

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992142** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.12

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/469,798

(32) 2017.03.10

(33) US

(86) PCT/US2018/021939

(87) WO 2018/165649 2018.09.13

(71) Заявитель:
**ЭМБЕРА НЕУРОТЕРАПЕУТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Страуб Джули, Дувври
Мураликришна, Вед Параг М.,
Релаендер Брюс, Бреаукс Джей,
Вадино Винстон, Борах Крипанатх,
Глофф Кэрол (US)**

(74) Представитель:

**Костюшенкова М.Ю., Строкова
О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Лебедев В.В., Пармонова К.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, которые могут быть использованы для лечения и/или предупреждения такого расстройства, как зависимость. Например, предложены фармацевтические композиции, которые содержат первый активный фармацевтический компонент (например, метирапон) и второй активный фармацевтический компонент (например, оксазепам). Данные композиции могут быть сконструированы таким образом, что между первым и вторым активными фармацевтическими компонентами будет существовать ограниченный физический контакт, препятствующий деградации активных фармацевтических компонентов вследствие взаимодействия двух данных компонентов. Композиции могут содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Также предложены способы получения композиций, а также наборы, содержащие вещества, обеспечивающие применение указанных композиций.

A1

201992142

201992142

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники изобретения

[0001] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и наборам, содержащим метирапон и оксазепам, и к способам лечения заболеваний, таких как зависимость, с применением таких композиций и наборов.

Уровень техники изобретения

[0002] В настоящее время для лечения различных расстройств, вызванных злоупотреблением веществами (например расстройства, вызванного употреблением табака, расстройства, вызванного употреблением кокаина) разрабатываются лекарства, которые включают комбинацию метирапона и оксазепама. Соответственно, существует необходимость в получении стойких в хранении фармацевтических композиций, содержащих метирапон и оксазепам (что позволяет проводить комбинированную терапию), процесс изготовления которых является воспроизводимым и пригодным для выпуска крупных серий продукции.

Сущность изобретения

[0003] При определенных условиях, когда оксазепам и метирапон просто смешаны, оксазепам может быть деградирован. Фармацевтические композиции, предложенные в данном изобретении, могут иметь преимущество перед существующими композициями, так как в предложенных композициях ограничен контакт или обеспечено физическое разделение первого (например метирапона) и второго (например оксазепама) активного фармацевтического компонента, что уменьшает степень деградации каждого активного фармацевтического компонента.

[0004] Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие первый и второй активный фармацевтический компонент,

(i) в которых указанный первый компонент содержит метирапон или его фармацевтически приемлемую соль, со-кристалл, сольват, гидрат, полиморф, изотопно-обогащенное производное или пролекарство и

(ii) в которых указанный второй компонент содержит оксазепам или его фармацевтически приемлемую соль, со-кристалл, таутомер, стереоизомер, сольват, гидрат, полиморф, изотопно-обогащенное производное или пролекарство,

при этом указанный метирапон и указанный оксазепам не находятся в физическом контакте друг с другом.

[0005] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, состоящие по существу из первого и второго
5 активного фармацевтического компонента,

(i) в которых указанный первый компонент содержит метирапон или его фармацевтически приемлемую соль, со-кристалл, сольват, гидрат, полиморф, изотопно-обогащенное производное или пролекарство и

(ii) в которых указанный второй компонент содержит оксазепам или его
10 фармацевтически приемлемую соль, со-кристалл, таутомер, стереоизомер, сольват, гидрат, полиморф, изотопно-обогащенное производное или пролекарство, при этом указанный метирапон и указанный оксазепам не находятся в физическом контакте друг с другом.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего
15 изобретения фармацевтические композиции по изобретению представлены дозированной лекарственной формой.

[0007] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены способы лечения расстройств, ассоциированных с активностью в НРА-системе (например зависимости от вещества), путем введения фармацевтических
20 композиций по изобретению.

[0008] Также предложены варианты применения и способы получения фармацевтических композиций по изобретению, а также наборов, содержащих данные фармацевтические композиции.

[0009] Подробности некоторых вариантов осуществления изобретения были
25 приведены выше. Другие признаки, цели и преимущества данного изобретения станут очевидны из подробного описания, примеров и формулы изобретения.

Определения

[00010] В контексте данного описания термин "соль" относится ко всем без
30 исключения солям и включает фармацевтически приемлемые соли.

[00011] Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам медицинской оценки подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных, не вызывают чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и

соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge *et al.* подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, упомянутая публикация включена в данное описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, происходящие от подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли, образованные аминогруппой с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и серная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или соли, образованные с использованием других методик, известных в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, фумаратную, глюкогептонатную, глицерофосфатную, глюконатную, полусульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроиодидную, 2-гидрокси-этансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пикратную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, *пара*-толуолсульфонатную, ундеканоатную, валератую соли и тому подобное. Соли, происходящие от подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_1-C_4 \text{ алкил})_4^-$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это целесообразно, нетоксичные соли, образованные аммоний-катионами, четвертичными аммоний-катионами и амин-катионами с

использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкил сульфонат и арил сульфонат.

[00012] Термин "полимер" использован в своем обычном значении, принятом в данной области техники, то есть означает молекулярную структуру, содержащую одну структурную единицу или большее количество повторяющихся структурных единиц (мономеров), связанных ковалентными связями. Данные повторяющиеся структурные единицы могут быть идентичными, или, в некоторых случаях, в полимере может присутствовать более одного типа повторяющейся структурной единицы. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения полимер представляет собой соединение, содержащее одиннадцать или более ковалентно связанных повторяющихся структурных единиц. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения полимер представляет собой встречающийся в природе полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения полимер представляет собой синтетический (то есть не встречающийся в природе) полимер.

[00013] Термин "сольват" относится к формам соединения, или его соли, которые ассоциированы с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Данная физическая ассоциация может включать образование водородной связи. Традиционные растворители включают воду, метанол, этанол, уксусную кислоту, ДМСО (диметилсульфоксид), ТГФ (тетрагидрофуран), диэтиловый эфир и тому подобное. Соединения, приведенные в данном описании, могут быть получены, например, в кристаллической форме и могут быть сольватированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты и дополнительно включают как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В некоторых случаях сольваты могут быть выделены из раствора, например когда одна или более чем одна молекула растворителя включена в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин "сольват" включает как жидкофазные сольваты, так и кристаллосольваты. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты.

[00014] Термин "гидрат" относится к соединению, которое ассоциировано с водой. Обычно количество молекул воды, содержащееся в гидрате соединения находится в определенном соотношении с количеством молекул соединения в гидрате. Поэтому гидрат соединения может быть представлен, например, общей формулой $R \cdot x H_2O$, где R представляет собой соединение и x представляет собой

число, большее 0. Данное соединение может образовывать более одного типа гидратов, включая, например, моногидраты (x имеет значение 1), низшие гидраты (x представляет собой число, большее 0 и меньшее 1, например полугидраты ($R \cdot 0,5 H_2O$)) и полигидраты (x представляет собой число, большее 1, например дигидраты ($R \cdot 2 H_2O$) и гексагидраты ($R \cdot 6 H_2O$)).

[00015] Термин "таутомер" или "таутомерный" относится к двум или более взаимопревращающимся соединениям, которые образуются в результате по меньшей мере одной формальной миграции атома водорода и по меньшей мере одного изменения валентности (например превращения простой связи в двойную связь, тройной связи в простую связь или наоборот). Точное соотношение таутомеров определяется несколькими факторами, включая температуру, растворители и pH. Таутомеризация (то есть реакция, приводящая к образованию таутомерной пары) может быть катализована кислотой или основанием. Типичные виды таутомеризации включают кето-енольную, амид-имидную, лактам-лактимную, енамин-иминную и енамин-енаминную таутомеризации.

[00016] Необходимо также понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но отличаются природой или последовательностью связи их атомов или расположением их атомов в пространстве, называются "изомерами". "Изомеры", которые отличаются расположением их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами".

[00017] Термин "полиморф" относится к кристаллической форме соединения (или его соли, гидрату или сольвату). Все полиморфы имеют одинаковый элементный состав. Разные кристаллические формы обычно имеют разные рентгеновские дифрактограммы, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Рекристаллизация растворителя, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут приводить к доминированию одной кристаллической формы. Различные полиморфы соединения могут быть получены путем кристаллизации в разных условиях.

[00018] Термин "со-кристалл" относится к кристаллической структуре, состоящей по меньшей мере из двух компонентов. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения со-кристалл содержит соединение по настоящему изобретению и один или более чем один другой компонент, включая, без ограничения, атомы, ионы, молекулы или молекулы растворителя. Согласно

некоторым вариантам осуществления изобретения со-кристалл содержит соединение по настоящему изобретению и одну или более чем одну молекулу растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения со-кристалл содержит соединение по настоящему изобретению и одну или более чем одну кислоту или основание. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения со-кристалл содержит соединение по настоящему изобретению и один или более чем один компонент, относящийся к указанному соединению, включая, без ограничения, изомер, таутомер, соль, сольват, гидрат, синтетический предшественник, синтетическое производное, фрагмент или примесь указанного соединения.

[00019] Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые имеют расщепляемые группы и превращаются в результате сольволиза или при попадании в физиологические условия в соединения, описанные в данной заявке, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают, без ограничения, холиновые сложноэфирные производные и тому подобное, а также *N*-алкилморфолиновые сложные эфиры и тому подобное. Другие производные соединений, описанных в данной заявке, обладают активностью, находясь как в форме кислоты, так и в форме производных данной кислоты, но часто форма, чувствительная к кислоте, в организме млекопитающего имеет преимущества, связанные с ее растворимостью, тканевой совместимостью или отсроченным высвобождением (смотри Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Пролекарства включают, без ограничения, кислотные производные, известные специалистам в данной области техники, такие как, например, сложные эфиры, полученные путем взаимодействия исходного спирта с подходящей кислотой. Конкретные пролекарства включают низшие (simple) алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, происходящие от спиртовых или кислотных боковых групп соединений, описанных в данной заявке. В некоторых случаях желательно получить пролекарства сложноэфирного типа с двумя сложноэфирными группами, такие как (ацилокси)алкиловые сложные эфиры или ((алкоксикарбонил)окси)алкиловые сложные эфиры. Предпочтительными могут являться C₁-C₈ алкиловые, C₂-C₈ алкениловые, C₂-C₈ алкиниловые, ариловые, C₇-C₁₂ замещенные ариловые и C₇-C₁₂ арилалкиловые сложные эфиры соединений, описанных в данной заявке.

[00020] "Субъект", которому предполагают вводить лекарство, включает, без ограничения, человека (то есть мужчину или женщину любой возрастной группы, например педиатрического субъекта (например младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например совершеннолетнего молодого человека, человека средних лет или пожилого человека)), и/или других не относящихся к виду человека животных, например млекопитающих (например приматов (например макак-крабоедов, макак-резусов), коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки, собаки, и/или птиц (например коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси и/или индюки).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения животное представляет собой млекопитающее. Животное может представлять собой самца или самку, причем на любой стадии развития. Животное, не относящееся к виду человека, может представлять собой трансгенное или генно-модифицированное животное.

[00021] Термины "вводить", "процесс введения" или "введение" относятся к имплантированию, абсорбции, проглатыванию, вдыханию или другому типу введения доставляющей лекарство композиции, такой, как определено в данном описании.

[00022] Термины "лечение", "лечить" и "процесс лечения" относятся к ослаблению, облегчению, задержке появления "патологического состояния" (например заболевания, расстройства или состояния, включая один или более чем один признак или симптом заболевания, расстройства или состояния), описанного в данной заявке, или к подавлению прогрессирования указанного "патологического состояния". Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения лечение может быть назначено после развития или обнаружения одного или более чем одного признака или симптома. Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например для того, чтобы задержать или предупредить рецидив и/или распространение.

[00023] Термины "состояние", "заболевание" и "расстройство" используют взаимозаменяемо.

[00024] "Эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для того, чтобы вызывать желаемый биологический ответ, то есть обеспечивать лечение патологического состояния. Средним специалистам в данной области техники очевидно, что эффективное количество доставляющей лекарство

композиции может изменяться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика терапевтических агентов композиции, патологическое состояние, которое лечат, и возраст и состояние здоровья субъекта. Термин "эффективное количество" используется в отношении терапевтического и профилактического лечения.

[00025] "Терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для получения терапевтического эффекта при лечении патологического состояния или для задержки появления или минимизации одного или более чем одного симптома, ассоциированного с данным патологическим состоянием. Терапевтически эффективное количество композиции по изобретению означает количество терапевтического(их) агента(ов), одного/одних или в комбинации с другой терапией, которое обеспечивает получение терапевтического эффекта при лечении патологического состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" может включать количество, которое улучшает терапию в целом, уменьшает или устраняет симптомы или причины патологического состояния или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

[00026] "Профилактически эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для предупреждения патологического состояния или появления одного или более чем одного симптома, ассоциированного с данным патологическим состоянием, или для предупреждения его рецидива. Профилактически эффективное количество композиции означает количество терапевтического(их) агента(ов), одного/одних или в комбинации с другими агентами, которое обеспечивает получение профилактического эффекта при предупреждении патологического состояния. Термин "профилактически эффективное количество" может включать количество, которое улучшает профилактику в целом или повышает профилактическую эффективность другого профилактического агента.

