3+1$, $26+5+1$, $26+11+1$, $26+11+3+1$, $26+11+5+1$,
 $26+12+11+1$, $26+12+11+3+1$, $26+12+11+5+1$, $26+14$, $26+16+1$, $26+16+3+1$,
10 $26+16+5+1$, $26+16+11+1$, $26+16+11+3+1$, $26+16+11+5+1$, $26+16+12+11+1$,
 $26+16+12+11+3+1$, $26+16+12+11+5+1$, $26+16+14$, $26+16+15+1$, $26+16+15+3+1$,
 $26+16+15+5+1$, $26+16+15+11+1$, $26+16+15+11+3+1$, $26+16+15+11+5+1$,
 $26+16+15+12+11+1$, $26+16+15+12+11+3+1$, $26+16+15+12+11+5+1$, $26+16+15+14$,
 $26+20+1$, $26+20+2+1$, $26+20+3+1$, $26+20+4+1$, $26+20+5+1$, $26+20+6+1$,
15 $26+20+7+1$, $26+20+8+1$, $26+20+9+1$, $26+20+10+1$, $26+20+11+1$, $26+20+11+3+1$,
 $26+20+11+5+1$, $26+20+12+11+1$, $26+20+12+11+3+1$, $26+20+12+11+5+1$,
 $26+20+13+11+1$, $26+20+13+11+3+1$, $26+20+13+11+5+1$, $26+20+14$, $26+20+15+1$,
 $26+20+15+3+1$, $26+20+15+5+1$, $26+20+15+11+1$, $26+20+15+11+3+1$,
 $26+20+15+11+5+1$, $26+20+15+12+11+1$, $26+20+15+12+11+3+1$,
20 $26+20+15+12+11+5+1$, $26+20+15+14$, $26+20+16+1$, $26+20+16+3+1$, $26+20+16+5+1$,
 $26+20+16+11+1$, $26+20+16+11+3+1$, $26+20+16+11+5+1$, $26+20+16+12+11+1$,
 $26+20+16+12+11+3+1$, $26+20+16+12+11+5+1$, $26+20+16+14$, $26+20+16+15+1$,
 $26+20+16+15+3+1$, $26+20+16+15+5+1$, $26+20+16+15+11+1$,
 $26+20+16+15+11+3+1$, $26+20+16+15+11+5+1$, $26+20+16+15+12+11+1$,
25 $26+20+16+15+12+11+3+1$, $26+20+16+15+12+11+5+1$, $26+20+16+15+14$,
 $26+20+17+1$, $26+20+17+3+1$, $26+20+17+5+1$, $26+20+17+11+1$, $26+20+17+11+3+1$,
 $26+20+17+11+5+1$, $26+20+18+1$, $26+20+18+3+1$, $26+20+18+5+1$, $26+20+18+11+1$,
 $26+20+18+11+3+1$, $26+20+18+11+5+1$, $26+20+18+12+11+1$,
 $26+20+18+12+11+3+1$, $26+20+18+12+11+5+1$, $26+20+18+14$, $26+20+18+15+1$,
30 $26+20+18+15+3+1$, $26+20+18+15+5+1$, $26+20+18+15+11+1$,
 $26+20+18+15+11+3+1$, $26+20+18+15+11+5+1$, $26+20+18+15+12+11+1$,
 $26+20+18+15+12+11+3+1$, $26+20+18+15+12+11+5+1$, $26+20+18+15+14$,
 $26+20+19+1$, $26+20+19+3+1$, $26+20+19+5+1$, $26+20+19+11+1$, $26+20+19+11+3+1$,
 $26+20+19+11+5+1$, $26+20+19+12+11+1$, $26+20+19+12+11+3+1$,

- $26+20+19+12+11+5+1$, $26+20+19+14$, $26+20+19+15+1$, $26+20+19+15+3+1$,
 $26+20+19+15+5+1$, $26+20+19+15+11+1$, $26+20+19+15+11+3+1$,
 $26+20+19+15+11+5+1$, $26+20+19+15+12+11+1$, $26+20+19+15+12+11+3+1$,
 $26+20+19+15+12+11+5+1$, $26+20+19+15+14$, $26+20+19+16+1$, $26+20+19+16+3+1$,
5 $26+20+19+16+5+1$, $26+20+19+16+11+1$, $26+20+19+16+11+3+1$,
 $26+20+19+16+11+5+1$, $26+20+19+16+12+11+1$, $26+20+19+16+12+11+3+1$,
 $26+20+19+16+12+11+5+1$, $26+20+19+16+14$, $26+20+19+16+15+1$,
 $26+20+19+16+15+3+1$, $26+20+19+16+15+5+1$, $26+20+19+16+15+11+1$,
 $26+20+19+16+15+11+3+1$, $26+20+19+16+15+11+5+1$, $26+20+19+16+15+12+11+1$,
10 $26+20+19+16+15+12+11+3+1$, $26+20+19+16+15+12+11+5+1$, $26+20+19+16+15+14$,
 $26+22+1$, $26+22+3+1$, $26+22+5+1$, $26+22+11+1$, $26+22+11+3+1$, $26+22+11+5+1$,
 $26+22+12+11+1$, $26+22+12+11+3+1$, $26+22+12+11+5+1$, $26+22+14$, $26+22+16+1$,
 $26+22+16+3+1$, $26+22+16+5+1$, $26+22+16+11+1$, $26+22+16+11+3+1$,
 $26+22+16+11+5+1$, $26+22+16+12+11+1$, $26+22+16+12+11+3+1$,
15 $26+22+16+12+11+5+1$, $26+22+16+14$, $26+22+16+15+1$, $26+22+16+15+3+1$,
 $26+22+16+15+5+1$, $26+22+16+15+11+1$, $26+22+16+15+11+3+1$,
 $26+22+16+15+11+5+1$, $26+22+16+15+12+11+1$, $26+22+16+15+12+11+3+1$,
 $26+22+16+15+12+11+5+1$, $26+22+16+15+14$, $26+22+20+1$, $26+22+20+2+1$,
 $26+22+20+3+1$, $26+22+20+4+1$, $26+22+20+5+1$, $26+22+20+6+1$, $26+22+20+7+1$,
20 $26+22+20+8+1$, $26+22+20+9+1$, $26+22+20+10+1$, $26+22+20+11+1$,
 $26+22+20+11+3+1$, $26+22+20+11+5+1$, $26+22+20+12+11+1$,
 $26+22+20+12+11+3+1$, $26+22+20+12+11+5+1$, $26+22+20+13+11+1$,
 $26+22+20+13+11+3+1$, $26+22+20+13+11+5+1$, $26+22+20+14$, $26+22+20+15+1$,
 $26+22+20+15+3+1$, $26+22+20+15+5+1$, $26+22+20+15+11+1$,
25 $26+22+20+15+11+3+1$, $26+22+20+15+11+5+1$, $26+22+20+15+12+11+1$,
 $26+22+20+15+12+11+3+1$, $26+22+20+15+12+11+5+1$, $26+22+20+15+14$,
 $26+22+20+16+1$, $26+22+20+16+3+1$, $26+22+20+16+5+1$, $26+22+20+16+11+1$,
 $26+22+20+16+11+3+1$, $26+22+20+16+11+5+1$, $26+22+20+16+12+11+1$,
 $26+22+20+16+12+11+3+1$, $26+22+20+16+12+11+5+1$, $26+22+20+16+14$,
30 $26+22+20+16+15+1$, $26+22+20+16+15+3+1$, $26+22+20+16+15+5+1$,
 $26+22+20+16+15+11+1$, $26+22+20+16+15+11+3+1$, $26+22+20+16+15+11+5+1$,
 $26+22+20+16+15+12+11+1$, $26+22+20+16+15+12+11+3+1$,
 $26+22+20+16+15+12+11+5+1$, $26+22+20+16+15+14$, $26+22+20+17+1$,
 $26+22+20+17+3+1$, $26+22+20+17+5+1$, $26+22+20+17+11+1$,

- $26+22+20+17+11+3+1$, $26+22+20+17+11+5+1$, $26+22+20+18+1$,
 $26+22+20+18+3+1$, $26+22+20+18+5+1$, $26+22+20+18+11+1$,
 $26+22+20+18+11+3+1$, $26+22+20+18+11+5+1$, $26+22+20+18+12+11+1$,
 $26+22+20+18+12+11+3+1$, $26+22+20+18+12+11+5+1$, $26+22+20+18+14$,
5 $26+22+20+18+15+1$, $26+22+20+18+15+3+1$, $26+22+20+18+15+5+1$,
 $26+22+20+18+15+11+1$, $26+22+20+18+15+11+3+1$, $26+22+20+18+15+11+5+1$,
 $26+22+20+18+15+12+11+1$, $26+22+20+18+15+12+11+3+1$,
 $26+22+20+18+15+12+11+5+1$, $26+22+20+18+15+14$, $26+22+20+19+1$,
 $26+22+20+19+3+1$, $26+22+20+19+5+1$, $26+22+20+19+11+1$,
10 $26+22+20+19+11+3+1$, $26+22+20+19+11+5+1$, $26+22+20+19+12+11+1$,
 $26+22+20+19+12+11+3+1$, $26+22+20+19+12+11+5+1$, $26+22+20+19+14$,
 $26+22+20+19+15+1$, $26+22+20+19+15+3+1$, $26+22+20+19+15+5+1$,
 $26+22+20+19+15+11+1$, $26+22+20+19+15+11+3+1$, $26+22+20+19+15+11+5+1$,
 $26+22+20+19+15+12+11+1$, $26+22+20+19+15+12+11+3+1$,
15 $26+22+20+19+15+12+11+5+1$, $26+22+20+19+15+14$, $26+22+20+19+16+1$,
 $26+22+20+19+16+3+1$, $26+22+20+19+16+5+1$, $26+22+20+19+16+11+1$,
 $26+22+20+19+16+11+3+1$, $26+22+20+19+16+11+5+1$, $26+22+20+19+16+12+11+1$,
 $26+22+20+19+16+12+11+3+1$, $26+22+20+19+16+12+11+5+1$, $26+22+20+19+16+14$,
 $26+22+20+19+16+15+1$, $26+22+20+19+16+15+3+1$, $26+22+20+19+16+15+5+1$,
20 $26+22+20+19+16+15+11+1$, $26+22+20+19+16+15+11+3+1$,
 $26+22+20+19+16+15+11+5+1$, $26+22+20+19+16+15+12+11+1$,
 $26+22+20+19+16+15+12+11+3+1$, $26+22+20+19+16+15+12+11+5+1$,
 $26+22+20+19+16+15+14$, $27+26+1$, $27+26+3+1$, $27+26+5+1$, $27+26+11+1$,
 $27+26+11+3+1$, $27+26+11+5+1$, $27+26+12+11+1$, $27+26+12+11+3+1$,
25 $27+26+12+11+5+1$, $27+26+14$, $27+26+16+1$, $27+26+16+3+1$, $27+26+16+5+1$,
 $27+26+16+11+1$, $27+26+16+11+3+1$, $27+26+16+11+5+1$, $27+26+16+12+11+1$,
 $27+26+16+12+11+3+1$, $27+26+16+12+11+5+1$, $27+26+16+14$, $27+26+16+15+1$,
 $27+26+16+15+3+1$, $27+26+16+15+5+1$, $27+26+16+15+11+1$,
 $27+26+16+15+11+3+1$, $27+26+16+15+11+5+1$, $27+26+16+15+12+11+1$,
30 $27+26+16+15+12+11+3+1$, $27+26+16+15+12+11+5+1$, $27+26+16+15+14$,
 $27+26+20+1$, $27+26+20+2+1$, $27+26+20+3+1$, $27+26+20+4+1$, $27+26+20+5+1$,
 $27+26+20+6+1$, $27+26+20+7+1$, $27+26+20+8+1$, $27+26+20+9+1$, $27+26+20+10+1$,
 $27+26+20+11+1$, $27+26+20+11+3+1$, $27+26+20+11+5+1$, $27+26+20+12+11+1$,
 $27+26+20+12+11+3+1$, $27+26+20+12+11+5+1$, $27+26+20+13+11+1$,

- $27+26+20+13+11+3+1$, $27+26+20+13+11+5+1$, $27+26+20+14$, $27+26+20+15+1$,
 $27+26+20+15+3+1$, $27+26+20+15+5+1$, $27+26+20+15+11+1$,
 $27+26+20+15+11+3+1$, $27+26+20+15+11+5+1$, $27+26+20+15+12+11+1$,
 $27+26+20+15+12+11+3+1$, $27+26+20+15+12+11+5+1$, $27+26+20+15+14$,
5 $27+26+20+16+1$, $27+26+20+16+3+1$, $27+26+20+16+5+1$, $27+26+20+16+11+1$,
 $27+26+20+16+11+3+1$, $27+26+20+16+11+5+1$, $27+26+20+16+12+11+1$,
 $27+26+20+16+12+11+3+1$, $27+26+20+16+12+11+5+1$, $27+26+20+16+14$,
 $27+26+20+16+15+1$, $27+26+20+16+15+3+1$, $27+26+20+16+15+5+1$,
 $27+26+20+16+15+11+1$, $27+26+20+16+15+11+3+1$, $27+26+20+16+15+11+5+1$,
10 $27+26+20+16+15+12+11+1$, $27+26+20+16+15+12+11+3+1$,
 $27+26+20+16+15+12+11+5+1$, $27+26+20+16+15+14$, $27+26+20+17+1$,
 $27+26+20+17+3+1$, $27+26+20+17+5+1$, $27+26+20+17+11+1$,
 $27+26+20+17+11+3+1$, $27+26+20+17+11+5+1$, $27+26+20+18+1$,
 $27+26+20+18+3+1$, $27+26+20+18+5+1$, $27+26+20+18+11+1$,
15 $27+26+20+18+11+3+1$, $27+26+20+18+11+5+1$, $27+26+20+18+12+11+1$,
 $27+26+20+18+12+11+3+1$, $27+26+20+18+12+11+5+1$, $27+26+20+18+14$,
 $27+26+20+18+15+1$, $27+26+20+18+15+3+1$, $27+26+20+18+15+5+1$,
 $27+26+20+18+15+11+1$, $27+26+20+18+15+11+3+1$, $27+26+20+18+15+11+5+1$,
 $27+26+20+18+15+12+11+1$, $27+26+20+18+15+12+11+3+1$,
20 $27+26+20+18+15+12+11+5+1$, $27+26+20+18+15+14$, $27+26+20+19+1$,
 $27+26+20+19+3+1$, $27+26+20+19+5+1$, $27+26+20+19+11+1$,
 $27+26+20+19+11+3+1$, $27+26+20+19+11+5+1$, $27+26+20+19+12+11+1$,
 $27+26+20+19+12+11+3+1$, $27+26+20+19+12+11+5+1$, $27+26+20+19+14$,
 $27+26+20+19+15+1$, $27+26+20+19+15+3+1$, $27+26+20+19+15+5+1$,
25 $27+26+20+19+15+11+1$, $27+26+20+19+15+11+3+1$, $27+26+20+19+15+11+5+1$,
 $27+26+20+19+15+12+11+1$, $27+26+20+19+15+12+11+3+1$,
 $27+26+20+19+15+12+11+5+1$, $27+26+20+19+15+14$, $27+26+20+19+16+1$,
 $27+26+20+19+16+3+1$, $27+26+20+19+16+5+1$, $27+26+20+19+16+11+1$,
 $27+26+20+19+16+11+3+1$, $27+26+20+19+16+11+5+1$, $27+26+20+19+16+12+11+1$,
30 $27+26+20+19+16+12+11+3+1$, $27+26+20+19+16+12+11+5+1$, $27+26+20+19+16+14$,
 $27+26+20+19+16+15+1$, $27+26+20+19+16+15+3+1$, $27+26+20+19+16+15+5+1$,
 $27+26+20+19+16+15+11+1$, $27+26+20+19+16+15+11+3+1$,
 $27+26+20+19+16+15+11+5+1$, $27+26+20+19+16+15+12+11+1$,
 $27+26+20+19+16+15+12+11+3+1$, $27+26+20+19+16+15+12+11+5+1$,

- $27+26+20+19+16+15+14$, $27+26+22+1$, $27+26+22+3+1$, $27+26+22+5+1$,
 $27+26+22+11+1$, $27+26+22+11+3+1$, $27+26+22+11+5+1$, $27+26+22+12+11+1$,
 $27+26+22+12+11+3+1$, $27+26+22+12+11+5+1$, $27+26+22+14$, $27+26+22+16+1$,
 $27+26+22+16+3+1$, $27+26+22+16+5+1$, $27+26+22+16+11+1$,
5 $27+26+22+16+11+3+1$, $27+26+22+16+11+5+1$, $27+26+22+16+12+11+1$,
 $27+26+22+16+12+11+3+1$, $27+26+22+16+12+11+5+1$, $27+26+22+16+14$,
 $27+26+22+16+15+1$, $27+26+22+16+15+3+1$, $27+26+22+16+15+5+1$,
 $27+26+22+16+15+11+1$, $27+26+22+16+15+11+3+1$, $27+26+22+16+15+11+5+1$,
 $27+26+22+16+15+12+11+1$, $27+26+22+16+15+12+11+3+1$,
10 $27+26+22+16+15+12+11+5+1$, $27+26+22+16+15+14$, $27+26+22+20+1$,
 $27+26+22+20+2+1$, $27+26+22+20+3+1$, $27+26+22+20+4+1$, $27+26+22+20+5+1$,
 $27+26+22+20+6+1$, $27+26+22+20+7+1$, $27+26+22+20+8+1$, $27+26+22+20+9+1$,
 $27+26+22+20+10+1$, $27+26+22+20+11+1$, $27+26+22+20+11+3+1$,
 $27+26+22+20+11+5+1$, $27+26+22+20+12+11+1$, $27+26+22+20+12+11+3+1$,
15 $27+26+22+20+12+11+5+1$, $27+26+22+20+13+11+1$, $27+26+22+20+13+11+3+1$,
 $27+26+22+20+13+11+5+1$, $27+26+22+20+14$, $27+26+22+20+15+1$,
 $27+26+22+20+15+3+1$, $27+26+22+20+15+5+1$, $27+26+22+20+15+11+1$,
 $27+26+22+20+15+11+3+1$, $27+26+22+20+15+11+5+1$, $27+26+22+20+15+12+11+1$,
 $27+26+22+20+15+12+11+3+1$, $27+26+22+20+15+12+11+5+1$, $27+26+22+20+15+14$,
20 $27+26+22+20+16+1$, $27+26+22+20+16+3+1$, $27+26+22+20+16+5+1$,
 $27+26+22+20+16+11+1$, $27+26+22+20+16+11+3+1$, $27+26+22+20+16+11+5+1$,
 $27+26+22+20+16+12+11+1$, $27+26+22+20+16+12+11+3+1$,
 $27+26+22+20+16+12+11+5+1$, $27+26+22+20+16+14$, $27+26+22+20+16+15+1$,
 $27+26+22+20+16+15+3+1$, $27+26+22+20+16+15+5+1$, $27+26+22+20+16+15+11+1$,
25 $27+26+22+20+16+15+11+3+1$, $27+26+22+20+16+15+11+5+1$,
 $27+26+22+20+16+15+12+11+1$, $27+26+22+20+16+15+12+11+3+1$,
 $27+26+22+20+16+15+12+11+5+1$, $27+26+22+20+16+15+14$, $27+26+22+20+17+1$,
 $27+26+22+20+17+3+1$, $27+26+22+20+17+5+1$, $27+26+22+20+17+11+1$,
 $27+26+22+20+17+11+3+1$, $27+26+22+20+17+11+5+1$, $27+26+22+20+18+1$,
30 $27+26+22+20+18+3+1$, $27+26+22+20+18+5+1$, $27+26+22+20+18+11+1$,
 $27+26+22+20+18+11+3+1$, $27+26+22+20+18+11+5+1$, $27+26+22+20+18+12+11+1$,
 $27+26+22+20+18+12+11+3+1$, $27+26+22+20+18+12+11+5+1$, $27+26+22+20+18+14$,
 $27+26+22+20+18+15+1$, $27+26+22+20+18+15+3+1$, $27+26+22+20+18+15+5+1$,
 $27+26+22+20+18+15+11+1$, $27+26+22+20+18+15+11+3+1$,