[00027] Термин "предупреждать", "предупреждающий" или "предупреждение" относится к профилактическому лечению субъекта, который не имеет и не имел данное заболевание, но имеет риск развития данного заболевания, или который имел данное заболевание, в настоящее время не имеет данного заболевания, но имеет риск рецидива данного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения субъект имеет более высокий риск

развития данного заболевания или более высокий риск рецидива данного заболевания, чем средний здоровый представитель популяции.

[00028] Термин "малая молекул" или "низкомолекулярное лекарство" относится к молекулам, встречающимся в природе или искусственно созданным (например, 5 путем химического синтеза), которые имеют относительно низкую молекулярную массу. Обычно малая молекула представляет собой органическое соединение (то есть содержит углерод). Малая молекула может содержать несколько углерод-углеродных связей, стереоцентров и других функциональных групп (например аминогрупп, гидроксильных, карбонильных групп и гетероциклических колец, и 10 так далее). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения молекулярная масса малой молекулы составляет не более приблизительно 1000 г/моль, не более приблизительно 900 г/моль, не более приблизительно 800 г/моль, не более приблизительно 700 г/моль, не более приблизительно 600 г/моль, не более приблизительно 500 г/моль, не более 15 приблизительно 400 г/моль, не более приблизительно 300 г/моль, не более приблизительно 200 г/моль или не более приблизительно 100 г/моль. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения молекулярная масса малой молекулы составляет по меньшей мере приблизительно 100 г/моль, по меньшей мере приблизительно 200 г/моль, по меньшей мере приблизительно 300 20 г/моль, по меньшей мере приблизительно 400 г/моль, по меньшей мере приблизительно 500 г/моль, по меньшей мере приблизительно 600 г/моль, по меньшей мере приблизительно 700 г/моль, по меньшей мере приблизительно 800 г/моль, или по меньшей мере приблизительно 900 г/моль, или по меньшей мере приблизительно 1000 г/моль. Комбинации вышеупомянутых диапазонов 25 (например по меньшей мере приблизительно 200 г/моль и не более приблизительно 500 г/моль) также возможны. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения малая молекула является терапевтически активным агентом, таким как лекарство (например молекула, одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (США), что указано в Своде федеральных 30 нормативных актов (С.F.R.)). Малая молекула также может образовывать комплекс с один или более чем один атомом металла и/или ионом металла. В данном случае малая молекула также называется "малой металлоорганической молекулой". Предпочтительные малые молекулы являются биологически активными в том смысле, что они оказывают биологическое действие на животных,

предпочтительно млекопитающих, более предпочтительно на человека. Малые молекулы включают радионуклиды и визуализирующие агенты, но не ограничены ими. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения малая молекула представляет собой лекарство. Предпочтительно, хотя и
5 необязательно, когда лекарство уже признано соответствующим правительственным органом или регулятивным органом безопасным и эффективным при использовании в лечении человека или животных. Например, лекарства, одобренные FDA для использования при лечении человека перечислены в 21 C.F.R. §§ 330.5, 331-361 и 440-460, которые включены в данное описание
10 посредством ссылки; лекарства, одобренные FDA для использования в ветеринарии, перечислены в 21 C.F.R. §§ 500-589, которые включены в данное описание посредством ссылки. Все перечисленные лекарства считаются приемлемыми для применения в соответствии с настоящим изобретением.

[00029] Термин "фармацевтический компонент" относится к любому веществу,
15 имеющему фармацевтические и/или терапевтические свойства, которые обеспечивают желаемый, обычно благоприятный, эффект. Например, фармацевтические компоненты могут лечить, ослаблять и/или предупреждать заболевание. Фармацевтические компоненты, описанные в данной заявке, могут представлять собой низкомолекулярные лекарства.

20 Термин "терапевтический агент" относится к любому веществу, имеющему терапевтические свойства, которые обеспечивают желаемый, обычно благоприятный, эффект. Например, терапевтические агенты могут лечить, ослаблять и/или предупреждать заболевание. Терапевтические агенты, описанные в данной заявке, могут представлять собой низкомолекулярные лекарства.

25

Подробное описание изобретения

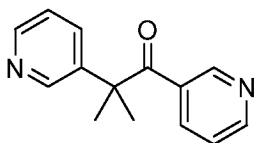
[00030] В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции. Данные фармацевтические композиции содержат первый и второй активный фармацевтический компонент. Первый компонент может содержать метирапон,
30 или его фармацевтически приемлемую соль. Второй компонент может содержать оксазепам, или его фармацевтически приемлемую соль. Первый и второй активные фармацевтические компоненты (например метирапон и оксазепам) могут не находиться в физическом контакте друг с другом. Фармацевтические композиции могут дополнительно включать один или более чем один фармацевтически

приемлемый эксципиент (например наполнитель, инертный разбавитель, диспергирующий агент, гранулирующий агент, поверхностно-активный агент, эмульгатор, разрыхляющий агент, связующий агент, консервант, буферный агент, вещество, способствующее скольжению, смазывающий агент, солюбилизующий агент и масло). Фармацевтические композиции по изобретению могут быть использованы при лечении расстройств, ассоциированных с аберрантной активностью в НРА-системе, и поэтому являются уникальными композициями для лечения таких расстройств, как зависимость.

10 **Фармацевтические композиции**

Метирапон

[00031] Фармацевтические композиции по изобретению включают метирапон (1), или его фармацевтически приемлемую соль, со-кристалл, сольват, гидрат, полиморф, изотопно-обогащенное производное или пролекарство. Упоминание метирапона в данном описании включает ссылку на любую фармацевтически приемлемую соль, со-кристалл, сольват, гидрат, полиморф, изотопно-обогащенное производное или пролекарство метирапона.



(1)

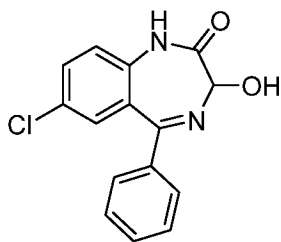
[00032] Метирапон (METOPIRONE[®]) представляет собой лекарство, которое можно использовать при диагнозе недостаточность надпочечников и при лечении синдрома Кушинга (гиперкортицизма). Метирапон блокирует синтез кортизола путем обратимого ингибирования стероидной 11 β -гидроксилазы. Это стимулирует секрецию АКТГ (адренокортикотропного гормона), что, в свою очередь, повышает уровень 11-дезоксикортизола в плазме крови. Соответственно, метирапон оказывает влияние на физиологические системы, связанные со стрессом, и последующую активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) системы.

[00033] Композиция по изобретению содержит, по массе, от приблизительно 10% до приблизительно 95%, от приблизительно 10% до приблизительно 90%, от приблизительно 10% до приблизительно 80%, от приблизительно 10% до приблизительно 70%, от приблизительно 10% до приблизительно 60%, от

приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 50%, от приблизительно 30% до приблизительно 50%, от приблизительно 30% до приблизительно 45%, от приблизительно 30% до приблизительно 40%, от приблизительно 40% до приблизительно 50%, от приблизительно 40% до приблизительно 45% или от приблизительно 35% до приблизительно 40% метирапона. Композиция по изобретению содержит, по массе, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34%, приблизительно 35%, приблизительно 36%, приблизительно 37%, приблизительно 38%, приблизительно 39%, приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49%, приблизительно 50%, приблизительно 51%, приблизительно 52%, приблизительно 53%, приблизительно 54%, приблизительно 55%, приблизительно 56%, приблизительно 57%, приблизительно 58%, приблизительно 59%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95% метирапона.

Оксазепам

[00034] Фармацевтические композиции по изобретению включают оксазепам (2), или его фармацевтически приемлемую соль, со-кристалл, таутомер, стереоизомер, сольват, гидрат, полиморф, изотопно-обогащенное производное или пролекарство. Упоминание оксазепама в данном описании включает ссылку на любую фармацевтически приемлемую соль, со-кристалл, таутомер, стереоизомер, сольват, гидрат, полиморф, изотопно-обогащенное производное или пролекарство оксазепама.



(2)

[00035] Оксазепам представляет собой бензодиазепин средней продолжительности действия, принадлежащий 3-гидрокси-семейству бензодиазепинов; его воздействие на бензодиазепиновые рецепторы приводит к усилению эффекта ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в отношении рецептора ГАМК_A, что оказывает ингибирующее действие на центральную нервную систему. Оксазепам используют для лечения тревожности и бессонницы и для устранения симптомов алкогольной абстиненции, оксазепам обладает умеренно выраженным амнестическим, анксиолитическим, противосудорожным, снотворным, седативным и миорелаксирующим действием по сравнению с другими бензодиазепинами. Соответственно, оксазепам воздействует на префронтальную кору через направленное действие на GABA.

[00036] Композиция по изобретению содержит, по массе, приблизительно 0%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% или от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% оксазепам. Композиция по изобретению содержит, по массе, приблизительно 1%, приблизительно 1,1%, приблизительно 1,2%, приблизительно 1,3%, приблизительно 1,4%, приблизительно 1,5%, приблизительно 1,6%, приблизительно 1,7%, приблизительно 1,8%, приблизительно 1,9%, приблизительно 2,0%, приблизительно 2,1%, приблизительно 2,2%, приблизительно 2,3%, приблизительно 2,4%, приблизительно 2,5%, приблизительно 2,6%, приблизительно 2,7%, приблизительно 2,8%, приблизительно 2,9%, приблизительно 3,0%, приблизительно 3,5%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 35% или приблизительно 40% оксазепам.

- [00037]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соотношение, по массе, метирапона и оксазепамы в фармацевтической композиции составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 100:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 2:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 40:1, от приблизительно 10:1 до приблизительно 30:1, от приблизительно 20:1 до приблизительно 30:1, от приблизительно 20:1 до приблизительно 25:1 или от приблизительно 25:1 до приблизительно 30:1.
- 10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соотношение, по массе, метирапона и оксазепамы составляет приблизительно 1:1, приблизительно 2:1, приблизительно 5:1, приблизительно 10:1, приблизительно 15:1, приблизительно 16:1, приблизительно 17:1, приблизительно 18:1, приблизительно 19:1, приблизительно 20:1, приблизительно 21:1, приблизительно 22:1, приблизительно 22,5:1, приблизительно 23:1, приблизительно 24:1, приблизительно 25:1, приблизительно 26:1, приблизительно 27:1, приблизительно 28:1, приблизительно 29:1, приблизительно 30:1, приблизительно 35:1, приблизительно 40:1, приблизительно 50:1, приблизительно 60:1, приблизительно 70:1, приблизительно 80:1, приблизительно 90:1, приблизительно 100:1 или
- 20 приблизительно 1000:1.

Экспципенты

- [00038]** Фармацевтические композиции по изобретению могут дополнительно содержать один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.
- 25 Фармацевтически приемлемые эксципенты могут придавать композициям некоторые полезные свойства (например обрабатываемость, текучесть, стабильность). Фармацевтически приемлемые эксципенты включают наполнители, диспергирующие и/или гранулирующие агенты, поверхностно-активные агенты и/или эмульгаторы, разрыхляющие агенты, связующие агенты,
- 30 консерванты, буферные агенты, вещества, способствующее скольжению, смазывающие агенты, солюбилизующие агенты, покрывающие агенты и/или масла. В композиции также могут присутствовать такие эксципенты, как масло какао и суппозиторные воски и окрашивающие агенты.

[00039] Типичные наполнители включают маннит, лактозу, сахарозу, декстрозу, мальтодекстрин, сорбит, ксилит, инозит, целлюлозу, порошковую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилгидроксипропилцеллюлозу, сахарную пудру, крахмал, пептизированный крахмал, кукурузный крахмал, фосфат натрия, лактозу, каолин, хлорид натрия, фосфат кальция, гидроортофосфат кальция, сульфат кальция, карбонат кальция, карбонат натрия и смеси данных веществ.

[00040] Типичные гранулирующие и/или диспергирующие агенты включают картофельный крахмал, кукурузный крахмал, маниоковый крахмал, натриевую соль гликолята крахмала, глины, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовую пульпу, агар, бентонит, целлюлозу и продукты переработки древесины, натуральную губку, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат натрия, поперечносшитый поли(винил-пирролидон) (кросповидон), натриевую соль карбоксиметилкрахмала (натриевую соль гликолята крахмала), карбоксиметилцеллюлозу, поперечносшитую натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (кроскармелозу), метилцеллюлозу, пептизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, водонерастворимый крахмал, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, магния алюмосиликат (VEEGUM), натриевую соль лаурилсерной кислоты, четвертичные аммониевые соединения и смеси данных веществ.