- $27+26+22+20+18+15+11+5+1$, $27+26+22+20+18+15+12+11+1$,
 $27+26+22+20+18+15+12+11+3+1$, $27+26+22+20+18+15+12+11+5+1$,
 $27+26+22+20+18+15+14$, $27+26+22+20+19+1$, $27+26+22+20+19+3+1$,
 $27+26+22+20+19+5+1$, $27+26+22+20+19+11+1$, $27+26+22+20+19+11+3+1$,
5 $27+26+22+20+19+11+5+1$, $27+26+22+20+19+12+11+1$,
 $27+26+22+20+19+12+11+3+1$, $27+26+22+20+19+12+11+5+1$, $27+26+22+20+19+14$,
 $27+26+22+20+19+15+1$, $27+26+22+20+19+15+3+1$, $27+26+22+20+19+15+5+1$,
 $27+26+22+20+19+15+11+1$, $27+26+22+20+19+15+11+3+1$,
 $27+26+22+20+19+15+11+5+1$, $27+26+22+20+19+15+12+11+1$,
10 $27+26+22+20+19+15+12+11+3+1$, $27+26+22+20+19+15+12+11+5+1$,
 $27+26+22+20+19+15+14$, $27+26+22+20+19+16+1$, $27+26+22+20+19+16+3+1$,
 $27+26+22+20+19+16+5+1$, $27+26+22+20+19+16+11+1$,
 $27+26+22+20+19+16+11+3+1$, $27+26+22+20+19+16+11+5+1$,
 $27+26+22+20+19+16+12+11+1$, $27+26+22+20+19+16+12+11+3+1$,
15 $27+26+22+20+19+16+12+11+5+1$, $27+26+22+20+19+16+14$,
 $27+26+22+20+19+16+15+1$, $27+26+22+20+19+16+15+3+1$,
 $27+26+22+20+19+16+15+5+1$, $27+26+22+20+19+16+15+11+1$,
 $27+26+22+20+19+16+15+11+3+1$, $27+26+22+20+19+16+15+11+5+1$,
 $27+26+22+20+19+16+15+12+11+1$, $27+26+22+20+19+16+15+12+11+3+1$,
20 $27+26+22+20+19+16+15+12+11+5+1$, $27+26+22+20+19+16+15+14$, $28+26+1$,
 $28+26+3+1$, $28+26+5+1$, $28+26+11+1$, $28+26+11+3+1$, $28+26+11+5+1$,
 $28+26+12+11+1$, $28+26+12+11+3+1$, $28+26+12+11+5+1$, $28+26+14$, $28+26+16+1$,
 $28+26+16+3+1$, $28+26+16+5+1$, $28+26+16+11+1$, $28+26+16+11+3+1$,
 $28+26+16+11+5+1$, $28+26+16+12+11+1$, $28+26+16+12+11+3+1$,
25 $28+26+16+12+11+5+1$, $28+26+16+14$, $28+26+16+15+1$, $28+26+16+15+3+1$,
 $28+26+16+15+5+1$, $28+26+16+15+11+1$, $28+26+16+15+11+3+1$,
 $28+26+16+15+11+5+1$, $28+26+16+15+12+11+1$, $28+26+16+15+12+11+3+1$,
 $28+26+16+15+12+11+5+1$, $28+26+16+15+14$, $28+26+20+1$, $28+26+20+2+1$,
 $28+26+20+3+1$, $28+26+20+4+1$, $28+26+20+5+1$, $28+26+20+6+1$, $28+26+20+7+1$,
30 $28+26+20+8+1$, $28+26+20+9+1$, $28+26+20+10+1$, $28+26+20+11+1$,
 $28+26+20+11+3+1$, $28+26+20+11+5+1$, $28+26+20+12+11+1$,
 $28+26+20+12+11+3+1$, $28+26+20+12+11+5+1$, $28+26+20+13+11+1$,
 $28+26+20+13+11+3+1$, $28+26+20+13+11+5+1$, $28+26+20+14$, $28+26+20+15+1$,
 $28+26+20+15+3+1$, $28+26+20+15+5+1$, $28+26+20+15+11+1$,

- $28+26+20+15+11+3+1$, $28+26+20+15+11+5+1$, $28+26+20+15+12+11+1$,
 $28+26+20+15+12+11+3+1$, $28+26+20+15+12+11+5+1$, $28+26+20+15+14$,
 $28+26+20+16+1$, $28+26+20+16+3+1$, $28+26+20+16+5+1$, $28+26+20+16+11+1$,
 $28+26+20+16+11+3+1$, $28+26+20+16+11+5+1$, $28+26+20+16+12+11+1$,
5 $28+26+20+16+12+11+3+1$, $28+26+20+16+12+11+5+1$, $28+26+20+16+14$,
 $28+26+20+16+15+1$, $28+26+20+16+15+3+1$, $28+26+20+16+15+5+1$,
 $28+26+20+16+15+11+1$, $28+26+20+16+15+11+3+1$, $28+26+20+16+15+11+5+1$,
 $28+26+20+16+15+12+11+1$, $28+26+20+16+15+12+11+3+1$,
 $28+26+20+16+15+12+11+5+1$, $28+26+20+16+15+14$, $28+26+20+17+1$,
10 $28+26+20+17+3+1$, $28+26+20+17+5+1$, $28+26+20+17+11+1$,
 $28+26+20+17+11+3+1$, $28+26+20+17+11+5+1$, $28+26+20+18+1$,
 $28+26+20+18+3+1$, $28+26+20+18+5+1$, $28+26+20+18+11+1$,
 $28+26+20+18+11+3+1$, $28+26+20+18+11+5+1$, $28+26+20+18+12+11+1$,
 $28+26+20+18+12+11+3+1$, $28+26+20+18+12+11+5+1$, $28+26+20+18+14$,
15 $28+26+20+18+15+1$, $28+26+20+18+15+3+1$, $28+26+20+18+15+5+1$,
 $28+26+20+18+15+11+1$, $28+26+20+18+15+11+3+1$, $28+26+20+18+15+11+5+1$,
 $28+26+20+18+15+12+11+1$, $28+26+20+18+15+12+11+3+1$,
 $28+26+20+18+15+12+11+5+1$, $28+26+20+18+15+14$, $28+26+20+19+1$,
 $28+26+20+19+3+1$, $28+26+20+19+5+1$, $28+26+20+19+11+1$,
20 $28+26+20+19+11+3+1$, $28+26+20+19+11+5+1$, $28+26+20+19+12+11+1$,
 $28+26+20+19+12+11+3+1$, $28+26+20+19+12+11+5+1$, $28+26+20+19+14$,
 $28+26+20+19+15+1$, $28+26+20+19+15+3+1$, $28+26+20+19+15+5+1$,
 $28+26+20+19+15+11+1$, $28+26+20+19+15+11+3+1$, $28+26+20+19+15+11+5+1$,
 $28+26+20+19+15+12+11+1$, $28+26+20+19+15+12+11+3+1$,
25 $28+26+20+19+15+12+11+5+1$, $28+26+20+19+15+14$, $28+26+20+19+16+1$,
 $28+26+20+19+16+3+1$, $28+26+20+19+16+5+1$, $28+26+20+19+16+11+1$,
 $28+26+20+19+16+11+3+1$, $28+26+20+19+16+11+5+1$, $28+26+20+19+16+12+11+1$,
 $28+26+20+19+16+12+11+3+1$, $28+26+20+19+16+12+11+5+1$, $28+26+20+19+16+14$,
 $28+26+20+19+16+15+1$, $28+26+20+19+16+15+3+1$, $28+26+20+19+16+15+5+1$,
30 $28+26+20+19+16+15+11+1$, $28+26+20+19+16+15+11+3+1$,
 $28+26+20+19+16+15+11+5+1$, $28+26+20+19+16+15+12+11+1$,
 $28+26+20+19+16+15+12+11+3+1$, $28+26+20+19+16+15+12+11+5+1$,
 $28+26+20+19+16+15+14$, $28+26+22+1$, $28+26+22+3+1$, $28+26+22+5+1$,
 $28+26+22+11+1$, $28+26+22+11+3+1$, $28+26+22+11+5+1$, $28+26+22+12+11+1$,

- $28+26+22+12+11+3+1$, $28+26+22+12+11+5+1$, $28+26+22+14$, $28+26+22+16+1$,
 $28+26+22+16+3+1$, $28+26+22+16+5+1$, $28+26+22+16+11+1$,
 $28+26+22+16+11+3+1$, $28+26+22+16+11+5+1$, $28+26+22+16+12+11+1$,
 $28+26+22+16+12+11+3+1$, $28+26+22+16+12+11+5+1$, $28+26+22+16+14$,
5 $28+26+22+16+15+1$, $28+26+22+16+15+3+1$, $28+26+22+16+15+5+1$,
 $28+26+22+16+15+11+1$, $28+26+22+16+15+11+3+1$, $28+26+22+16+15+11+5+1$,
 $28+26+22+16+15+12+11+1$, $28+26+22+16+15+12+11+3+1$,
 $28+26+22+16+15+12+11+5+1$, $28+26+22+16+15+14$, $28+26+22+20+1$,
 $28+26+22+20+2+1$, $28+26+22+20+3+1$, $28+26+22+20+4+1$, $28+26+22+20+5+1$,
10 $28+26+22+20+6+1$, $28+26+22+20+7+1$, $28+26+22+20+8+1$, $28+26+22+20+9+1$,
 $28+26+22+20+10+1$, $28+26+22+20+11+1$, $28+26+22+20+11+3+1$,
 $28+26+22+20+11+5+1$, $28+26+22+20+12+11+1$, $28+26+22+20+12+11+3+1$,
 $28+26+22+20+12+11+5+1$, $28+26+22+20+13+11+1$, $28+26+22+20+13+11+3+1$,
 $28+26+22+20+13+11+5+1$, $28+26+22+20+14$, $28+26+22+20+15+1$,
15 $28+26+22+20+15+3+1$, $28+26+22+20+15+5+1$, $28+26+22+20+15+11+1$,
 $28+26+22+20+15+11+3+1$, $28+26+22+20+15+11+5+1$, $28+26+22+20+15+12+11+1$,
 $28+26+22+20+15+12+11+3+1$, $28+26+22+20+15+12+11+5+1$, $28+26+22+20+15+14$,
 $28+26+22+20+16+1$, $28+26+22+20+16+3+1$, $28+26+22+20+16+5+1$,
 $28+26+22+20+16+11+1$, $28+26+22+20+16+11+3+1$, $28+26+22+20+16+11+5+1$,
20 $28+26+22+20+16+12+11+1$, $28+26+22+20+16+12+11+3+1$,
 $28+26+22+20+16+12+11+5+1$, $28+26+22+20+16+14$, $28+26+22+20+16+15+1$,
 $28+26+22+20+16+15+3+1$, $28+26+22+20+16+15+5+1$, $28+26+22+20+16+15+11+1$,
 $28+26+22+20+16+15+11+3+1$, $28+26+22+20+16+15+11+5+1$,
 $28+26+22+20+16+15+12+11+1$, $28+26+22+20+16+15+12+11+3+1$,
25 $28+26+22+20+16+15+12+11+5+1$, $28+26+22+20+16+15+14$, $28+26+22+20+17+1$,
 $28+26+22+20+17+3+1$, $28+26+22+20+17+5+1$, $28+26+22+20+17+11+1$,
 $28+26+22+20+17+11+3+1$, $28+26+22+20+17+11+5+1$, $28+26+22+20+18+1$,
 $28+26+22+20+18+3+1$, $28+26+22+20+18+5+1$, $28+26+22+20+18+11+1$,
 $28+26+22+20+18+11+3+1$, $28+26+22+20+18+11+5+1$, $28+26+22+20+18+12+11+1$,
30 $28+26+22+20+18+12+11+3+1$, $28+26+22+20+18+12+11+5+1$, $28+26+22+20+18+14$,
 $28+26+22+20+18+15+1$, $28+26+22+20+18+15+3+1$, $28+26+22+20+18+15+5+1$,
 $28+26+22+20+18+15+11+1$, $28+26+22+20+18+15+11+3+1$,
 $28+26+22+20+18+15+11+5+1$, $28+26+22+20+18+15+12+11+1$,
 $28+26+22+20+18+15+12+11+3+1$, $28+26+22+20+18+15+12+11+5+1$,

- $28+26+22+20+18+15+14$, $28+26+22+20+19+1$, $28+26+22+20+19+3+1$,
 $28+26+22+20+19+5+1$, $28+26+22+20+19+11+1$, $28+26+22+20+19+11+3+1$,
 $28+26+22+20+19+11+5+1$, $28+26+22+20+19+12+11+1$,
 $28+26+22+20+19+12+11+3+1$, $28+26+22+20+19+12+11+5+1$, $28+26+22+20+19+14$,
5 $28+26+22+20+19+15+1$, $28+26+22+20+19+15+3+1$, $28+26+22+20+19+15+5+1$,
 $28+26+22+20+19+15+11+1$, $28+26+22+20+19+15+11+3+1$,
 $28+26+22+20+19+15+11+5+1$, $28+26+22+20+19+15+12+11+1$,
 $28+26+22+20+19+15+12+11+3+1$, $28+26+22+20+19+15+12+11+5+1$,
 $28+26+22+20+19+15+14$, $28+26+22+20+19+16+1$, $28+26+22+20+19+16+3+1$,
10 $28+26+22+20+19+16+5+1$, $28+26+22+20+19+16+11+1$,
 $28+26+22+20+19+16+11+3+1$, $28+26+22+20+19+16+11+5+1$,
 $28+26+22+20+19+16+12+11+1$, $28+26+22+20+19+16+12+11+3+1$,
 $28+26+22+20+19+16+12+11+5+1$, $28+26+22+20+19+16+14$,
 $28+26+22+20+19+16+15+1$, $28+26+22+20+19+16+15+3+1$,
15 $28+26+22+20+19+16+15+5+1$, $28+26+22+20+19+16+15+11+1$,
 $28+26+22+20+19+16+15+11+3+1$, $28+26+22+20+19+16+15+11+5+1$,
 $28+26+22+20+19+16+15+12+11+1$, $28+26+22+20+19+16+15+12+11+3+1$,
 $28+26+22+20+19+16+15+12+11+5+1$, $28+26+22+20+19+16+15+14$, $38+1$, $38+3+1$,
 $38+5+1$, $38+11+1$, $38+11+3+1$, $38+11+5+1$, $38+12+11+1$, $38+12+11+3+1$,
20 $38+12+11+5+1$, $39+1$, $39+3+1$, $39+5+1$, $39+11+1$, $39+11+3+1$, $39+11+5+1$,
 $39+12+11+1$, $39+12+11+3+1$, $39+12+11+5+1$, $39+14$, $39+15+1$, $39+15+3+1$,
 $39+15+5+1$, $39+15+11+1$, $39+15+11+3+1$, $39+15+11+5+1$, $39+15+12+11+1$,
 $39+15+12+11+3+1$, $39+15+12+11+5+1$, $39+15+14$, $39+16+1$, $39+16+3+1$,
 $39+16+5+1$, $39+16+11+1$, $39+16+11+3+1$, $39+16+11+5+1$, $39+16+12+11+1$,
25 $39+16+12+11+3+1$, $39+16+12+11+5+1$, $39+16+14$, $39+16+15+1$, $39+16+15+3+1$,
 $39+16+15+5+1$, $39+16+15+11+1$, $39+16+15+11+3+1$, $39+16+15+11+5+1$,
 $39+16+15+12+11+1$, $39+16+15+12+11+3+1$, $39+16+15+12+11+5+1$, $39+16+15+14$,
 $39+19+1$, $39+19+3+1$, $39+19+5+1$, $39+19+11+1$, $39+19+11+3+1$, $39+19+11+5+1$,
 $39+19+12+11+1$, $39+19+12+11+3+1$, $39+19+12+11+5+1$, $39+19+14$, $39+19+15+1$,
30 $39+19+15+3+1$, $39+19+15+5+1$, $39+19+15+11+1$, $39+19+15+11+3+1$,
 $39+19+15+11+5+1$, $39+19+15+12+11+1$, $39+19+15+12+11+3+1$,
 $39+19+15+12+11+5+1$, $39+19+15+14$, $39+19+16+1$, $39+19+16+3+1$, $39+19+16+5+1$,
 $39+19+16+11+1$, $39+19+16+11+3+1$, $39+19+16+11+5+1$, $39+19+16+12+11+1$,
 $39+19+16+12+11+3+1$, $39+19+16+12+11+5+1$, $39+19+16+14$, $39+19+16+15+1$,

- $39+19+16+15+3+1$, $39+19+16+15+5+1$, $39+19+16+15+11+1$,
 $39+19+16+15+11+3+1$, $39+19+16+15+11+5+1$, $39+19+16+15+12+11+1$,
 $39+19+16+15+12+11+3+1$, $39+19+16+15+12+11+5+1$, $39+19+16+15+14$, $39+20+1$,
 $39+20+2+1$, $39+20+3+1$, $39+20+4+1$, $39+20+5+1$, $39+20+6+1$, $39+20+7+1$,
5 $39+20+8+1$, $39+20+9+1$, $39+20+10+1$, $39+20+11+1$, $39+20+11+3+1$,
 $39+20+11+5+1$, $39+20+12+11+1$, $39+20+12+11+3+1$, $39+20+12+11+5+1$,
 $39+20+13+11+1$, $39+20+13+11+3+1$, $39+20+13+11+5+1$, $39+20+14$, $39+20+15+1$,
 $39+20+15+3+1$, $39+20+15+5+1$, $39+20+15+11+1$, $39+20+15+11+3+1$,
 $39+20+15+11+5+1$, $39+20+15+12+11+1$, $39+20+15+12+11+3+1$,
10 $39+20+15+12+11+5+1$, $39+20+15+14$, $39+20+16+1$, $39+20+16+3+1$, $39+20+16+5+1$,
 $39+20+16+11+1$, $39+20+16+11+3+1$, $39+20+16+11+5+1$, $39+20+16+12+11+1$,
 $39+20+16+12+11+3+1$, $39+20+16+12+11+5+1$, $39+20+16+14$, $39+20+16+15+1$,
 $39+20+16+15+3+1$, $39+20+16+15+5+1$, $39+20+16+15+11+1$,
 $39+20+16+15+11+3+1$, $39+20+16+15+11+5+1$, $39+20+16+15+12+11+1$,
15 $39+20+16+15+12+11+3+1$, $39+20+16+15+12+11+5+1$, $39+20+16+15+14$,
 $39+20+17+1$, $39+20+17+3+1$, $39+20+17+5+1$, $39+20+17+11+1$, $39+20+17+11+3+1$,
 $39+20+17+11+5+1$, $39+20+18+1$, $39+20+18+3+1$, $39+20+18+5+1$, $39+20+18+11+1$,
 $39+20+18+11+3+1$, $39+20+18+11+5+1$, $39+20+18+12+11+1$,
 $39+20+18+12+11+3+1$, $39+20+18+12+11+5+1$, $39+20+18+14$, $39+20+18+15+1$,
20 $39+20+18+15+3+1$, $39+20+18+15+5+1$, $39+20+18+15+11+1$,
 $39+20+18+15+11+3+1$, $39+20+18+15+11+5+1$, $39+20+18+15+12+11+1$,
 $39+20+18+15+12+11+3+1$, $39+20+18+15+12+11+5+1$, $39+20+18+15+14$,
 $39+20+19+1$, $39+20+19+3+1$, $39+20+19+5+1$, $39+20+19+11+1$, $39+20+19+11+3+1$,
 $39+20+19+11+5+1$, $39+20+19+12+11+1$, $39+20+19+12+11+3+1$,
25 $39+20+19+12+11+5+1$, $39+20+19+14$, $39+20+19+15+1$, $39+20+19+15+3+1$,
 $39+20+19+15+5+1$, $39+20+19+15+11+1$, $39+20+19+15+11+3+1$,
 $39+20+19+15+11+5+1$, $39+20+19+15+12+11+1$, $39+20+19+15+12+11+3+1$,
 $39+20+19+15+12+11+5+1$, $39+20+19+15+14$, $39+20+19+16+1$, $39+20+19+16+3+1$,
 $39+20+19+16+5+1$, $39+20+19+16+11+1$, $39+20+19+16+11+3+1$,
30 $39+20+19+16+11+5+1$, $39+20+19+16+12+11+1$, $39+20+19+16+12+11+3+1$,
 $39+20+19+16+12+11+5+1$, $39+20+19+16+14$, $39+20+19+16+15+1$,
 $39+20+19+16+15+3+1$, $39+20+19+16+15+5+1$, $39+20+19+16+15+11+1$,
 $39+20+19+16+15+11+3+1$, $39+20+19+16+15+11+5+1$, $39+20+19+16+15+12+11+1$,
 $39+20+19+16+15+12+11+3+1$, $39+20+19+16+15+12+11+5+1$, $39+20+19+16+15+14$,

- $39+22+1$, $39+22+3+1$, $39+22+5+1$, $39+22+11+1$, $39+22+11+3+1$, $39+22+11+5+1$,
 $39+22+12+11+1$, $39+22+12+11+3+1$, $39+22+12+11+5+1$, $39+22+14$, $39+22+16+1$,
 $39+22+16+3+1$, $39+22+16+5+1$, $39+22+16+11+1$, $39+22+16+11+3+1$,
 $39+22+16+11+5+1$, $39+22+16+12+11+1$, $39+22+16+12+11+3+1$,
5 $39+22+16+12+11+5+1$, $39+22+16+14$, $39+22+16+15+1$, $39+22+16+15+3+1$,
 $39+22+16+15+5+1$, $39+22+16+15+11+1$, $39+22+16+15+11+3+1$,
 $39+22+16+15+11+5+1$, $39+22+16+15+12+11+1$, $39+22+16+15+12+11+3+1$,
 $39+22+16+15+12+11+5+1$, $39+22+16+15+14$, $39+22+20+1$, $39+22+20+2+1$,
10 $39+22+20+3+1$, $39+22+20+4+1$, $39+22+20+5+1$, $39+22+20+6+1$, $39+22+20+7+1$,
 $39+22+20+8+1$, $39+22+20+9+1$, $39+22+20+10+1$, $39+22+20+11+1$,
 $39+22+20+11+3+1$, $39+22+20+11+5+1$, $39+22+20+12+11+1$,
 $39+22+20+12+11+3+1$, $39+22+20+12+11+5+1$, $39+22+20+13+11+1$,
 $39+22+20+13+11+3+1$, $39+22+20+13+11+5+1$, $39+22+20+14$, $39+22+20+15+1$,
 $39+22+20+15+3+1$, $39+22+20+15+5+1$, $39+22+20+15+11+1$,
15 $39+22+20+15+11+3+1$, $39+22+20+15+11+5+1$, $39+22+20+15+12+11+1$,
 $39+22+20+15+12+11+3+1$, $39+22+20+15+12+11+5+1$, $39+22+20+15+14$,
 $39+22+20+16+1$, $39+22+20+16+3+1$, $39+22+20+16+5+1$, $39+22+20+16+11+1$,
 $39+22+20+16+11+3+1$, $39+22+20+16+11+5+1$, $39+22+20+16+12+11+1$,
 $39+22+20+16+12+11+3+1$, $39+22+20+16+12+11+5+1$, $39+22+20+16+14$,
20 $39+22+20+16+15+1$, $39+22+20+16+15+3+1$, $39+22+20+16+15+5+1$,
 $39+22+20+16+15+11+1$, $39+22+20+16+15+11+3+1$, $39+22+20+16+15+11+5+1$,
 $39+22+20+16+15+12+11+1$, $39+22+20+16+15+12+11+3+1$,
 $39+22+20+16+15+12+11+5+1$, $39+22+20+16+15+14$, $39+22+20+17+1$,
 $39+22+20+17+3+1$, $39+22+20+17+5+1$, $39+22+20+17+11+1$,
25 $39+22+20+17+11+3+1$, $39+22+20+17+11+5+1$, $39+22+20+18+1$,
 $39+22+20+18+3+1$, $39+22+20+18+5+1$, $39+22+20+18+11+1$,
 $39+22+20+18+11+3+1$, $39+22+20+18+11+5+1$, $39+22+20+18+12+11+1$,
 $39+22+20+18+12+11+3+1$, $39+22+20+18+12+11+5+1$, $39+22+20+18+14$,
 $39+22+20+18+15+1$, $39+22+20+18+15+3+1$, $39+22+20+18+15+5+1$,
30 $39+22+20+18+15+11+1$, $39+22+20+18+15+11+3+1$, $39+22+20+18+15+11+5+1$,
 $39+22+20+18+15+12+11+1$, $39+22+20+18+15+12+11+3+1$,
 $39+22+20+18+15+12+11+5+1$, $39+22+20+18+15+14$, $39+22+20+19+1$,
 $39+22+20+19+3+1$, $39+22+20+19+5+1$, $39+22+20+19+11+1$,
 $39+22+20+19+11+3+1$, $39+22+20+19+11+5+1$, $39+22+20+19+12+11+1$,