[00041] Типичные поверхностно- активные агенты, и/или эмульгаторы, и/или увлажняющие агенты включают природные эмульгаторы (например гуммиарабик, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, Chondrux, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), коллоидные глины (например бентонит (алюминия силикат) и Veegum (магния алюмосиликат)), длинноцепочечные аминокислотные производные, высокомолекулярные спирты (например стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, триацетин моностеарат, этиленгликоля дистеарат, глицерина моностеарат и пропиленгликоля моностеарат, поливиниловый спирт), карбомеры (например карбоксиполиметилден, полиакриловую кислоту, полимер акриловой кислоты и карбоксипропиловый полимер), каррагинин, целлюлозные производные (например натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, порошковую целлюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу,

гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу), эфиры сорбитана и жирных кислот (например полиэтоксилированного сорбитана монолаурат (Твин® 20), полиэтоксилированного сорбитана моностеарат (Твин® 60), полиэтоксилированного сорбитана моноолеат (Твин® 80), сорбитана монопальмитат (Span® 40), сорбитана моностеарат (Span® 60), сорбитана тристеарат (Span® 65), глицерина моноолеат, сорбитана моноолеат (Span® 80)), полиоксиэтиленовые сложные эфиры (например полиоксиэтилена моностеарат (MYRJ 45), полиэтоксилированное гидрогенизированное касторовое масло, полиэтоксилированное касторовое масло, полиоксиметилена стеарат и Solutol), сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот (например Cremophor™), полиоксиэтиленовые простые эфиры (например полиоксиэтиленовый эфир лаурилового спирта (BRJ 30)), поли(винил-пирролидон), диэтиленгликоля монолаурат, триэтаноламиновою соль олеиновой кислоты, натрия олеат, калия олеат, этиловый эфир олеиновой кислоты, олеиновую кислоту, этиловый эфир лауриновой кислоты, натриевую соль лаурилсерной кислоты, PLURONIC F-68, Poloxamer-188, цетримония бромид, цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид, докүзат натрия и/или смеси данных веществ.

[00042] Типичные разрыхляющие агенты включают кроскармеллозу натрия, альгинат натрия, альгинат кальция, альгиновую кислоту, крахмал, пептизированный крахмал, натриевую соль гликолята крахмала, кросповидон, целлюлозу и ее производные, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозу натрия, соевый полисахарид, гуаровую камедь, ионообменную смолу, бурно выделяющую газ систему на основе пищевой кислоты и щелочного карбонатного компонента, и бикарбонат натрия.

[00043] Типичные связующие агенты включают крахмал (например кукурузный крахмал и крахмальную пасту), желатин, сахара (например сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, мелассу, лактозу, лактит, маннит и так далее), природные и синтетические камеди (например гуммиарабик, альгинат натрия, экстракт ирландского мха, камедь Panwar, камедь гхатти, желирующее вещество из оболочек семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозы ацетат, поли(винил-пирролидон), магния алюмосиликат (VEEGUM) и листовничный арабиногалактан), альгинаты, полиэтилена оксид,

полиэтиленгликоль, неорганические соли кальция, кремниевую кислоту, полиметакрилаты, воски, воду, спирт и/или смеси данных веществ.

[00044] Типичные консерванты включают антиоксиданты, хелатообразующие агенты, противомикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения консервант представляет собой антиоксидант. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения консервант представляет собой хелатообразующий агент.

[00045] Типичные антиоксиданты включают альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропиловый эфир галловой кислоты, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и сульфит натрия.

[00046] Типичные хелатообразующие агенты включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) и ее соли и гидраты (например этилендиаминтетрауксусной кислоты натриевую соль, этилендиаминтетрауксусной кислоты двунатриевую соль, этилендиаминтетрауксусной кислоты тринатриевую соль, этилендиаминтетрауксусной кислоты кальциевую двунатриевую соль, этилендиаминтетрауксусной кислоты двукальциевую соль и тому подобное), лимонную кислоту и ее соли и гидраты (например лимонной кислоты моногидрат), fumaric кислоту и ее соли и гидраты, яблочную кислоту и ее соли и гидраты, фосфорную кислоту и ее соли и гидраты и винную кислоту и ее соли и гидраты. Типичные противомикробные консерванты включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, бронопол, цетавлон, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидамочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль и тиомерсал.

[00047] Типичные консерванты включают противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты, токоферол, токоферилацетат, детероксим (deteroxime) мезилат, цетавлон, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), этилендиамин, натриевую соль лаурилсерной кислоты (SLS), лауретсульфат натрия (SLES), бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, GLYDANT PLUS,

PHENONIP, метилпарабен, GERMALL 115, GERMABEN II, NEOLONE, KATHON и EUXYL.

[00048] Типичные противогрибковые консерванты включают бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксibenзойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновую кислоту.

[00049] Типичные спиртовые консерванты включают этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксибензоат и фенилэтиловый спирт.

[00050] Типичные кислотные консерванты включают витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и фитиновую кислоту.

[00051] Типичные буферные агенты включают цитратные буферные растворы, ацетатные буферные растворы, фосфатные буферные растворы, аммония хлорид, кальция карбонат, кальция хлорид, кальция цитрат, кальция глюбионат, кальция глюцептат, кальция глюконат, D-глюконовую кислоту, кальция глицерофосфат, кальция лактат, пропановую кислоту, кальция леулинат, пентановую кислоту, кальция гидроортофосфат, фосфорную кислоту, кальция ортофосфат, кальция гидроксид-фосфат, калия ацетат, калия хлорид, калия глюконат, калийные смеси, калия гидроортофосфат, калия дигидроортофосфат, смеси фосфатов калия, натрия ацетат, натрия бикарбонат, натрия хлорид, натрия цитрат, натрия лактат, натрия гидроортофосфат, натрия дигидроортофосфат, смеси фосфатов натрия, трометамин, магния гидроксид, алюминия гидроксид, альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и смеси данных веществ.

[00052] Типичные вещества, способствующие скольжению, включают диоксид кремния, диоксид кремния коллоидный, например коллоидный кремнезем безводный, например Aerosil® 200, магния трисиликат, порошковую целлюлозу, крахмал, тальк и полиэтиленгликоль.

[00053] Типичные смазывающие агенты включают магния стеарат, кальция стеарат, натрия стеарат, глицерина моностеарат, fumarовой кислоты стеарилового эфира натриевую соль, стеариновую кислоту, диоксид кремния, тальк, кислоту жирного ряда, спирт жирного ряда, сложный эфир жирной кислоты, солод, глицерина бегенат, гидрогенизированные масла, растительное масло, минеральное

масло, полиэтиленгликоль, натрия бензоат, натрия ацетат, натрия хлорид, лейцин, серной кислоты монолаурилового эфира магниевую соль, натриевую соль лаурилсерной кислоты, лейцин и смеси данных веществ.

[00054] Типичные солюбилизирующие агенты включают этиловый спирт, 5 изопропиловый спирт, угольной кислоты диэтиловый эфир, этилацетат, бензиловый спирт, бензойной кислоты бензиловый эфир, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, 10 полиэтиленгликоль, глицерин, циклодекстрины, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, цетилпиридиния хлорид, докузат натрия, ноноксинол 9, октоксимол 9, полуксамер, полуксамер 124, полуксамер 188, полуксамер 237, полуксамер 338, полуксамер 407, полиоксил 35 касторовое масло, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил 10 олеиловый эфир, полиоксил 15 20 цетостеариловый эфир, полиоксил 40 стеарат, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80, натриевую соль лаурилсерной кислоты, сорбитана монолаурат, сорбитана моноолеат, сорбитана монопальмитат, сорбитана моностеарат, тилоксапол и смеси данных веществ.

[00055] Типичные покрывающие агенты включают полимеры, такие как 20 поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт (PVA), пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (ПЭГ), сополимеры метакриловой кислоты, целлюлозы ацетат-бутират, целлюлозы ацетат-тримеллитат, карбоксиметилэтилцеллюлозу, шеллак, сополимеры метакриловой кислоты и/или метакриловой кислоты метилового 25 эфира (например EUDRAGIT), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, поливинил ацетат фталат, целлюлозы ацетат-фталат, полуксамеры (например LUTROL F68, LUTROL F127, LUTROL F108) или смеси данных веществ. Покрывающие агенты также могут включать триацетин, дибутил себагинат, трибутил цитрат, триэтил цитрат, ацетилтриэтил 30 цитрат, ацетилтрибутил цитрат, дибутил фталат, диэтил фталат, диметил фталат, глицерин, пропиленгликоль, бензойной кислоты бензиловый эфир, 2-пирролидон, *N*-метилпирролидон, хлорбутанол, сорбит и/или диацетин. Имеющиеся в продаже покрывающие агенты, содержащие пленкообразующие полимеры, включают покрывающие агенты, которые могут быть использованы для покрытий,

обеспечивающих немедленное высвобождение (например Opadry, Opadry II, Opadry QX, Opadry amb II, Opadry fx™, Opalux); покрывающие агенты, которые могут быть использованы для кишечнорастворимых покрытий (например Acryl-EZE, Acryl-EZE II, ENTERACT™, Opadry Enteric, Nutrateric, Sureteric);

5 покрывающие агенты, которые могут быть использованы для покрытий, обеспечивающих замедленное высвобождение (Surelease, ETHOCEL™, ETHOCEL™ HP, Opadry CA, Opadry EC).

[00056] Типичные масла включают миндальное масло, косточковое абрикосовое масло, масло авокадо, масло бабассу, бергамотное масло, масло семян

10 черной смородины, масло бурачника, можжевельное масло, ромашковое масло, масло канола, тминное масло, масло карнаубы, касторовое масло, коричное масло, масло какао, кокосовое масло, масло печени трески, кофейное масло, кукурузное масло, хлопковое масло, масло эму, эвкалиптовое масло, масло энотеры, рыбий жир, льняное масло, гераниол, тыквенное масло, масло из виноградных косточек,

15 масло лесного ореха, иссоповое масло, изопропилмиристат, масло жожобы, масло из плодов свечного дерева, лавандиновое масло, лавандовое масло, лимонное масло, масло кубебы, масло австралийского ореха, масло мальвы, манговое масло, масло семян пенника лугового, норковый жир, мускатное масло, оливковое масло, апельсиновое масло, жир атлантического большеголова, пальмовое масло,

20 косточковое пальмовое масло, косточковое персиковое масло, арахисовое масло, маковое масло, масло семян тыквы, рапсовое масло, рисовое масло, розмариновое масло, сафлоровое масло, сандаловое масло, масло сасанквы (sasquana), масло чабера (savoury), масло облепихи крушинной, кунжутное масло, масло ши, кремнийорганическое масло, соевое масло, подсолнечное масло, масло чайного

25 дерева, масло чертополоха, масло цубаки, ветиверовое масло, масло грецкого ореха и масло зародышей пшеницы. Типичные синтетические масла включают, без ограничения, стеариновой кислоты бутиловый эфир, каприловый триглицерид, каприновый триглицерид, циклометикон, себациновой кислоты диэтиловый эфир, диметикон 360, миристиновой кислоты изопропиловый эфир, минеральное масло,

30 октилдодеканол, олеиловый спирт, кремнийорганическое масло и смеси данных веществ.

[00057] Композиция содержит один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 90%, от приблизительно 10% до приблизительно 80%, от приблизительно 10% до

приблизительно 70%, от приблизительно 10% до приблизительно 60%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 60%, от приблизительно 30% до приблизительно 70%, от приблизительно 30% до приблизительно 80%, от приблизительно 50% до приблизительно 80%, от приблизительно 60% до приблизительно 80%, от приблизительно 60% до приблизительно 90% или от приблизительно 65% до приблизительно 75% от массы композиции. При этом один или более чем один из данных фармацевтически приемлемых эксципиентов может представлять собой любую комбинацию эксципиентов, перечисленных выше.

10

Препараты фармацевтической композиции, наборы и введение

[00058] В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие активные фармацевтические компоненты (то есть терапевтические агенты), такие, как определено в данном описании. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения в композициях для лечения и/или предупреждения заболевания (например зависимости) данные фармацевтические компоненты присутствуют в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество метирапона. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество оксазепам а.

15

20

[00059] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения в композициях для лечения и/или предупреждения заболевания (например зависимости) фармацевтические компоненты присутствуют в неэффективном количестве. Например, в данной композиции метирапон может присутствовать в количестве, которое является неэффективным для обеспечения терапевтического эффекта при введении только одного метирапона. Аналогично, в композиции оксазепам может присутствовать в количестве, которое является неэффективным для обеспечения терапевтического эффекта при введении только одного оксазепама. Однако при введении композиции, содержащей комбинацию индивидуально неэффективных доз метирапона и оксазепама, достигается терапевтический эффект. Данный терапевтический эффект обусловлен синергическим действием метирапона и оксазепама.