- 39+22+20+19+12+11+3+1, 39+22+20+19+12+11+5+1, 39+22+20+19+14,
 39+22+20+19+15+1, 39+22+20+19+15+3+1, 39+22+20+19+15+5+1,
 39+22+20+19+15+11+1, 39+22+20+19+15+11+3+1, 39+22+20+19+15+11+5+1,
 39+22+20+19+15+12+11+1, 39+22+20+19+15+12+11+3+1,
 5 39+22+20+19+15+12+11+5+1, 39+22+20+19+15+14, 39+22+20+19+16+1,
 39+22+20+19+16+3+1, 39+22+20+19+16+5+1, 39+22+20+19+16+11+1,
 39+22+20+19+16+11+3+1, 39+22+20+19+16+11+5+1, 39+22+20+19+16+12+11+1,
 39+22+20+19+16+12+11+3+1, 39+22+20+19+16+12+11+5+1, 39+22+20+19+16+14,
 39+22+20+19+16+15+1, 39+22+20+19+16+15+3+1, 39+22+20+19+16+15+5+1,
 10 39+22+20+19+16+15+11+1, 39+22+20+19+16+15+11+3+1,
 39+22+20+19+16+15+11+5+1, 39+22+20+19+16+15+12+11+1,
 39+22+20+19+16+15+12+11+3+1, 39+22+20+19+16+15+12+11+5+1,
 39+22+20+19+16+15+14, 40, 41.

- В приведенном выше списке номера относятся к вариантам осуществления
 15 в соответствии с их нумерацией, представленной выше, тогда как “+” указывает
 на зависимость от другого варианта осуществления. Различные
 индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими
 словами, “11+3+1”, например, относится к варианту 11) в зависимости от
 варианта 3) в зависимости от варианта 1), то есть вариант “11+3+1”
 20 соответствует варианту 1), дополнительно ограниченному признаками вариантов
 осуществления 3) и 11).

- Установлено, что антагонист P2Y₁₂ рецептора (в частности, Соединение 1),
 который описан как полезный для лечения или профилактики заболевания по
 любому из вариантов осуществления изобретения 1) - 38), также полезен в
 25 способе лечения и/или профилактики заболевания, где способ включает
 подкожное введение фармацевтически активного количества антагониста P2Y₁₂
 рецептора, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку,
 нуждающемуся в этом.

- Настоящее изобретение, в частности, относится к способу неотложного
 30 лечения острых коронарных синдромов (ACS) путем самостоятельного введения
 пациентом до госпитализации фармацевтически активного количества
 Соединения 1, тикагрелора или тикагрелора-М (в частности, Соединения 1), или
 его фармацевтически приемлемой соли, где способ включает подкожное
 введение нуждающемуся в этом пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, которое реагирует на ингибирование активации тромбоцитов и/или агрегации тромбоцитов, включающему подкожное введение фармацевтически активного количества Соединения 1, тикагрелора или тикагрелора-М (в частности, Соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, которое реагирует на антагонист P2Y₁₂ рецептора, включающему подкожное введение фармацевтически активного количества Соединения 1, тикагрелора или тикагрелора-М (в частности, Соединения 1) или фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку.

Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист P2Y₁₂ рецептора (Соединение 1, тикагрелор или тикагрелор-М) или его фармацевтически приемлемую соль, может находиться в форме водного или масляного раствора, суспензии или эмульсии (предпочтительно, водного раствора) и может необязательно содержать один или несколько дополнительных наполнителей. Дополнительным наполнителем может быть, например, фармацевтически приемлемая кислота или основание (для регулировки значения pH фармацевтической композиции) или фармацевтически приемлемая соль, такая как хлорид натрия (для адаптации тоничности фармацевтической композиции).

Фармацевтическая композиция может находиться в форме готового к применению раствора, суспензии или эмульсии или в форме порошка для инъекций, содержащего антагонист P2Y₁₂ рецептора, где порошок для инъекций требует растворения в фармацевтически приемлемой жидкости для получения водного или масляного раствора, суспензии или эмульсии перед подкожным введением. Указанное твердое вещество может находиться в кристаллической или аморфной форме или в любой их смеси.

Общие термины и выражения, используемые выше и/или далее, предпочтительно имеют в этом раскрытии следующие значения:

Термин “острые коронарные синдромы” (ACS) относится к синдромам из-за внезапного снижения или прерывания кровотока в некоторых коронарных артериях. Острые коронарные синдромы включают инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) или нестабильную стенокардию. Понятно, что антагонист P2Y₁₂

рецептора, который раскрыт как полезный для профилактики или лечения ACS, также полезен для профилактики или лечения STEMI, NSTEMI и/или нестабильной стенокардии.

Термин “неотложное лечение подозреваемых острых коронарных синдромов” относится к лечению пациента, во время которого у пациента проявляются симптомы ACS, такие как внезапно возникающая боль в груди, дискомфорт в груди (прерывистый или нет), постоянное за грудиное давление или тяжесть, распространяющиеся на левую руку, шею, спину или челюсть продолжительностью не менее 10 мин, тошнота/рвота, одышка, усталость, учащенное сердцебиение, головокружение или обморок (и особенно отчетливые симптомы ACS, такие как внезапно возникающая боль в груди, дискомфорт в груди (прерывистый или нет), или постоянное за грудиное давление или тяжесть, распространяющиеся на левую руку, шею, спину или челюсть, продолжающиеся не менее 10 минут); и где пациент должен лечиться и/или нуждается в лечении до проведения электрокардиограммы, рентгенографии грудной клетки и/или анализов крови. В одном варианте осуществления пациентом является пациент, который, как уже было известно, имеет высокий риск пострадать от ACS до появления симптомов (особенно явных симптомов) ACS, такой как, например, пациент с установленным заболеванием коронарной артерии, у которого был предшествующий симптоматический эпизод острых коронарных синдромов. В дополнительном варианте осуществления лечение осуществляют путем самостоятельного введения пациентом перед госпитализацией; предпочтительно, чтобы пациент прошел обучение у медицинского работника, чтобы лучше оценить симптомы ACS перед любым таким самостоятельным введением.

Термин “ишемическая болезнь сердца” (CAD) относится к группе заболеваний, которые включают инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, стабильную стенокардию и внезапную сердечную смерть.

Термин “пациент с предшествующим симптоматическим эпизодом острых коронарных синдромов” относится к пациенту, у которого был инфаркт миокарда (STEMI или NSTEMI) или нестабильная стенокардия.

Термин “подкожное введение” относится к введению фармацевтической композиции в подкожный слой путем инъекции. Типичными местами введения являются наружная область плеча, брюшная полость (избегая области, близкой к

пупку), передняя часть бедра, грудная клетка, шея, верхняя часть спины и верхняя часть ягодицы; предпочтительными являются живот и передняя часть бедра. Подкожное введение может быть выполнено с использованием любого типа подходящего инъекционного устройства, такого как, например, шприц или автоинъекторное устройство.

Термин “внутрикожное введение” относится к введению фармацевтической композиции в дерму путем инъекции. Типичными местами введения являются внутренняя поверхность предплечья и верхней части спины под лопаткой.

Термин “болюсная инъекция”, если он используется в контексте подкожного введения/инъекции, относится к инъекции дискретного количества антагониста P2Y₁₂ рецептора (в частности, в фармацевтической композиции, подходящей для подкожного введения) в течение относительно короткого периода времени (обычно от 1 до 90 с).

Термин “пациент” относится к млекопитающему, в частности, человеку, имеющему заболевание или расстройство, которое можно предотвратить или лечить антагонистом P2Y₁₂ рецептора. В предпочтительном варианте осуществления пациентом является человек, имеющий заболевание или расстройство, которое можно предотвратить или лечить (особенно лечить) антагонистом P2Y₁₂ рецептора, в котором указанный человек ранее уже имел статистически повышенный риск развития заболевания или расстройства.

Термин “самостоятельное введение пациентом” относится к введению фармацевтической композиции пациенту самим пациентом или знакомым, имеющим минимальную медицинскую подготовку, таким как родственник, друг или сосед (особенно самим пациентом себе).

Термин “введение специалистами в области здравоохранения” относится к введению фармацевтической композиции пациенту лицом, которое профессионально подготовлено для выполнения таких введений, таким как, например, медсестра или врач. Предпочтительно, чтобы любое такое введение выполнялось до госпитализации пациента (например, в карете скорой помощи или в любом другом месте до того, как пациент попадет в больницу).

Термин “автоинъекционное устройство” относится к медицинскому устройству для автоматического введения фармацевтической композиции после нажатия на спусковой крючок или активатор или тому подобное.

Автоинжекторные устройства могут быть, например, в форме перьевого устройства, патч-устройства или патч-насоса.

Любую ссылку на антагонист P2Y₁₂ рецептора в этом описании следует понимать как ссылку также на фармацевтически приемлемые соли такого антагониста P2Y₁₂.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность целевого соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают соли присоединения неорганической или органической кислоты и / или основания в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в рассматриваемом соединении. Для справки см., например, "Руководство по фармацевтическим солям". Свойства, выбор и использование', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 и "Фармацевтические соли и сокристаллы", Johan Wouters и Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью Соединения 1 является гидрохлоридная соль соединения 1. Другой предпочтительной фармацевтически приемлемой солью соединения 1 является 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиольная или натриевая соль соединения 1.