25

30

[00060] Композиции, приведенные в данном описании, могут быть получены с использованием любой методики, известной в области фармакологии. Композиции, предложенные в настоящем изобретении, для удобства введения обычно получают в виде препарата, имеющего размер (например объем) и массу, 5 подходящие для предполагаемого использования (например для перорального введения). Однако обычно подразумевается, что общее количество композиции по настоящему изобретению (например количество лекарственных форм) будет определять лечащий врач по результатам медицинской оценки пациента. Конкретный уровень терапевтически эффективной дозы для конкретного субъекта 10 или организма обычно зависит от множества факторов, включая заболевание, которое лечат, и тяжесть расстройства; активность конкретно используемых активных ингредиентов; конкретно используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта; время введения, путь введения и скорость экскреции конкретно используемых активных ингредиентов; 15 продолжительность лечения; лекарства, используемые в комбинации с конкретно используемыми активными ингредиентами или одновременно с ними; и аналогичные факторы, хорошо известные в области медицины.

[00061] Точное количество терапевтических агентов, необходимое для достижения уровня эффективного количества, обычно изменяется от субъекта к 20 субъекту, в зависимости, например, от вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, тяжести побочных эффектов или тяжести расстройства, особенностей конкретного(ых) агента(ов) и тому подобного.

[00062] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения эффективное количество композиции, предназначенное для введения 25 взрослому человеку массой 70 кг, может составлять от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 4000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, 30 от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего

изобретения эффективное количество метирапона, предназначенное для введения взрослому человеку массой 70 кг, может составлять от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 500 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 600 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг метирапона. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения эффективное количество оксазепамы, предназначенное для введения взрослому человеку массой 70 кг, может составлять от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 8 мг до приблизительно 30 мг оксазепамы.

[00063] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозировки композиции могут быть достаточными для доставки любого из активных фармацевтических компонентов, присутствующих в композиции, в количестве от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, обеспечивающем получение желаемого терапевтического эффекта.

[00064] Хотя описания фармацевтических композиций, предложенных в настоящем изобретении, посвящены главным образом композициям, подходящим для введения человеку, специалисту в данной области понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Совершенно

5 понятно, каким образом необходимо модифицировать доставляющие лекарства композиции, подходящие для введения человеку, чтобы данные композиции стала пригодными для введения различным животным, и средний специалист в области ветеринарной фармакологии может разработать и/или выполнить такую модификацию путем стандартного экспериментирования.

10 **[00065]** Композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть введены любым путем, включая энтеральное (например пероральное), парентеральное, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интрамедуллярное, интратекальное, подкожное, интравентрикулярное, трансдермальное, внутрикожное, ректальное, интравагинальное,

15 интраперитонеальное, местное (с использованием порошков, мазей, кремов и/или капель), трансмукозальное, назальное, трансбуккальное, сублингвальное введение; введение путем интратрахеальной инстилляций, бронхиальной инстилляций и/или ингаляций и/или введение с использованием перорального спрея, назального спрея и/или аэрозоли. Наиболее предпочтительными путями введения являются

20 пероральное введение, внутривенное введение (например системная внутривенная инъекция), региональное введение с доставкой через кровь и/или лимфу и/или прямое введение в пораженную область. В общем случае наиболее подходящий путь введения зависит от множества факторов, включая природу агента (например его стабильность в среде желудочно-кишечного тракта) и/или состояние здоровья

25 субъекта (например способность субъекта переносить пероральное введение). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, приведенная в данном описании, является подходящей для местного введения в глаз субъекта.

30 *Лекарственные формы*

[00066] Фармацевтические композиции могут быть получены, упакованы и/или проданы оптом, в виде дозированной лекарственной формы и/или в виде множества дозированных лекарственных форм. "Дозированная лекарственная форма" представляет собой дискретное количество композиции, содержащей

заданное количество фармацевтических компонентов. Количество данных фармацевтических компонентов обычно равно дозе фармацевтических компонентов, которая будет введена субъекту, и/или подходящей порции такой дозы, например половине, одной трети или одной четверти такой дозы.

- 5 Фармацевтические композиции могут находиться в дозированной лекарственной форме.

[00067] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозированная лекарственная форма содержит первый активный фармацевтический компонент (например метирапон) и второй активный фармацевтический компонент (например оксазепам), при этом между первым и вторым активными фармацевтическими компонентами существует ограниченный физический контакт. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения между первым и вторым активными фармацевтическими компонентами по существу отсутствует физический контакт. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения между первым и вторым активными фармацевтическими компонентами отсутствует физический контакт. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения первый и второй активные фармацевтические компоненты не находятся в физическом контакте друг с другом. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения метирапон и оксазепам не находятся в физическом контакте друг с другом. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения метирапон и оксазепам по существу не находятся в физическом контакте друг с другом.

[00068] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает множество дозированных лекарственных форм, при этом метирапон и оксазепам присутствуют в виде отдельных дозированных лекарственных форм. Когда фармацевтическая композиция включает множество дозированных лекарственных форм и при этом метирапон и оксазепам присутствуют в виде отдельных дозированных лекарственных форм, дозированные лекарственные формы метирапона и оксазепам могут быть введены последовательно или введены одновременно.

[00069] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозированная лекарственная форма включает твердые лекарственные формы для перорального введения. Данные твердые лекарственные формы

включают капсулы, таблетки, драже, пиллюли, порошки, шарики и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент смешан по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как наполнители, связующие агенты, увлажнители, такие как глицерин, разрыхляющие агенты, агенты, замедляющие растворение, такие как парафин, ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения, увлажняющие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат, абсорбенты, такие как каолин и бетонитовая глина, и смазывающие агенты. В случае капсул, таблеток и пиллюль лекарственная форма может включать 5 буферный агент. Твердые лекарственные формы также могут включать покрывающий агент.

[00070] Активный(ые) фармацевтический(ие) компонент(ы) может/могут находиться в микро-инкапсулированной форме с одним или более чем с одним эксципиентом, таким, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пиллюль, шариков и гранул могут иметь покрытия и оболочки, такие как кишечнорастворимые покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, известные в области фармацевтического производства. Они могут необязательно содержать затемняющий агент и могут высвобождать только активные ингредиенты композиции, или преимущественно активные ингредиенты, 15 в определенной области кишечника, необязательно обеспечивая отсроченное высвобождение. Примеры инкапсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные

[00071] вещества и воски. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент может быть смешан по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут содержать, как принято в обычной практике, дополнительные вещества, кроме инертных разбавителей, например смазывающие вещества для изготовления таблеток и другие добавки для изготовления таблеток, такие как магния стеарат и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пиллюль лекарственные формы могут содержать буферные агенты. 25 30

[00072] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозированная лекарственная форма представляет собой пероральную лекарственную форму, выбранную из группы, состоящей из таблетки,

минитаблетки (mini-tab), капсулы, драже, леденца, таблетки, диспергируемой в полости рта; растворимой пластинки; саше, вскрываемых капсул и каплеты.

[00073] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиция включает капсулу. Капсула содержит метирапон и оксазепам. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения метирапоновый компонент имеет инертное покрытие, которое обеспечивает его физическое отделение от оксазепамового компонента. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения оксазепамовый компонент имеет инертное покрытие, которое обеспечивает его физическое отделение от метирапонового компонента. Метирапоновый компонент может содержать частицы, гранулы, шарики, пеллеты, минитаблетки или их комбинации. Оксазепамовый компонент может содержать частицы, гранулы, шарики, пеллеты, минитаблетки или их комбинации. Соответственно, капсула содержит разные индивидуальные формы (например частицы, гранулы, шарики, пеллеты, минитаблетки) метирапона и оксазепама, которые могут не находиться в контакте друг с другом. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения капсула дополнительно содержит инертное покрытие.

[00074] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения частицы включены в виде смесей метирапона. Данные смеси могут содержать любую из частиц, таких, как определено в данном описании. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения частицы включены в виде смесей оксазепама. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения частицы являются асимметричными. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения частицы являются симметричными. Смесии могут содержать любую из частиц, таких, как определено в данном описании. Частицы могут иметь диаметр менее или равный 10 мм, менее или равный 5 мм, менее или равный 3 мм, менее или равный 1 мм, менее или равный 500 мкм, менее или равный 400 мкм, менее или равный 300 мкм, менее или равный 200 мкм, менее или равный 100 мкм или менее или равный 50 мкм.

[00075] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения гранулы являются асимметричными. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения гранулы являются симметричными. Гранулы могут иметь диаметр менее или равный 10 мм, менее или равный 5 мм, менее или равный 3 мм, менее или равный 1 мм, менее или равный 500 мкм, менее

или равный 400 мкм, менее или равный 300 мкм, менее или равный 200 мкм, менее или равный 100 мкм или менее или равный 50 мкм.

[00076] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения шарики являются асимметричными. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения шарики являются симметричными. Шарики могут иметь диаметр менее или равный 10 мм, менее или равный 5 мм, менее или равный 3 мм, менее или равный 1 мм, менее или равный 500 мкм, менее или равный 400 мкм, менее или равный 300 мкм, менее или равный 200 мкм, менее или равный 100 мкм или менее или равный 50 мкм.

[00077] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения пеллеты являются асимметричными. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения пеллеты являются симметричными. Пеллеты могут иметь диаметр менее или равный 10 мм, менее или равный 5 мм, менее или равный 3 мм, менее или равный 1 мм, менее или равный 500 мкм, менее или равный 400 мкм, менее или равный 300 мкм, менее или равный 200 мкм, менее или равный 100 мкм или менее или равный 50 мкм.

[00078] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения минитаблетки являются асимметричными. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения минитаблетки являются симметричными. Минитаблетки могут иметь диаметр менее или равный 10 мм, менее или равный 5 мм, менее или равный 3 мм, менее или равный 1 мм, менее или равный 500 мкм, менее или равный 400 мкм, менее или равный 300 мкм, менее или равный 200 мкм, менее или равный 100 мкм или менее или равный 50 мкм.

[00079] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиция включает гелевую форму с ядром и желатиновым покрытием. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ядро содержит раствор метирапона. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ядро содержит твердый метирапон. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ядро содержит раствор оксазепам. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ядро содержит твердый оксазепам. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ядро гелевой формы содержит только один активный фармацевтический компонент (например метирапон или оксазепам).

[00080] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, когда ядро гелевой формы содержит метирапон, дозированная лекарственная форма дополнительно содержит слой оксазепам, нанесенный на желатиновое покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения гелевая форма дополнительно содержит инертное покрытие сверху слоя оксазепам, нанесенного на желатиновое покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения гелевая форма кроме того содержит дополнительное инертное покрытие.

[00081] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, когда ядро гелевой формы содержит оксазепам, дозированная лекарственная форма дополнительно содержит слой метирапона на желатиновом покрытии. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения гелевая форма дополнительно содержит инертное покрытие сверху слоя метирапона, нанесенного на желатиновое покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения гелевая форма кроме того содержит дополнительное инертное покрытие.

[00082] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиция включает таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка представляет собой двухслойную таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка представляет собой трехслойную таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка представляет собой многослойную таблетку, содержащую 2, 3, 4, 5, 6 или 7 слоев. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка содержит один слой метирапона и один слой оксазепам. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка содержит инертный слой. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения инертный слой содержит физический барьер между слоем метирапона и слоем оксазепам. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка дополнительно содержит инертное покрытие.

[00083] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка содержит ядро и внешний слой. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка дополнительно содержит инертный слой между ядром и внешним слоем. Согласно некоторым

вариантам осуществления настоящего изобретения ядро содержит метирапон и внешний слой, содержащий оксазепам. Согласно некоторым вариантам осуществления ядро содержит оксазепам и внешний слой, содержащий метирапон. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения таблетка
5 дополнительно содержит инертное покрытие.

[00084] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозированная лекарственная форма включает жидкие лекарственные формы для перорального или парентерального введения. Данные лекарственные формы включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии,
10 растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме активных ингредиентов жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, угольной кислоты диэтиловый эфир, этилацетат,
15 бензиловый спирт, бензойной кислоты бензиловый эфир, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, и смеси данных
20 веществ. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции могут включать адъюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, корригенты и ароматизирующие агенты. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединения, описанные в данной заявке, предназначенные для парентерального
25 введения, смешивают с солюбилизующими агентами, такими как Cremophor[®], спирты, масла, модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и смеси данных веществ.

[00085] Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть получены в соответствии с методиками,
30 известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле.К

приемлемым носителям и растворителям, которые могут быть использованы, относятся вода, раствор Рингера, U.S.P., и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для данной цели может быть

5 использовано любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или ди-глицериды. Кроме того, для получения инъекционных препаратов используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00086] Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через фильтр, задерживающий бактерии, путем стерилизации сухим

10 жаром, путем стерилизации облучением или путем включения стерилизующих агентов в форму стерильных твердых композиций, которые перед использованием могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде. Инъекционные препараты могут быть получены с использованием асептического методик.

[00087] Часто желательным подходом, используемым для пролонгации действия лекарства, является замедление абсорбции лекарства из области подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть осуществлено путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, характеризующегося плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции

20 лекарства, кроме того, зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченная абсорбция парентерально введенной лекарственной формы может быть осуществлена путем растворения или суспендирования лекарства в масляной основе.

[00088] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозированная лекарственная форма содержит композиции для ректального или вагинального введения. Данные лекарственные формы обычно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений, описанных в данной заявке, с подходящими

30 нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды и жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активные ингредиенты.