Термин "фармацевтически приемлемая жидкость" относится к жидкости, которая дает инъецируемый раствор, суспензию или эмульсию (в частности, раствор), если она смешана с антагонистом P2Y₁₂ рецептора (в частности, с Соединением 1), или его фармацевтически приемлемой солью, необязательно вместе с одним или несколькими терапевтически инертными наполнителем(ями), который проявляет минимальные нежелательные токсикологические эффекты.

Предпочтительным примером фармацевтически приемлемой жидкости является вода, особенно вода для инъекций и особенно стерильная вода для инъекций.

Если не использовать в отношении температур, термин "примерно", приведенный перед числовым значением "X", относится в данной заявке к интервалу, составляющему от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу, составляющему от X минус 5% X до X плюс 5% X. В конкретном случае температур, термин "примерно", поставленный перед температурой "Y", относится в данной заявке к интервалу, составляющему от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, и предпочтительно к интервалу, составляющему от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C.

Во всех случаях, когда слово “между” используется для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например: если диапазон объема описывается как 0,1 мл - 3,0 мл, это означает, что конечные точки 0,1 мл и 3,0 мл включены в диапазон; или если переменная определена как целое число от 1 до 4, это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

Экспериментальная часть

Сокращения:

Следующие сокращения используются в описании и примерах:

10	ACS	острые коронарные синдромы
	водн.	водный
	ET	наружная температура
	FACS	сортировка флуоресцентно-активированных клеток
	ч	час(ы)
15	IPC	межоперационный контроль
	IT	внутренняя температура
	мин	минута(ы)
	PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
	PCI	чрескожное коронарное вмешательство
20	PEG 400	поли(этиленгликоль)
	К.Т.	комнатная температура
	насыщ.	насыщенный
	с	секунда(ы)
	об.	л растворителя на кг исходного вещества

25

Получение Соединения 1 и его HCl соли:

Соединение 1 может быть получено в соответствии с методиками, как раскрыто в WO 2009/069100 (пример 2) или Caroff E и др., J. Med. Chem. (2015), 58, 9133-9153. Альтернативно, Соединение 1 и его HCl соль могут быть получены в соответствии со следующей методикой:

30

В 15 л реактор загружали натрий (S)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксилат (584 г, 1.82 моль) и моногидрат 1-гидроксибензотриазола (HOBt) (274 г, 1.1 экв.). Добавляли воду (1305 мл, 2.0 об.). pH суспензии составлял 5-6. Бутил (R)-4-(2-амино-3-

(диэтоксифосфорил)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилат (665.7 г, 1.0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (1960 мл, 3.0 об.). Раствор добавляли к реакционной смеси при 20-30 °С в течение 5-10 мин. Раствор 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) (389 г, 1.2 экв.) в воде (1305 мл, 2.0 об.) добавляли к реакционной смеси при 20-30 °С в течение 15-30 мин. рН реакционной смеси оставался между 6-7. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 20-30 °С. ИРС показала 93% конверсии. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (ДХМ) (3265 мл, 5.0 об.) и ½ насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия (3265 мл, 5.0 об.). Слои разделяли. Органический слой снова промывали ½ насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия (3265 мл, 5.0 об.). Слои разделяли. ИРС показала полное удаление НОВt.

Органический слой снова промывали 10% водн. лимонной кислотой (3265 мл, 5.0 об.). Всего отгоняли 3,75 л растворителей при минимальных 800 мбар и ET = 75-80 °С в течение 40 минут. Остаточный раствор охлаждали до 20-30 °С.

Добавляли водн. 32% HCl (3 л, 19 экв.) в течение 5-10 минут при 20-30 °С. ИРС после 4 ч перемешивания показала полный гидролиз. Добавляли воду (5,2 л, 8 об.) при 20-30 °С. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5,2 л, 8 об.). Слои разделяли. Водный слой снова дважды экстрагировали ДХМ (5,2 л, 8 об.). Все слои ДХМ объединяли и фильтровали через фильтр Polysar 75 HD. Всего 14 л растворителей отгоняли в течение 2 ч при атмосферном давлении и ET = 75-80 °С. К реакционной смеси с обратным холодильником добавляли ацетон (21,6 л, 33 об.) при ET = 70-75 °С. К кипящей тонкой суспензии с обратным холодильником добавляли воду (325 мл, 0,5 об.). Тонкую бледную суспензию перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 часов и получали густую белую взвесь. Суспензию охлаждали до IT = 25 °С в течение 1 часа (линейное изменение). Твердый продукт выделяли фильтрацией. Осадок на фильтре промывали ацетоном (4,5 л, 7 об.) и сушили, продувая через него азот, с получением 750 г (69%) гидрохлорида ((R)-3-(4-(бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-оксопропил)фосфоновой кислоты в виде белого твердого вещества. Чистота по ЖХ-МС составляла > 99% а/а, чистота согласно анализу 1 Н-ЯМР составляла 98% мас./мас.

Состав Соединения 1 (более низкая доза 1 мг/мл):

Водный раствор 2-амино-2-(гидроксимэтил)-1,3-пропанediола (трис-
основание, 21.6 мл, 1.0 М) добавляли к 4.80 л воды для инъекций (WFI) в
стеклянном сосуде. Успешно добавляли гидрохлорид бутилового эфира (6.00 г)
5 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-
амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты и маннит (210
г) и смесь перемешивали до полного растворения. Дополнительное трис-
основание добавляли до pH $7,4 \pm 0,1$. Раствор разбавляли до конечного объема
6,00 л с помощью WFI, снова наполняли в стеклянные пробирки (1,1 мл на
10 пробирку), сушили с помощью лиофилизации и восстанавливали перед
введением с помощью 1,0 мл WFI, получая раствор соединения 1 для
подкожного введения.

Состав Соединения 1 (более высокая доза 20 мг/мл):

Водный раствор 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиола (трис-
15 основание, 21,6 мл, 1,0 М) добавляли к 4,80 л воды для инъекций (WFI) в
стеклянной пробирке. Добавляли последовательно гидрохлорид бутилового
эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-
4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты
(120 г) и маннит (120 г) и смесь перемешивали до полного растворения.
20 Дополнительное трис-основание добавляли до pH $7,4 \pm 0,1$. Раствор разбавляли
до конечного объема 6,00 л с помощью WFI, снова наполняли в стеклянные
пробирки (1,1 мл на пробирку), сушили с помощью лиофилизации и
восстанавливали перед введением с помощью 1,0 мл WFI, получая раствор
соединения 1 для подкожного введения.

25 Измерения *in vivo* зависимо от времени ингибирования тромбоцитов
после подкожного введения антагонистов P2Y₁₂ рецептора:

Животные:

Самцов мышей линии Balb/c приобретали в лабораториях Charles River
(Зульцфельд, Германия). Все животные содержались в одинаковых условиях в
30 соответствии с рекомендациями кантонального ветеринарного отделения Базель-
Ландшафт. Животные находились в профессиональных помещениях для
животных, с обеспечением групповых клеток, стандартной пищей/водой в
свободном доступе, а также стандартного освещения и климатических условий.
Технические помощники проводили как минимум одну проверку в день.

Достаточное время уделяли животным, чтобы они привыкли к экспериментальной среде. Снижение стресса обеспечивали также путем обустройства клеток и обеспечения возможности укрытия в темных помещениях (используя дальтонизм у мышей-альбиносов в красном диапазоне светового спектра). Внутри красного корпуса у животных создается впечатление, что они находятся в темноте, в то время как этот корпус остается видимым для нормального человеческого зрения.

Реагенты: гидрохлоридную соль Соединения 1 синтезировали в соответствии с вышеупомянутой методикой. Тикагрелор экстрагировали из коммерчески доступных таблеток (Brilique).

Фибриноген из конъюгата плазмы человека Alexa Fluor TM 488, номер по каталогу F-13191, был приобретен у Molecular Probes и обработан, как описано в паспорте поставщика.

Получение испытуемых соединений. Гидрохлорид соединения 1 (0,04 мг / мл), тикагрелор (0,2 мг / мл), элиногрел (6 мг / мл) или кангрелор (0,04 мг / мл) растворяли в 25% ПЭГ 400 / вода.

Получение испытуемых соединений: гидрохлорид Соединения 1 (0,04 мг/мл), тикагрелор (0,2 мг/мл), элиногрел (6 мг/мл) или кангрелор (0,04 мг/мл) растворяли в 25% ПЭГ 400 / вода.

Экспериментальные группы: Соединения вводили путем подкожной инъекции в нижнюю часть живота:

Соединение 1 гидрохлорид, 0,2 мг/кг (соответственно 5 мл / кг)

Тикагрелор, 1 мг / кг (соответственно 5 мл/кг)

Элиногрел, 30 мг / кг (соответственно 5 мл/кг)

Канглор, 0,2 мг / кг (соответственно 5 мл/кг)

Подготовка животных: После периода акклиматизации продолжительностью не менее 7 дней мышей анестезировали изофлураном (2-5%). Затем животных помещали на термостатируемый нагревательный стол для поддержания температуры тела на уровне 36–38 °С. Полиуретановый катетер (ВТРУ-027) вводили в правую яремную вену и продвигали вперед в полую вену для инфузии гепарина и для сбора крови. Для проведения точных анализов тромбоцитов необходимо убедиться, что сбор крови не приводит к активации тромбоцитов. Поэтому гепарин (4000 ед/кг/2,5 мл) вводили внутривенно для предотвращения свертывания крови.

Экспериментальная методика: Через две минуты после инъекции гепарина через катетер полый вены (исходное состояние) было собрано 60 мкл цельной крови. После базового отбора крови испытуемые соединения вводили подкожно в нижнюю часть живота животных. Через 10, 20, 30, 40 и 60 минут после

5 подкожной инъекции испытуемых соединений 60 мкл цельной крови собирали через катетер полый вены для анализа связывания фибриногена.

Анализ связывания фибриногена AF488

Этот анализ особенно хорошо приспособлен для надежных исследований влияния антагонистов P2Y₁₂ на тромбоциты мыши в условиях *in vitro* и *in vivo*.

10 Анализ позволяет измерить АДФ-индуцированное связывание фибриногена AF488 на тромбоцитах мыши только в 6 мкл цельной крови и без этапов промывки.