[00089] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозированная лекарственная форма содержит композиции для местного и/или трансдермального введения соединения, описанного в данной заявке. Данные лекарственные формы могут включать мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции и/или пластыри. Обычно активный ингредиент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом, и/или любыми требуемыми консервантами и/или буферными агентами, при необходимости. Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение чрезкожных пластырей, что часто дает дополнительное преимущество в обеспечении контролируемой доставки активных ингредиентов в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены, например, путем растворения и/или диспергирования активных ингредиентов в подходящей среде. Альтернативно, или дополнительно, скорость можно контролировать путем использования контролирующей скорости мембраны и/или путем диспергирования активных ингредиентов в полимерном матриксе и/или геле.

[00090] Подходящие устройства, используемые для доставки интрадермальных фармацевтических композиций, описанных в данной заявке, включают устройства с короткой иглой. Интрадермальные композиции могут быть введены с использованием устройств, которые ограничивают эффективную длину проникновения иглы в кожу. Альтернативно, или дополнительно, в классической туберкулиновой методике интрадермального введения могут быть использованы стандартные шприцы. Подходящими считаются инъекционные устройства для впрыскивания, которые доставляют жидкие препараты в дерму через жидкостно-струйный инжектор и/или через иглу, которая прокалывает роговой слой эпидермиса и создает струю, которая достигает дермы. Подходящими считаются баллистические устройства доставки порошков/частиц, в которых использован сжатый газ, чтобы разогнать соединение в порошковой форме для его проникновения через внешние слои кожи в дерму.

[00091] Препараты, подходящие для местного введения, включают, без ограничения, жидкие и/или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, эмульсии типа масло в воде и/или вода в масле, такие как крема, мази и/или пасты, и/или растворы, и/или суспензии. Препараты для местного введения могут, например, содержать от приблизительно 1% до приблизительно 10% (масса/массу)

активных ингредиентов, хотя концентрация активных ингредиентов может быть настолько высокой, насколько позволяет растворимость активных ингредиентов в данном растворителе. Препараты для местного введения могут дополнительно включать один или более чем один дополнительный ингредиент, приведенный в
5 данном описании.

[00092] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозированная лекарственная форма содержит фармацевтическую композицию в виде препарата, подходящего для пульмонального введения через ротовую полость. Такой препарат может содержать сухие частицы, которые
10 содержат активные ингредиенты и которые имеют диаметр в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 7 микрон или от приблизительно 1 до приблизительно 6 микрон. Такие композиции удобно использовать в форме сухих порошков, предназначенных для введения с использованием устройств, содержащих резервуар для сухого порошка, к которому может подаваться поток
15 пропеллента, диспергирующий порошок, и/или с использованием диспергирующего контейнера с самовыталкивающимся растворителем/порошком, такого как устройство, содержащее активные ингредиенты, растворенные и/или суспендированные в пропелленте с низкой точкой кипения, в герметично закрывающемся контейнере. Такие порошки содержат частицы, при этом по
20 меньшей мере 98% частиц по массе имеют диаметр более 0,5 микрона и по меньшей мере 95% частиц по количеству имеют диаметр менее 7 микрон. Альтернативно, по меньшей мере 95% частиц по массе имеют диаметр более 1 микрона и по меньшей мере 90% частиц по количеству имеют диаметр менее 6 микрон. Композиции в форме сухих порошков могут включать твердый
25 тонкоизмельченный порошковый разбавитель, такой как сахар, и обычно представлены в виде дозированной лекарственной формы.

[00093] Пропелленты с низкой точкой кипения обычно включают жидкие пропелленты, имеющие точку кипения ниже 65°F (18,3°C) при атмосферном давлении. Обычно масса пропеллента может составлять от 50 до 99,9% от массы
30 композиции, и масса активных ингредиентов может составлять от 0,1 до 20% от массы композиции. Кроме того, пропеллент может содержать дополнительные ингредиенты, такие как жидкое неионное и/или твердое анионное поверхностно-активное вещество и/или твердый разбавитель (который может иметь размер частиц того же порядка, что и частицы, содержащие активные ингредиенты).

[00094] Фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, представленные в виде препарата для пульмональной доставки, могут обеспечивать доставку активных ингредиентов в форме капель раствора и/или суспензии. Такие препараты могут быть получены, упакованы и/или проданы в виде водных и/или разбавленных спиртовых растворов и/или суспензий, 5 необязательно стерильных, содержащих активные ингредиенты, и могут быть легко введены с использованием любого небулайзера и/или атоизатора. Кроме того, такие препараты могут содержать один или более чем один дополнительный ингредиент, включая, без ограничения, корригент, такой как сахарин натрия, летучее масло, буферный агент, поверхностно-активный агент и/или консервант, 10 такой как метилгидроксibenzoат. Данный путь введения обеспечивает образование капель, средний диаметр которых может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 микрон.

[00095] Препараты, описанной в данной заявке, используемые для пульмональной доставки, могут быть использованы для интраназальной доставки 15 фармацевтической композиции, описанной в данной заявке. Другой препарат, подходящий для интраназального введения, представляет собой крупный порошок, содержащий активные ингредиенты и имеющий средний размер частиц от приблизительно 0,2 до 500 микрон. Такой препарат вводят путем быстрой ингаляции через носовой ход из контейнера с порошком, который держат близко к 20 ноздрям.

[00096] Препараты для назального введения могут содержать, например, от приблизительно 0,1% (масса/массу) и вплоть до 100% (масса/массу) активных ингредиентов и могут содержать один или более чем один дополнительный 25 ингредиент, приведенный в данном описании. Фармацевтическая композиция, описанная в данной заявке, может быть получена, упакована и/или продана в виде препарата для трансбуккального введения. Такие препараты могут находиться, например, в форме таблеток и/или леденцов, получаемых с использованием стандартных методик, и могут содержать, например, от 0,1 до 20% (масса/массу) 30 активных ингредиентов, балласт, содержащий растворимую и/или деградирующую во рту композицию, и необязательно один или более чем один дополнительный ингредиент, приведенный в данном описании. Альтернативно, препараты для трансбуккального введения могут содержать порошок и/или распыляемые аэрозольным баллончиком и/или атоизатором раствор и/или суспензию,

содержащие активные ингредиенты. Такие порошковые, аэрозольные и/или атомизированные препараты, при диспергировании, могут иметь средний размер частиц и/или капель в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 нанометров и, кроме того, могут содержать один или более чем один дополнительный ингредиент, приведенный в данном описании.

[00097] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дозированная лекарственная форма содержит фармацевтическую композицию для глазного введения. Такие препараты могут находиться, например, в форме глазных капель, включая, например, 0,1-1,0% (масса/массу) раствор и/или суспензию активных ингредиентов в водном или маслянистом жидкостном носителе или эксципиенте. Такие капли могут дополнительно содержать буферные агенты, соли и/или один или более чем один другой дополнительный ингредиент, приведенный в данном описании. Другие препараты для глазного введения, которые могут быть использованы, включают препараты, которые содержат активные ингредиенты в микрокристаллической форме и/или в виде липосомального препарата. Предполагается, что ушные капли и/или глазные капли также входят в объем данного изобретения.

[00098] Точное количество композиции, необходимое для достижения уровня эффективного количества, обычно изменяется от субъекта к субъекту, в зависимости, например, от вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, тяжести побочных эффектов или тяжести расстройства, особенностей конкретного соединения, пути введения и тому подобного. Эффективное количество может содержаться в однократной дозе (например в однократной пероральной дозе) или в нескольких дозах (например в нескольких пероральных дозах). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, когда несколько доз вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, любые две дозы из этих нескольких доз содержат разные или по существу одинаковые количества соединения, описанного в данной заявке. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, когда несколько доз вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, частота введения этих нескольких доз субъекту или нанесения этих нескольких доз на ткань или клетку составляет три дозы в сутки, две дозы в сутки, одну дозу в сутки, одну дозу через день, одну дозу каждый третий день, одну дозу каждую неделю, одну дозу каждые две недели, одну дозу каждые три недели или одну дозу каждые четыре недели. Согласно некоторым вариантам

- осуществления настоящего изобретения частота введения нескольких доз субъекту или нанесения нескольких доз на ткань или клетку составляет одну дозу в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения частота введения нескольких доз субъекту или нанесения нескольких доз на ткань или
- 5 клетку составляет две дозы в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения частота введения нескольких доз субъекту или нанесения нескольких доз на ткань или клетку составляет три дозы в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, когда несколько доз вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, интервал между первой дозой
- 10 и последней дозой в серии этих нескольких доз составляет одни сутки, двое суток, четверо суток, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца, шесть месяцев, девять месяцев, один год, два года, три года, четыре года, пять лет, семь лет, десять лет, пятнадцать лет, двадцать лет или равен продолжительности жизни субъекта, ткани или клетки. Согласно некоторым
- 15 вариантам осуществления настоящего изобретения интервал между первой дозой и последней дозой в серии нескольких доз составляет три месяца, шесть месяцев или один год. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения интервал между первой дозой и последней дозой в серии нескольких доз равен продолжительности жизни субъекта, ткани или клетки.
- 20 **[00099]** Композиция, такая, как определено в данном описании, может быть введена в комбинации с одним или более чем с одним дополнительным фармацевтическим агентом (например с терапевтически и/или профилактически активными агентами). Описанные в данной заявке соединения или композиции могут быть введены в комбинации с дополнительными фармацевтическими
- 25 агентами, которые улучшают их активность (например активность, направленную на лечение заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предупреждение заболевания у нуждающегося в этом субъекта, уменьшение риска развития заболевания у нуждающегося в этом субъекта,), улучшают биодоступность, улучшают безопасность, уменьшают лекарственную устойчивость, уменьшают
- 30 и/или модифицируют метаболизм, ингибируют экскрецию и/или модифицируют распределение в организме субъекта или в клетке. Необходимо принимать во внимание, что используемая терапия может оказывать желаемое действие всякий раз при одном и том же расстройстве и/или может оказывать разные действия. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

фармацевтическая композиция, описанная в данной заявке, содержащая соединение, описанное в данной заявке, и дополнительный фармацевтический агент, показывает синергический эффект, который отсутствует у фармацевтической композиции, содержащей только указанное соединение или только дополнительный фармацевтический агент, но не оба эти компонента.

[000100] Дополнительные фармацевтические агенты включают неврологические агенты, антипролиферативные агенты, противораковые агенты, антиангиогенные агенты, противовоспалительные агенты, иммунодепрессанты, антибактериальные агенты, противовирусные агенты, сердечно-сосудистые агенты, агенты, понижающие уровень холестерина, противодиабетические агенты, противоаллергические агенты, контрацептивные агенты и обезболивающие агенты, но не ограничены ими. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дополнительный фармацевтический агент представляет собой неврологический агент (например антидепрессант, анксиолитик).

[000101] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая лекарственную форму, включающую множество микрочастиц (то есть лекарственную форму "sprinkle"), которая содержит достаточно маленькие частицы, шарики или гранулы активного(ых) ингредиента(ов), описанного(ых) в данной заявке, что позволяет преодолевать проблемы с глотанием более крупных пероральных лекарственных форм. В данных "sprinkle-препаратах" использовано множество маленьких микрочастиц (например частиц, шариков, гранул), входящих в состав более крупной лекарственной формы (например капсулы), которую можно либо проглатывать, либо открывать, чтобы затем диспергировать множество микрочастиц или "sprinkle" в жидком или мягком пищевом продукте для последующего введения. "Sprinkle" используют для специальных категорий пациентов, таких как младенцы и дети младшего возраста, а также пожилые люди.

[000102] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит шарики оксазепам.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения данные шарики имеют инертное покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения данные шарики являются асимметричными. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения данные шарики являются симметричными. Шарики могут иметь диаметр менее или равный 10 мм,

менее или равный 5 мм, менее или равный 3 мм, менее или равный 1 мм, менее или равный 500 мкм, менее или равный 400 мкм, менее или равный 300 мкм, менее или равный 200 мкм, менее или равный 100 мкм или менее или равный 50 мкм.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения
5 содержание оксазепам в шариках менее или равно 24 мг, 20 мг, 15 мг, 10 мг, 5 мг, 4 мг, 3 мг, 2 мг или 1 мг.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая лекарственную форму с высокой дозой метирапона, также допустимы более мелкие лекарственные формы, когда метирапон является
10 единственным агентом или использован в комбинации с другими агентами. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения гранулы, частицы и/или смеси метирапона могут входить в состав более крупной лекарственной формы (например капсулы), предназначенной для введения больших доз метирапона. Согласно некоторым вариантам осуществления
15 настоящего изобретения содержание метирапона в более крупной лекарственной форме превышает или равно 50 мг, 90 мг, 120 мг, 180 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 280 мг, 290 мг, 300 мг, 310 мг, 320 мг, 330 мг, 340 мг, 350 мг, 360 мг, 370 мг, 380 мг, 390 мг, 400 мг, 450 мг или 500 мг.

20 *Наборы*

[000103] Настоящее изобретение также включает наборы (например фармацевтические упаковки). Предложенные наборы могут включать фармацевтическую композицию или соединение, описанные в данной заявке, и контейнер (например пробирку, ампулу, флакон, шприц и/или дозатор в качестве
25 упаковки, или другой подходящий контейнер). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложенные наборы, кроме того, могут необязательно включать второй контейнер, содержащий фармацевтический эксципиент, предназначенный для разбавления или суспендирования фармацевтической композиции или соединения, описанных в данной заявке.
30 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция или соединение, описанные в данной заявке, находятся в первом контейнере, а второй контейнер присоединен к первому с получением одной дозированной лекарственной формы.

[000104] Соответственно, согласно одному из аспектов настоящего изобретения предложены наборы, включающие первый контейнер, содержащий соединение или фармацевтическую композицию, описанные в данной заявке. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения данные наборы могут быть использованы для лечения заболевания (например зависимости) у нуждающегося в этом субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения данные наборы могут быть использованы для предупреждения заболевания (например зависимости) у нуждающегося в этом субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения данные наборы могут быть использованы для уменьшения риска развития заболевания (например зависимости) у нуждающегося в этом субъекта.

[000105] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения набор, описанный в данной заявке, дополнительно включает инструкции по использованию данного набора. Набор, описанный в данной заявке, также может включать информацию, требуемую регулирующим агентством, таким как Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения информация, включаемая в данные наборы, представляет собой информацию по назначению препарата. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложены наборы и инструкции для лечения заболевания (например зависимости) у нуждающегося в этом субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложены наборы и инструкции для предупреждения заболевания (например зависимости) у нуждающегося в этом субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложены наборы и инструкции для уменьшения риска развития заболевания (например зависимости) у нуждающегося в этом субъекта. Набор, описанный в данной заявке, может включать один или более чем один дополнительный фармацевтический агент, приведенный в данном описании, в качестве отдельной композиции.

[000106] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения набор включает блистерную упаковку, которая содержит единичную дозу метирапона и единичную дозу оксазепамы. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения единичная доза метирапона находится в блистере, отделяющем ее от единичной дозы оксазепамы. Согласно некоторым

вариантам осуществления настоящего изобретения блистерная упаковка содержит метирапон и оксазепам в количествах, достаточных для лечения пациента в течение 30 суток. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения блистерная упаковка содержит дозы метирапона и оксазепама, достаточные для

5 лечения пациента в течение 60 суток. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения блистерная упаковка содержит дозы метирапона и оксазепама, достаточные для лечения пациента в течение 90 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения единичные дозы метирапона и единичные дозы оксазепама находятся в одном и том же блистере.

10

Свойства фармацевтических композиций

[000107] Фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, могут обладать некоторыми полезными свойствами. Данные свойства могут включать стабильность, свойства, определяющие высвобождение активных веществ, и/или

15 свойства, препятствующие злоупотреблению.

[000108] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения после хранения в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 6 месяцев или 1 года при температуре окружающей среды деградирует 50% (или менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или

20 менее), 5% (или менее), 4% (или менее), 3% (или менее), 2% (или менее), 1% (или менее), 0,5% (или менее) или 0,1% (или менее), по массе, метирапона.

[000109] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения после хранения в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 6 месяцев или 1 года при температуре окружающей среды при

25 относительной влажности воздуха приблизительно 60% деградирует 50% (или менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или менее), 5% (или менее), 4% (или менее), 3% (или менее), 2% (или менее), 1% (или менее), 0,5% (или менее) или 0,1% (или менее), по массе, метирапона.

[000110] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения после хранения в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 6 месяцев или 1 года при температуре приблизительно 40°C деградирует 50% (или менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или

30 менее), 5% (или менее), 4% (или менее), 3% (или менее), 2% (или менее), 1% (или менее), 0,5% (или менее) или 0,1% (или менее), по массе, метирапона.

[000111] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения после хранения в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 6 месяцев или 1 года при температуре приблизительно 40°C при относительной влажности воздуха приблизительно 75% деградирует 50% (или

5 менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или менее), 5% (или менее), 4% (или менее), 3% (или менее), 2% (или менее), 1% (или менее), 0,5% (или менее) или 0,1% (или менее), по массе, метирапона.

[000112] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения после хранения в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3

10 месяцев, 6 месяцев или 1 года при температуре окружающей среды деградирует 50% (или менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или менее), 5% (или менее), 4% (или менее), 3% (или менее), 2% (или менее), 1% (или менее), 0,5% (или менее) или 0,1% (или менее), по массе, оксазепам.

[000113] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения после хранения в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3

15 месяцев, 6 месяцев или 1 года при температуре окружающей среды при относительной влажности воздуха приблизительно 60% деградирует 50% (или менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или менее), 5% (или менее), 4% (или менее), 3% (или менее), 2% (или менее), 1% (или менее), 0,5% (или менее) или 0,1% (или менее), по массе, оксазепам.

20

[000114] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения после хранения в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3

месяцев, 6 месяцев или 1 года при температуре приблизительно 40°C деградирует 50% (или менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или

25 менее), 5% (или менее), 4% (или менее), 3% (или менее), 2% (или менее), 1% (или менее), 0,5% (или менее) или 0,1% (или менее), по массе, оксазепам.

[000115] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения после хранения в течение 2 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3

месяцев, 6 месяцев или 1 года при температуре приблизительно 40°C при относительной влажности воздуха приблизительно 75% деградирует 50% (или

30 менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или менее), 5% (или менее), 4% (или менее), 3% (или менее), 2% (или менее), 1% (или менее), 0,5% (или менее) или 0,1% (или менее), по массе, оксазепам.

[000116] Фармацевтические композиции высвобождают активные терапевтические агенты (то есть активные фармацевтические компоненты) в физиологических условиях, например в организме. Высвобождение терапевтических агентов может происходить с различной скоростью, в зависимости от других компонентов композиции и препарата композиции. Например, скорость высвобождения терапевтических агентов (время, требующееся для того, чтобы терапевтические агенты больше не являлись частью композиции) может составлять минуты, часы или дни. Высвобождение терапевтических агентов может происходить с использованием различных механизмов, например путем растворения, путем диффузии, в результате химической активности, в результате ферментативной активности или с использованием клеточных механизмов. Композиции являются достаточно стабильными *in vivo*, так что доставка лекарства к требуемой мишени занимает приемлемое количество времени.

[000117] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения 90% (или менее), 80% (или менее), 70% (или менее), 60% (или менее), 50% (или менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или менее), 5% (или менее) или 1% (или менее) метирафона высвобождается *in vivo* в течение 7 суток, 6 суток, 5 суток, 4 суток, 3 суток, 2 суток, 1 суток, 18 часов, 12 часов, 8 часов, 6 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа, 45 минут, 30 минут, 20 минут, 15 минут или 10 минут после введения композиции.

[000118] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения 90% (или менее), 80% (или менее), 70% (или менее), 60% (или менее), 50% (или менее), 40% (или менее), 30% (или менее), 20% (или менее), 10% (или менее), 5% (или менее) или 1% (или менее) оксазепам высвобождается *in vivo* в течение 7 суток, 6 суток, 5 суток, 4 суток, 3 суток, 2 суток, 1 суток, 18 часов, 12 часов, 8 часов, 6 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа, 45 минут, 30 минут, 20 минут, 15 минут или 10 минут после введения композиции.

[000119] В последнее время стали уделять повышенное внимание рекреационному использованию рецептурных фармацевтических композиций и злоупотреблению данными препаратами. Злоупотребление (или немедицинское использование) рецептурными фармацевтическими композициями является нарастающей проблемой. Соответственно, предупреждение злоупотребления рецептурными фармацевтическими препаратами путем создания препятствующих злоупотреблению фармацевтических композиций стало для Управления по

контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) высокоприоритетной задачей в области общественного здравоохранения. Рецептурные фармацевтические композиции, которые обычно неправильно используют или которыми злоупотребляют, включают вещества, оказывающие угнетающее действие на центральную нервную систему (ЦНС), назначаемые при тревожности или проблемах со сном, такие как оксазепам.

[000120] Производственные технологии, которые могут быть использованы для получения препятствующих злоупотреблению препаратов композиций, включают, без ограничения, добавление эксципиента, который образует гель при смешивании с водой, спиртом или другими стандартными растворителями; добавление физического барьера, который препятствует разрушению, растворению, плавлению или химической экстракции (например твердого пластичного полимерного покрытия); препарат устойчивых к измельчению таблеток; химически сконструированные пролекарства, которые для получения фармакологического эффекта требуют *in vivo* ферментативного расщепления (например амидной связи, образованной между молекулой лекарства и одиночной аминокислотой, такой как лизин, или небольшим (до 15 аминокислот) олигопептидом, сложноэфирной связи, образованной гидроксильной группой лекарства и карбоксильной группой носителя, комплекса с ионообменной смолой, комплекса с катионом металла, комплекса с жирной кислотой); добавление ингредиента, вызывающего отвращение (например отпугивающего агента (flushing agent) [ниацина], рвотного средства [ипекакуаны], диуретика или раздражающего средства [капсаицина]), предназначенного для создания неприятного ощущения и тем самым удерживания от дальнейшего использования; и препарат, содержащий изолированный антагонист или агент, вызывающий отвращение, которые высвобождаются при злонамеренном вскрытии продукта.

[000121] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения метирапон и/или оксазепам могут быть модифицированы таким образом, как описано выше, с целью получения препятствующих злоупотреблению композиций. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции могут быть модифицированы или получены в виде препарата таким образом, как описано выше, с целью получения препятствующих злоупотреблению композиций.

Способы лечения и применения

[000122] Композиции, описанные в данной заявке, можно применять для лечения пациентов, страдающих расстройством, ассоциированным с аберрантной активностью НРА-системы. Методики лечения могут включать различные стадии, одна из которых может состоять в идентификации пациента, нуждающегося в лечении. Врачи способны провести осмотр и поставить диагноз пациентам с подозрением на зависимость и/или другие патологические состояния, приведенные в данном описании. После постановки диагноза, который может содержать альтернативные предположения, врач может назначить терапевтически эффективное количество композиции (например фармацевтической композиции, содержащей первый агент, который целенаправленно действует на НРА-систему, и второй агент, который целенаправленно действует на префронтальную кору). Пациент может уже иметь зависимость от таких веществ, как алкоголь, химический стимулятор, рецептурное (или назначенное) болеутоляющее средство или природное наркотическое вещество растительного происхождения, или у пациента может быть диагностирована такая зависимость. Химический стимулятор может представлять собой кокаин, амфетамин, метамфетамин, или кристаллический метамфетамина гидрохлорид, или метилфенидат. Когда аналоги конкретных лекарств вызывают зависимость, зависимость от данных аналогов также может подвергаться лечению.

[000123] Лекарство может представлять собой барбитурат (например тиамил (Суритал[®]), тиопентал (Пентотал[®]), амобарбитал (Амита[®]), пентобарбитал (Нембутал[®]), секобарбитал (Секонал[®]), Туинал (комбинированный продукт амобарбитала/секобарбитала), буталбитал (Фиорина[®]), бутабарбитал (Бутизол[®]), талбутал (Лотузат[®]), апробарбитал (Алурат[®]), фенобарбитал (Люминал[®]) и мефобарбитал (Мебарал[®])) или опиат (например героин, кодеин, гидрокодон).

[000124] Природные наркотические вещества растительного происхождения включают марихуану и табак. Композиции, описанные в данной заявке, можно применять для лечения пациентов, страдающих зависимостью от данных веществ вообще и/или от более конкретного их ингредиента (например от никотина, содержащегося в табаке). Зависимость также может проявляться как зависимость от активности, такой как азартная игра, секс или половая активность, или как переизбыток (которое может быть ассоциировано с расстройством приема пищи или может приводить к ожирению). В более общем случае, расстройства приема пищи

и расстройства сна относятся к расстройствам, которые поддаются лечению композициями по настоящему изобретению. Расстройства приема пищи включают нервную анорексию, нервную булимию, компульсивное переедание и неуточненные расстройства приема пищи (EDNOS). Несколько исследований было посвящено изучению функционирования НРА-системы при наличии нервной анорексии. Основным результатом заключается в том, что гиперкортицизм ассоциирован с повышенным уровнем кортикотропин-рилизинг-гормона в центральной нервной системе и нормальным уровнем циркулирующего в крови адренкортикотропного гормона. Хотя нервная анорексия может быть трудна для диагностирования, у пациентов с данным расстройством присутствует нарушение функции желез внутренней секреции, часто проявляющееся как аменорея, нарушение терморегуляции, аномальный уровень гормона роста и нарушение приема пищи. Способы по настоящему изобретению могут включать стадию идентификации пациента, нуждающегося в лечении, и данные характерные признаки могли бы быть, или возможно могли бы быть, среди признаков, используемых врачами для диагностирования нервной анорексии.

[000125] Композиции, описанные в данной заявке, можно применять для лечения пациентов с синдромом Прадера-Вилли, и способы лечения таких пациентов включены в объем настоящего изобретения.