Сначала кровь инкубировали 4 мкл носителя или 4 мкл гидрохлорида Соединения 1 (для получения конечной концентрации 2 мкМ в разбавленной

15 крови) в течение 15 минут при комнатной температуре. Эта концентрация гидрохлорида Соединения 1 была определена в предыдущих экспериментах для ингибирования 100% индуцированного АДФ связывания фибриногена AF488 на тромбоцитах и представляет собой неспецифический сигнал. Затем добавляли 10

20 мкл фибриногена AF488 (для получения конечной концентрации 0,5 мг/мл) с последующей инкубацией в течение 5 минут. Чтобы индуцировать связывание фибриногена AF488, тромбоциты затем инкубировали с 10 мкл АДФ (до конечной концентрации 20 мкМ) в течение 5 минут. Кроме того, инкубацию с тромбоцитарным антителом против аллофикоцианина (APC) против мышиного CD61 (интегрин бета 3) (клон 2C9.G2) проводили в течение 10 минут. Затем

25 тромбоциты фиксировали путем добавления 34 мкл холодного раствора параформальдегида (для получения конечной концентрации 0,1%) и хранили при 4 °C в течение примерно 20 минут. Наконец, образцы разбавляли 1,8 мл холодного PBS и держали при 4 °C в течение не менее 2 часов, времени, необходимого для мягкого лизиса эритроцитов, перед измерением методом

30 проточной цитометрии.

Получение данных

Проточную цитометрию проводили с использованием прибора FACSCanto II (BD Bioscience). Настройка компенсации флуоресценции не требовалась из-за использования двух разных лазеров. Тромбоциты были сначала обнаружены с

использованием специфического флуоресцентного сигнала тромбоцитов APC-CD61 (настройки APC для пика флуоресцентного излучения при 660 нм).

Популяцию тромбоцитов затем подвергали стробированию с использованием прямого рассеяния (FSC) и бокового рассеяния (SSC), и их FITC-меченый сигнал

- 5 фибриногена (FITC-настройки для пика флуоресцентного излучения при 525 нм) определяли как среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) 5000 тромбоцитов. Для каждого образца вычитали MFI из соответствующего неспецифического образца.

Таблица 1: Средняя интенсивность флуоресценции связывания фибриногена AF488 с тромбоцитами

10

Время [Минуты]	0	10	20	40	60
Соединение 1 0.2 мг/кг п/к	[MFI]	[MFI]	[MFI]	[MFI]	[MFI]
Эксперимент 1	6037		1721	1229	1315
Эксперимент 2	9042		2909	2542	2544
Эксперимент 3	8234		1655	1126	997
Эксперимент 4	7711	2509	1697	1495	1235
Эксперимент 5	10574	4175	2882	2638	1914
Эксперимент 6	13675	5806	3763	2582	2375
Тикагрелор 1 мг/кг п/к	[MFI]	[MFI]	[MFI]	[MFI]	[MFI]
Эксперимент 1	8449		3351	1576	1067
Эксперимент 2	5864		911	510	554
Эксперимент 3	8707		3061	970	549
Эксперимент 4	8218	2001	1224	683	917
Эксперимент 5	6904	6537	4292	2181	1761
Эксперимент 6	11749	5771	3473	2340	2261
Эксперимент 7	6073	5625	3840	1937	1148
Элиногрель 30 мг/кг п/к	[MFI]	[MFI]	[MFI]	[MFI]	[MFI]
Эксперимент 1	8124	4403	2374	1644	2034
Эксперимент 2	5370	4712	3847	1768	1503
Эксперимент 3	7045	3842	2177	1652	1515
Эксперимент 4	7097	3840	4078	2619	2191
Кангрелор 0.2 мг/кг п/к	[MFI]	[MFI]	[MFI]	[MFI]	[MFI]
Эксперимент 1	6200	1596	713	765	1048
Эксперимент 2	7453	1628	1364	732	682
Эксперимент 3	5476	2550	1012	921	961

Измерения *in vivo* зависимо от времени ингибирования агрегации тромбоцитов (ПА) после подкожного введения Соединения 1 здоровым добровольцам:

5 Зависимость концентрации плазмы от времени и дозы и ингибирование агрегации тромбоцитов (ПА) после подкожного введения Соединения 1 исследовали в клинической фазе I исследования на здоровых самцах.

План исследования:

10 В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 48 субъектов в голодном состоянии подвергались воздействию однократных подкожных доз в диапазоне от 1 до 32 мг (1 мг, 2 мг, 4 мг, 8 мг, 16 мг и 32 мг) Соединения 1 ($n = 6$ для Соединения 1 и $n = 2$ для плацебо на уровень дозы).

Подкожная композиция соединения 1:

15 Соединение 1 для п/к введения было доступно в виде запечатанных стеклянных пробирок в количестве 20 мг. Пробирки содержали лиофилизированное Соединение 1 для разведения 1 мл воды для инъекций для приготовления исходных растворов 20 мг/мл (см. выше: Состав Соединения 1 (более высокая доза 20 мг / мл)). Эти исходные растворы дополнительно разбавляли 0,9% хлоридом натрия для приготовления растворов 2, 4, 8, 16 и 20
20 мг/мл. Введенный объем составлял 0,5 мл для уровней дозы 1, 2, 4 и 8 мг. Для уровней дозы 16 и 32 мг была сделана(ы) 1 или 2 инъекция(и) 0,8 мл раствора 20 мг/мл.

Раствор для инъекций готовили для введения в шприце, подходящем для п/к инъекции. Раствор вводили в виде инъекций в бедро.

25 Оценка фармакокинетических (РК) параметров

Параметры РК в плазме Соединения 1 были получены путем некомпартментального анализа профилей концентрации в плазме во времени. Были получены следующие параметры:

30 максимальная концентрация в плазме (C_{max}); время достижения C_{max} (t_{max}); площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость "концентрация/время" в плазме (AUC) от нуля до времени t последней измеренной концентрации выше предела количественного определения (AUC_{0-t}); и конечный период полувыведения ($t_{1/2}$).

1) Забор крови

Кровь собирали прямой венепункцией или через внутривенный катетер, размещенный в латеральной подкожной вене руки, в 4 мл Monovette® или эквивалентную пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту.

- 5 Сразу же после сбора необходимого объема крови Monovettes® медленно наклоняли назад и вперед (без встряхивания), чтобы ввести антикоагулянт в раствор, и сразу же охлаждали на льду. В течение 30 минут после сбора Monovettes® центрифугировали при приблизительно 1500 g в течение 10 минут при 4 °C. Плазму переносили в одну маркированную полипропиленовую
- 10 пробирку, чтобы избежать переноса эритроцитов. Все образцы хранили в вертикальном положении при температуре ниже -70 °C.

2) Биоанализ

- Анализ Соединения 1 в плазме проводили с использованием проверенной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemным масс-спектрометрическим
- 15 анализом. Нижний предел количественного определения (LLOQ) составлял 1 нг/мл. Концентрации рассчитывали путем интерполяции по калибровочной кривой. Образцы контроля качества (QC) были проанализированы на протяжении всего исследования. Их измеренные концентрации были использованы для определения промежуточной и общей точности и точности
- 20 анализа.

3) Результаты

Таблица 2: Сводная таблица фармакокинетических параметров Соединения 1 после подкожных доз от 1 до 32 мг.

Параметр [единица]	1 мг (N = 6)	2 мг (N = 6)	4 мг (N = 6)	8 мг (N = 6)	16 мг (N = 6)	32 мг (N = 6)
C _{max} [нг/мл] Г.С. 95% CI	33.654 25.4, 44.7	58.437 48.5, 70.4	128.394 76.5, 215	272.731 211, 353	435.035 335, 565	929.632 786, 1100
t _{max} [ч] Средняя Мин, Макс	0.500 0.25, 1.00	0.500 0.42, 1.00	0.500 0.37, 1.00	0.500 0.33, 1.00	0.750 0.25, 1.00	0.750 0.50, 1.00
AUC _{0-t} [нг*ч/мл] Г.С. 95% CI	56.053 45.3, 69.4	115.599 89.8, 149	260.652 181, 375	585.336 449, 763	1119.438 951, 1317	2343.485 1956, 2807
t _{1/2} [ч] Г.С. 95% CI	1.337 1.09, 1.64	1.916 1.18, 3.11	2.663 2.02, 3.51	3.975 2.38, 6.63	7.204 4.89, 10.6	9.203 6.15, 13.8

Г.С.: геометрическое среднее; 95% CI: 95% доверительный интервал

- 25 геометрического среднего

Оценка фармакодинамических (PD) параметров (ингибирование агрегации тромбоцитов):

1) Забор крови

Образцы крови PD собирали с помощью прямой венепункции или через
5 внутривенный катетер, размещенный в латеральной подкожной вене руки,
используя иглы 18-21 калибра. Первые 2 мл крови отбрасывали, а после этого
кровь осторожно отбирали в две открытые пробирки для сбора 3,5 мл. Пробирки
для анализа LTA (световой трансмиссионной агрегометрии) содержали
фенилаланин-пролин-аргинин-хорметилкетон (PPACK) в качестве
10 антикоагулянта.

2) Биоанализ

Агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ),
оценивали с помощью анализа LTA, измеряющего агрегацию тромбоцитов как
увеличение коэффициента пропускания света (Michelson AD, Methods for the
15 measurement of platelet function (2009) Am J Cardiol 103(3):20A-26A).

Анализ LTA: два образца крови по 3,5 мл центрифугировали для
приготовления обогащённой тромбоцитами плазмы (PRP) и обедненной
тромбоцитами плазмы (PPP). При необходимости PRP доводили до конечного
количества тромбоцитов 260×10^9 тромбоцитов на литр путем разбавления PPP
20 от того же донора. Анализ проводили с помощью 8-канального тромбоцитарного
агрегометра, регистрируя агрегацию после добавления 20 мкМ АДФ в качестве
агониста в течение 6 минут. Результаты выражены в процентах изменения
коэффициента пропускания света при максимальной (пиковой) агрегации
тромбоцитов (MPA), рассчитанной относительно базового сигнала 0%.
25 Измерения проводились в двух экземплярах.

3) Результаты

Таблица 3: Сводная таблица фармакодинамических параметров (% IPA
(ингибирование агрегации тромбоцитов), рассчитанных с использованием
максимальных значений агрегации тромбоцитов) после подкожных доз от 1 до
30 32 мг.

Время [ч]	1 мг (N = 6)	2 мг (N = 6)	4 мг (N = 6)	8 мг (N = 6)	16 мг (N = 6)	32 мг (N = 6)
	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD
0.25	61.4 $\pm$	60.3 $\pm$	79.7 $\pm$ 6.0	88.9 $\pm$ 8.4	92.8 $\pm$ 5.5	95.5 $\pm$ 2.7

Время [ч]	1 мг (N = 6)	2 мг (N = 6)	4 мг (N = 6)	8 мг (N = 6)	16 мг (N = 6)	32 мг (N = 6)
	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD	среднее $\pm$ SD
	15.1	48.3				
0.5	64.4 $\pm$ 12.8	79.5 $\pm$ 10.8	84.7 $\pm$ 5.4	90.0 $\pm$ 8.5	93.1 $\pm$ 3.6	94.5 $\pm$ 2.0
3	15.8 $\pm$ 20.0	36.8 $\pm$ 30.0	58.5 $\pm$ 7.2	77.9 $\pm$ 19.5	95.0 $\pm$ 1.2	94.5 $\pm$ 2.0
4	-10.0 $\pm$ 24.2	35.5 $\pm$ 18.9	50.6 $\pm$ 22.1	70.9 $\pm$ 12.5	88.2 $\pm$ 4.7	91.2 $\pm$ 1.9
5	-6.1 $\pm$ 26.0	14.1 $\pm$ 28.4	47.9 $\pm$ 17.9	75.2 $\pm$ 11.5	87.6 $\pm$ 5.5	92.1 $\pm$ 2.6
12	-4.5 $\pm$ 24.7	31.3 $\pm$ 28.9	37.4 $\pm$ 16.7	64.0 $\pm$ 10.4	76.0 $\pm$ 13.8	83.5 $\pm$ 12.9
48	-47.7 $\pm$ 29.9	11.3 $\pm$ 38.5	2.1 $\pm$ 16.3	-1.3 $\pm$ 33.7	-1.6 $\pm$ 43.8	29.8 $\pm$ 20.9

SD: стандартное отклонение

Как видно из Таблицы 3, при каждом уровне дозы пик % IPA достигался примерно через 15–30 мин после введения дозы. Пик % IPA достигал значения выше 85% при дозах ≥ 4 мг (при дозах ≥ 8 мг даже менее чем за 15 мин).