[000126] Расстройства сна включают бессонницу, приступ апноэ во сне при расстройстве сна, синдром усталых ног (RLS) и синдром периодических движений конечностями (PLMD) и нарколепсию.

[000127] Другие пациенты, поддающиеся лечению, включают пациентов, страдающих тревожностью (которая может быть ассоциирована с паническим расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), социальным тревожным расстройством или может представлять собой генерализованное тревожное расстройство). Когда патологическое состояние представляет собой депрессию, данная депрессия может представлять собой депрессию, ассоциированную с большим депрессивным расстройством или дистимией, биполярной депрессией, или данная депрессия может быть ассоциирована с заболеванием или злоупотреблением веществами, вызывающими зависимость. Риск развития депрессии или другого большого аффективного расстройства определяется

сложным сочетанием генетической предрасположенности, воздействия факторов окружающей среды и старения организма.

[000128] Другие пациенты, поддающиеся лечению, включают пациентов, страдающих шизофренией; пациентов с дефицитом внимания (например с ADD (дефицитом внимания) или ADHD (расстройством с дефицитом внимания и гиперактивностью)); пациентов, переживающих менопаузу; и пациентов, страдающих синдромом менструальных циклов (например PMS (предменструальным синдромом)).

[000129] Расстройства и жизненные события, приведенные в данном описании, могут быть категоризированы по-разному и могут быть связаны друг с другом различными путями. Например, социальная тревожность может способствовать развитию расстройства приема пищи и других состояний, ассоциированных с тревожностью, таких как ПТСР (посттравматические стрессовые расстройства), может проявляться как расстройство сна. Пациенты, у которых диагностирована клиническая депрессия, также могут испытывать расстройства сна. Зависимость, которая характеризуется как прогрессирующее расстройство, может начинаться с самовведения рецептурного или нерепекурного лекарства с целью смягчения симптома другого психоневрологического расстройства. Например, пациент может вводить без назначения врача спирт или марихуану в случае депрессии или тревожности или снотворное для лечения трудностей с засыпанием в результате депрессии или тревожности. Кроме того, взаимосвязи между данными расстройствами и связанными с ними патологическими состояниями или симптомами могут иметь разные проявления. Например, хроническая активация НРА-системы при бессоннице позволяет считать бессонницу фактором риска развития не только психических расстройств (то есть хронической тревожности и депрессии), но также серьезных заболеваний, ассоциированных с такой активацией. Бессонница представляет собой, вне всякого сомнения, наиболее часто встречающееся расстройство сна в медицинской практике. Как симптом различных психиатрических или внутренних расстройств или как следствие стрессовой ситуации, хроническая и тяжелая бессонница воспринимается пациентом как явно выраженное расстройство (смотри Vgontzas *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:3787-3794, 2006). Расстройства сна, включая бессонницу, могут иметь место во время менопаузы или когда пациент страдает PMS.

[000130] Успех лечения можно оценивать различными путями, включая объективные показатели (например уменьшение частоты или тяжести самовведения лекарства или другой аддиктивной активности, в том случае, когда пациент имеет зависимость от вещества или активности,)), общее улучшение

5 состояния здоровья (например улучшение давления крови, функции почек, функции печени или формулы крови) и/или субъективные показатели (например сообщение пациента об уменьшении тяги к веществу или активности или о более хорошем самочувствии (например сообщение об уменьшении тревожности, улучшении настроения, значительном улучшении самочувствия или улучшении

10 способности справляться с ежедневными факторами, вызывающими стресс, в том случае, когда пациент страдает тревожностью или расстройством, связанным с тревожностью)). Когда патологическое состояние, которое лечат, представляет собой расстройство приема пищи или расстройство сна, лечение можно оценивать по фактическому возвращению к нормальному приему пищи или сну (или по

15 движению в данном направлении).

[000131] Согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения пациента, который страдает расстройством, ассоциированным с активностью НРА-системы. Данный способ может включать стадии: (а) идентификации пациента, нуждающегося в лечении, и

20 (б) введения данному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в данной заявке. Указанное расстройство может включать зависимость, тревожность, шизофрению или депрессию; расстройство может представлять собой зависимость от вещества (например от химического стимулятора, такого как опиат (например героин, кодеин, гидрокодон или их

25 аналоги), никотина, алкоголя, рецептурного болеутоляющего средства или природного наркотического вещества растительного происхождения, такого как никотин). Химический стимулятор также может представлять собой кокаин, амфетамин, метамфетамин, метилфенидат или их аналоги.

[000132] Указанное расстройство также может представлять собой зависимость

30 от активности, такой как азартная игра, компьютерные игры, зависимость от электронных устройств, участия в социальных сетях, сексуальной активности или чрезмерного приема пищи.

[000133] Когда пациент страдает тревожностью, данная тревожность может быть ассоциирована с паническим расстройством, обсессивно-компульсивным

расстройством (ОКР), посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), социальным тревожным расстройством или генерализованным тревожным расстройством. Когда пациент страдает депрессией, данная депрессия может быть ассоциирована с большим депрессивным расстройством или дистимией, с биполярной депрессией или с заболеванием или злоупотреблением веществами, вызывающими зависимость. Как указано выше, расстройство также может представлять собой расстройство приема пищи, или расстройство сна, или расстройство социального поведения.

[000134] Способы по изобретению, применяемые для лечения пациента, у которого присутствует нежелательный симптом менопаузы или менструального цикла, могут включать: (а) идентификацию пациента, нуждающегося в лечении, и (б) введение данному пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной в данной заявке. Количество доставляемых композиций представляет собой терапевтически эффективное количество, при этом эффективность оценивается по ослаблению симптомов, которые могут включать тревожность, депрессию или трудности с засыпанием.

[000135] В настоящем изобретении предложены способы применения фармацевтических композиций для лечения и/или предупреждения у субъекта зависимости от вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения данное вещество представляет собой химический стимулятор, опиат, никотин, алкоголь, рецептурное болеутоляющее средство, природное наркотическое вещество растительного происхождения или неприродное синтетическое наркотическое вещество.

[000136] Настоящее изобретение также включает применение композиций, приведенных в данном описании, для получения лекарства. Настоящее изобретение дополнительно включает применение композиций, приведенных в данном описании, для получения лекарства, предназначенного для лечения зависимости от вещества, ожирения, расстройства приема пищи, расстройства сна, депрессии, расстройства социального поведения, шизофрении и/или тревожности.

Примеры

[000137] Следующие примеры приведены для более полного понимания изобретения, описанного в данной заявке. Следует иметь в виду, что данные

примеры являются исключительно иллюстративными и не ограничивают настоящее изобретение каким-либо образом.

Препараты

- 5 **[000138]** Препараты, приведенные в Таблице 1, получены с использованием методик, известных в данной области техники, или в соответствии с методиками, описанными ниже.

Таблица 1

1	Минитаблетки метирапона в комбинации с минитаблетками оксазепам в капсулах.
2	Минитаблетки метирапона в комбинации с минитаблетками оксазепам в капсулах; и один или оба типа минитаблеток имеют инертное внешнее покрытие.
3	Шарики метирапона в комбинации с шариками оксазепам в капсулах; и один или оба типа шариков имеют внешнее покрытие.
4	Гранулы метирапона в комбинации с шариками оксазепам в капсулах; шарики оксазепам имеют внешнее покрытие; и, необязательно, на гранулы метирапона нанесено покрытие.
5	Гранулы метирапон в комбинации с гранулами оксазепам в капсулах; гранулы оксазепам имеют внешнее покрытие; и, необязательно, на гранулы метирапона нанесено покрытие.
6	Гелевые формы, содержащие раствор метирапона, и желатиновая капсула покрыта оксазепамом; необязательно между желатином и оксазепамом присутствует инертное покрытие; необязательно инертное покрытие нанесено сверху слоя оксазепам.
7	Многослойные таблетки, у которых один слой представляет собой ядро из метирапона или оксазепам, на ядро нанесено инертное покрытие, и сверху данного инертного покрытия нанесено покрытие из другого лекарства (оксазепам или метирапона), и также, необязательно, инертное покрытие нанесено сверху внешнего лекарственного слоя.
8	Двухслойные прессованные таблетки, у которых один слой содержит метирапон и второй слой содержит оксазепам, таблетки необязательно содержат инертный слой внешнего покрытия.
9	Трехслойные прессованные таблетки, у которых один слой содержит метирапон, второй слой (средний слой) содержит инертное вещество и третий слой содержит оксазепам, таблетки необязательно содержат внешнее покрытие из другого инертного вещества.
10	Шарики метирапона в комбинации с шариками оксазепам в капсулах; шарики оксазепам имеют внешнее покрытие.
11	Шарики оксазепам в комбинации с шариками метирапона в капсулах; шарики метирапона имеют внешнее покрытие.
12	Шарики метирапона в комбинации с гранулами оксазепам в капсулах; шарики метирапона имеют внешнее покрытие; и, необязательно, на гранулы оксазепам нанесено покрытие.

[000139] Стандартные композиции для каждого типа препарата представлены ниже в Таблице 2. Значения % масса/массу представляют собой проценты от полной массы композиции.

Таблица 2

Препарат	1	2	3	4/5/10/ 11/12	6	7	8	9
Компонент	% масса/массу (диапазон)							
Активный ингредиент (Метирапон Оксазепам) +	1-90	1-90	1-95	1-95	1-80	1-90	1-90	1-90
Наполнитель (твердый)	10-99	10-99	5-99	5-99	0-10	10-99	10-99	10-99
Связующий агент	0,05-20	0,05-20	0,05-20	0,0-20	0-5	0,05-20	0,05-20	0,05-20
Разрыхляющий агент	0,05-20	0,05-20	0,05-20	0,05-20	0-5	0,05-20	0,05-20	0,05-20
Вещество, способствующее скольжению	0,05-2	0,05-2	0	0	0	0,05-2	0,05-2	0,05-2
Смазывающий агент	0,1-3	0,1-3	0	0	0	0,1-3	0,1-3	0,1-3
Солюбилизирующий агент	0	0	0	0	20-70	0	0	0
Антиоксиданты	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5
Консерванты	0	0	0	0	0-3	0	0	0
Инертное покрытие, которое может содержать пигменты, красители или краски для маркировки	0	0,05-10	0,05-10	0-10	0-20	0,05-20	0-10	0-10
Капсула	Да	Да	Да	Да	Да ^a	Нет	Нет	Нет

- 5 ^aКапсула образуется в процессе получения препарата, ее не получают в виде отдельного компонента. Наполнитель/связующий агент/разрыхлитель могли бы входить в состав внешнего лекарственного покрытия.

Препарат 1: Минитаблетки в капсулах

- 10 **[000140]** Стандартная композиция минитаблеток препарата **1** приведена ниже в Таблице 3.

Таблица 3

Тип ингредиента минитаблеток	% масса/массу (диапазон)
Активный ингредиент (метирапон или оксазепам)	1-90
Наполнитель	10-99
Связующий агент	0,05-10
Разрыхляющий агент	0,05 -20
Вещество, способствующее скольжению	0,05-2
Смазывающий агент	0,1-3

[000141] Затем минитаблетками заполняют желатиновые или гидроксипропилметилцеллюлозные капсулы подходящего размера.

- 5 [000142] Композиция минитаблеток метирапона (30-миллиграммовая лекарственная форма) приведена в Таблице 4.

Таблица 4

Ингредиент	Назначение	мг/минитаблетку	% масса/массу
Лекарственное вещество метирапон	Активный ингредиент	30,00	50,0
Гидроортофосфат кальция безводный, USP	Наполнитель	21,84	36,4
Гидроксипропил-метилцеллюлоза, NF ^a	Связующий агент	3,36	5,6
Кроскармеллоза натрия, NF	Разрыхляющий агент	3,00	5,0
Коллоидный диоксид кремния, NF	Вещество, способствующее скольжению	0,60	1,0
Магния стеарат, NF	Смазывающий агент	1,20	2,0
Итого		60,00	100,0

^aГидроксипропилметилцеллюлоза, NF (Национальный формуляр) также называется гипромеллоза, NF.

10

[000143] Процесс изготовления минитаблеток метирапона, 30 мг, включает следующие стадии.

1. Половину гидроортофосфата кальция, все количество метирапона, все количество гипромеллозы и вторую половину гидроортофосфата кальция последовательно просеивают через сито с размером ячеек 20 меш и затем помещают в чашу смесителя с большими сдвиговыми усилиями.

15

2. Сухие ингредиенты перемешивают в течение 5 минут при скорости измельчителя 4000 об/мин и скорости импеллера 250 об/мин.
3. Продолжая перемешивание при тех же скоростях измельчителя и импеллера, для ирригации при скорости потока 17 г/мин добавляют
5 приблизительно 35 г стерильной воды на кг сухих ингредиентов. Перемешивание продолжают дополнительно в течение 5 минут.
4. Гранулы сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем при температуре поступающего воздуха от 35 до 40°C, пока потеря массы при сушке (LOD) не составит >1%.
- 10 5. Высушенные гранулы пускают через сито с размером ячеек 20 меш.
6. Массу кроскармелозы натрия и коллоидного диоксида кремния регулируют, учитывая выход гранул, и данные ингредиенты просеивают и добавляют к гранулам в V-смеситель. Затем ингредиенты перемешивают в течение 10 минут.
- 15 7. Магния стеарат просеивают и добавляют к полученной смеси, и перемешивание продолжают дополнительно в течение 3 минут.
8. Смесь переносят в загрузочную воронку таблеточного пресса, оснащенного пуансонами размером 0,125 дюйма (0,3175 см), и прессуют минитаблетки с целевой массой 60,0 мг и целевой твердостью 13 кПа
20 (диапазон 7-19 кПа).