Продолжительность эффектов PD зависела от дозы. Средний % IPA $\geq 85\%$ поддерживался в течение приблизительно 5 ч и 12 ч после введения 16 мг и 32 мг Соединения 1 соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для профилактики или лечения заболевания, где
5 заболевание выбрано из острого артериального тромбоза и острого венозного тромбоза; где антагонист P2Y₁₂ рецептора представляет собой бутиловый эфир 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты; и где
10 антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться пациенту путем внутривенного или подкожного введения.
2. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по п. 1, где заболевание выбрано из острых коронарных синдромов, инфаркта миокарда, периферической ишемии, амавроза, внезапной
15 сердечной смерти, ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки.
3. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 1 или 2, где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться до госпитализации.
20
4. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по п. 3, где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться путем самостоятельного введения пациентом.
- 25 5. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для неотложного лечения при подозрении на острые коронарные синдромы путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации; где антагонист P2Y₁₂ рецептора представляет собой бутиловый эфир 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-
30 4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты; и где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться пациенту путем внутривенного или подкожного введения.

6. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 1 - 5, где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться пациенту путем подкожного введения.

5 7. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 1 - 6, где количество бутилового эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты, что вводится и/или должно вводиться, находится между 1 мг и 75 мг за одно введение.

10 8. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 1 - 7, где антагонист P2Y₁₂ рецептора вводится и/или должен вводиться путем болюсного введения.

15 9. Антагонист P2Y₁₂ рецептора, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 1 - 8, где значение ингибирования агрегации тромбоцитов по меньшей мере 75% достигается в течение 30 мин после начала введения антагониста P2Y₁₂ рецептора по меньшей мере у 80% пациентов.

20 10. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного начала, антагонист P2Y₁₂ рецептора - бутиловый эфир 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения по любому из пп. 1 - 9, где фармацевтическая композиция вводится и/или должна вводиться пациенту путем подкожного введения и где фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

30 11. Применение бутилового эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, где заболевание выбрано из острых коронарных синдромов,

инфаркта миокарда, периферической ишемии, амавроза, внезапной сердечной смерти, ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки, и где лекарственное средство вводится и/или должно вводиться пациенту путем подкожного введения.

5

12. Применение антагониста P2Y₁₂ рецептора - бутилового эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты, или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления лекарственного средства для применения для неотложного лечения при подозрении на острые коронарные синдромы путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации; где антагонист P2Y₁₂ рецептора должен вводиться пациенту путем подкожного введения.

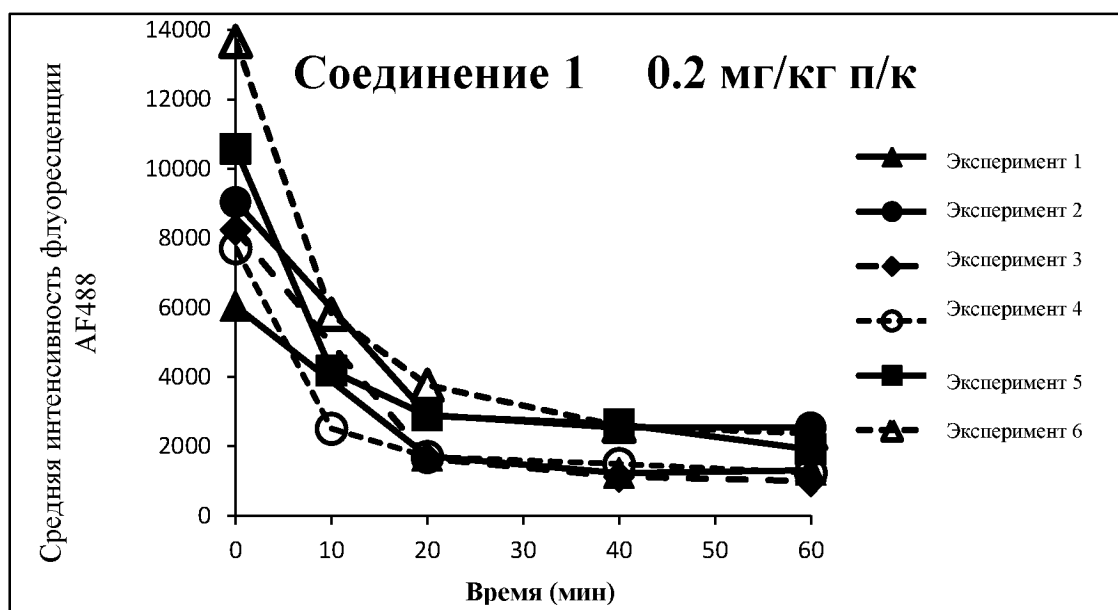
10

15

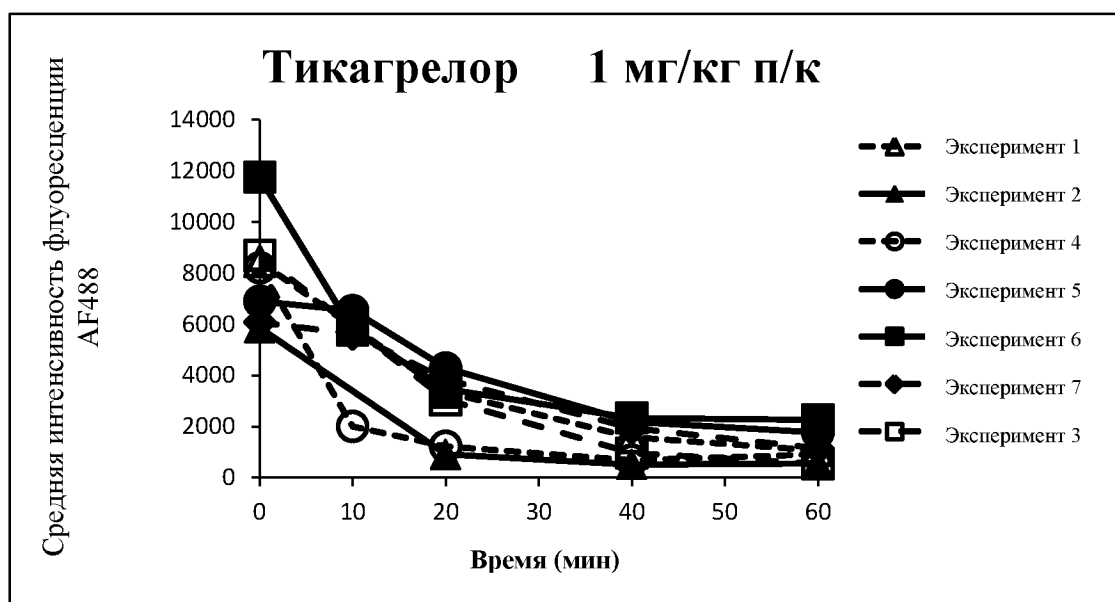
13. Способ неотложного лечения острых коронарных синдромов путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации фармацевтически активного количества бутилового эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты, или его фармацевтически приемлемой соли, где способ включает подкожное введение нуждающемуся в этом пациенту.

20

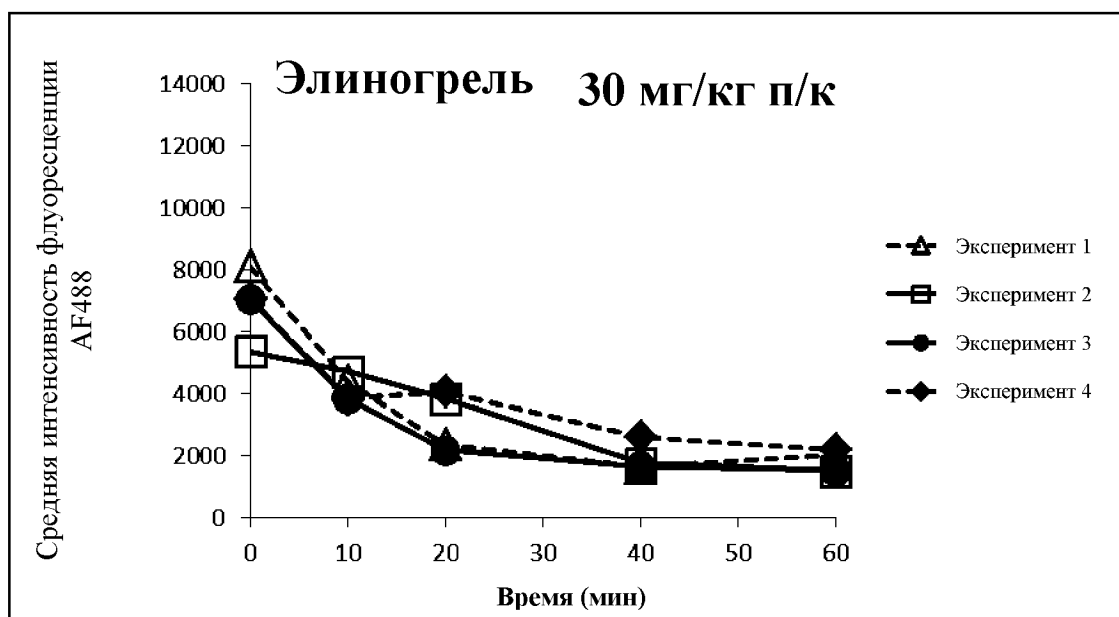
Фиг. 1 Интенсивность связывания фибриногена AF488 после подкожного введения гидрохлорида Соединения 1 (0.2 мг/кг) у самцов мышей линии Balb/c



Фиг. 2 Интенсивность связывания фибриногена AF488 после подкожного введения тикагрелора (1.0 мг/кг) у самцов мышей линии Balb/c



Фиг. 3 Интенсивность связывания фибриногена AF488 после подкожного введения элиногреля (30 мг/кг) у самцов мышей линии Balb/c



Фиг. 4 Интенсивность связывания фибриногена AF488 после подкожного введения кангрелора (0.2 мг/кг) у самцов мышей линии Balb/c