[000144] Композиция минитаблеток оксазепам (4-милиграммовая лекарственная форма) приведена в Таблице 5.

Таблица 5

Ингредиент	Назначение	мг/минитаблетку	% масса/массу
Лекарственное вещество оксазепам	Активный ингредиент	4,00	8,0%
Лактоза безводная, NF	Наполнитель	44,20	88,4%
Гидроксипропилцелл юлоза, NF	Связующий агент	0,30	0,6%
Кроскармелоза натрия, NF	Разрыхляющий агент	0,50	1,0%
Коллоидный диоксид кремния, NF	Вещество, способствующее скольжению	0,50	1,0%
Магния стеарат, NF	Смазывающий агент	0,50	1,0%

[000145] Процесс изготовления минитаблеток оксазепам (4 мг) включает следующие стадии.

1. Одну четвертую часть (1/4) лактозы, все количество оксазепам и 1/4 лактозы последовательно просеивают через сито с размером ячеек 30 меш.
2. Гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния просеивают через то же самое сито.
3. Оставшуюся часть лактозы просеивают через то же самое сито.
4. Просеянные вещества переносят в V-смеситель подходящего размера и перемешивают в течение 10 минут.
5. Магния стеарат просеивают через то же самое, использованное ранее, сито с размером ячеек 30 меш и добавляют к перемешиваемым ингредиентам в V-смеситель. Все компоненты перемешивают в течение 3 минут.
6. Смесь переносят в загрузочную воронку таблеточного пресса, оснащенного пуансонами размером 0,125 дюйма (0,3175 см), и прессуют минитаблетки с целевой массой 50,0 мг.

[000146] Для инкапсулирования минитаблеток метирапона и оксазепам, предназначенных для введения субъектам, использовали продолговатые желатиновые капсулы размера АА. Каждая из данных капсул может содержать максимум 12 минитаблеток. В Таблице 6 показано, сколько минитаблеток каждого типа содержится в каждой капсуле и сколько капсул приходится на каждый тестируемый уровень доз.

Таблица 6

доза метирапона (мг)/доза оксазепам (мг) для введения дважды в сутки	количество минитаблеток метирапона на дозу	количество минитаблеток оксазепам на дозу	количество капсул на дозу	количество минитаблеток метирапона на капсулу	количество минитаблеток оксазепам на капсулу	количество минитаблеток на капсулу
270/12	9	3	3	3	1	4
540/24	18	6	3	6	2	8
720/24	24	6	3	8	2	10

Препарат 2: Минитаблетки с покрытием в капсулах

[000147] На минитаблетки препарата **1** общего типа, описанного выше, нанесено инертное покрытие для таблеток (например покрытие от Colorcon, такое как покрытие Opadry) с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдоожиженным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Покрытия могут увеличивать общую массу минитаблеток на 0,05-10%. Такие минитаблетки можно помещать в желатиновые или гидроксипропилметилцеллюлозные капсулы.

10 *Препарат 3: Шарики в капсулах с инертным внешним покрытием*

[000148] Общая композиция для шариков (получаемых путем экструзии с последующей сферонизацией) приведена в Таблице 7.

Таблица 7

Тип ингредиента шариков	% масса/массу (диапазон)
Активный ингредиент (оксазепам или метирапон)	1-95
Наполнитель	5-99
Связующий агент	0,05-20
Разрыхляющий агент	0,05 -20

15 **[000149]** На шарики препарата общего типа, описанного выше, может быть нанесено инертное покрытие для таблеток (например покрытие от Colorcon, такое как покрытие Opadry) с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдоожиженным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Покрытия могут увеличивать
20 общую массу шариков на 0,05-10%. Такие шарики можно помещать в желатиновые или гидроксипропилметилцеллюлозные капсулы.

Препарат 4: Гранулы метирапон и шарики оксазепам с нанесенным покрытием

[000150] Для получения сухих гранул метирапона использовали смесь
25 метирапона препарата **10**. Данную смесь метирапона (1200 г) загружали в роликовый пресс, и получали полосы. В начале и в конце данного процесса отбирали и тестировали образцы полос массой приблизительно 10,0 г для определения пористости полос с использованием значений абсолютной и объемной плотности, измеренных на анализаторе Георус. На заключительной стадии данного

процесса спрессованный материал пропускали через сито с размером ячеек 20 меш. Спрессованный материал и мелкую фракцию собирали в разные мешки. Полосы собирали, и все вместе измельчали. Полученный измельченный материал переносили в V-смеситель подходящего размера и перемешивали в течение 3 минут при скорости 25 об/мин. Полученные гранулы из V-смесителя выгружали в полиэтиленовый мешок и определяли массу.

[000151] На гранулы препарата необязательно может быть нанесено инертное покрытие для таблеток (например покрытие от Colorcon, такое как покрытие Opadry), с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдооживленным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Покрытия могут увеличивать общую массу гранул на 0,05-10%.

[000152] Гранулы также могут быть получены путем мокрой грануляции. Мокрая грануляция, в результате которой получали гранулы метирапона, включает стадии 1-5 методики получения минитаблеток метирапона, описанной выше. Композиция гранул метирапона, полученных с использованием методики мокрой грануляции, приведена в Таблице 8.

Таблица 8

Ингредиент	Назначение	Количество г/партию	% масса/массу
Метирапон	Активный ингредиент	500	54,3
Гидроортофосфат кальция безводный, USP	Наполнитель	364	39,6
Гидроксипропилметил-целлюлоза, NF ^a	Связующий агент	56	6,1

^aГидроксипропилметилцеллюлоза, NF, также называется гипромеллоза, NF

[000153] Альтернативная сухая грануляция. Сухую грануляцию выполняли как часть методики, использованной для оценки простых комбинированных таблеток метирапона и оксазепамы, при этом для получения гранул метирапона использовали часть методики для однослойной комбинированной таблетки. Композиция гранул метирапона, получаемых с использованием методики сухой грануляции, приведена в Таблице 9.

Таблица 9

Ингредиент	Назначение	Количество г/партию	% масса/массу
Лекарственное вещество метирапон	Активный ингредиент	98,50	51,8
Лактоза безводная	Наполнитель	82,08	43,1
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующий агент	5,75	3,0
Кроскармелоза натрия	Разрыхляющий агент	4,00	2,1

[000154] Методика получения альтернативных сухих гранул метирапона включает следующие стадии.

- 5 1. Половину безводной лактозы, все количество метирапона, все количество гидроксипропилцеллюлозы, все количество кроскармелозы натрия и оставшуюся половину безводной лактозы последовательно просеивают через сито с размером ячеек 20 меш и загружают в смеситель Turbula.
2. Ингредиенты перемешивают в течение 15 мин в смесителе Turbula.
- 10 3. Полученную смесь спрессовывают катком на роликовом прессе Vector (тип катка DPS, усилие прокатки 700 lb, скорость катка 3 об/мин и раствор валков 2 мм) с получением гранул.

[000155] Шарики оксазепамы получали с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 10, и описанной ниже методики.

1. Каждый твердый ингредиент взвешивали, просеивали через сито с размером ячеек 20 меш и помещали в чашу гранулятора-смесителя с большими сдвиговыми усилиями.
2. Твердые ингредиенты перемешивали в грануляторе с большими сдвиговыми усилиями в течение 5 минут при 150 об/мин (только импеллер). Через 5 минут измеряли LOD сухой смеси.
3. Устанавливали на грануляторе скорость импеллера приблизительно 250 об/мин и скорость измельчителя приблизительно 1000 об/мин. К смеси для обеспечения грануляции добавляли очищенную воду со скоростью приблизительно 40 г/мин. Для получения влажной пластичной массы при необходимости корректировали количество воды, скорость импеллера и скорость измельчителя.

4. Полученную влажную массу загружали в экструдер LCI MG-55 Multi-Granulator, оснащенный ситом размером 1,0 мм (цель: 1,0 мм; диапазон: 0,7 мм - 1,2 мм).
5. Экструдат собирали и загружали в сферонизатор LCI QJ-230T Marumerizer, оснащенный диском размером 2 мм для поперечной штриховки. Устанавливали желаемую скорость сферонизатора. Добавляли порцию экструдата, и данный экструдат обрабатывали, постоянно осуществляя визуальное наблюдение и отбор проб для регулирования условий обработки и определения завершения процесса.
10. Регистрировали время начала и время окончания обработки каждой суб-партии. Когда время обработки истекало, открывали разгрузочный клапан и сферы собирали в подходящий контейнер.
6. Сферулы переносили в расширительную камеру сушилki с псевдоожиженным слоем. Сферулы сушили при 60°C (температура на впуске). Регистрировали использованные условия псевдоожижения.
15. 7. Полученные шарики просеивали через набор сит # 16 - # 25. PSD (гранулометрическое распределение) определяли в этом же диапазоне значений.
8. Затем на шарики наносили покрытие Opadry QX White, теоретически до
20. увеличения массы на 7,5%.

Таблица 10

Ингредиент	Процент (масса/массу)	мг/дозу	Количественный состав партии (г)
Оксазепам	5,71	4	85,7
Лактоза Fastflo 310	64,29	45	964,3
Микрокристаллическая целлюлоза PH 101	10	7	150
Кукурузный крахмал	5	3,5	75
Полипластон XL	10	7	150
Повидон К30	3	2,1	45
Натрия лаурилсульфат	2	1,4	30
Очищенная вода ¹	qs	qs	qs

¹Выпаривали при сушке. qs - сколько потребуется

[000156] НРМС-капсулы заполняли, используя 148,4 мг шариков оксазепам с покрытием (содержащих 8 мг оксазепам) и 300 мг гранул метирапона (содержащих 240 мг метирапона).

5 *Препарат 6: Гелевые формы, содержащие внутри раствор метирапона и внешнее покрытие из оксазепам*

[000157] На гелевую композицию, такую как композиция, используемая в имеющихся в продаже гелевых формах метирапона, содержащую солюбилизующие агенты (например полиэтиленгликоль, глицерин) и
 10 обязательно антиоксиданты или консерванты, обязательно наносят инертное внутреннее покрытие (например покрытие от Colorcon, такое как покрытие Opadry), с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдооживленным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Покрытия могут увеличивать общую массу ядер
 15 гелевой формы на 0,05-10%. Затем на ядра с покрытием наносят слой раствора или суспензии, содержащих оксазепам, с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдооживленным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Активные покрытия могут увеличивать общую массу таблетки на 0,5- 20% за счет второго активного
 20 ингредиента. Затем обязательно может быть нанесено инертное внешнее покрытие (например покрытие от Colorcon, такое как покрытие Opadry) с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдооживленным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Покрытия могут увеличивать общую массу ядер гелевой
 25 формы на 0,05-10%.

Препарат 7: Многослойные таблетки

[000158] Общая композиция метирапона или оксазепам (использованная для экструзии с последующей сферонизацией) приведена в Таблице 11. Данная
 30 композиция используется для ядра многослойной таблетки.

Таблица 11

Тип ингредиента ядра таблетки	% масса/массу (диапазон)
Активный ингредиент (метирапон или оксазепам)	1-90
Наполнитель	10-99
Связующий агент	0,05-20
Разрыхляющий агент	0,05 -20
Вещество, способствующее скольжению	0,05-2
Смазывающий агент	0,1-3

[000159] На ядра (композиция приведена выше) наносят инертное покрытие для таблеток (например покрытие от Colorcon, такое как покрытие Opadry) с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдооживленным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Покрытия могут увеличивать общую массу ядер на 0,05-10%. Затем на ядра с покрытием наносят слой раствора или суспензии, содержащих второй активный ингредиент (второе лекарство), с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдооживленным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Активные покрытия могут увеличивать общую массу таблетки на 0,5-20% за счет второго активного ингредиента. На многослойные таблетки необязательно наносят инертное покрытие для таблеток (например покрытие от Colorcon, такое как покрытие Opadry) с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдооживленным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Инертные покрытия могут увеличивать общую массу таблетки на 0,05-10%.

20 *Препарат 8: Двухслойные прессованные таблетки*

[000160] Общая композиция активного слоя приведена в Таблице 12.

Таблица 12

Тип ингредиента активного слоя	% масса/массу (диапазон)
Активный ингредиент (метирапон или оксазепам)	1-90
Наполнитель	10-99
Связующий агент	0,05-20
Разрыхляющий агент	0,05-20
Вещество, способствующее скольжению	0,05-2
Смазывающий агент	0,1-3

[000161] Смеси ингредиентов (которые могут находиться в форме гранул), содержащие в качестве активного ингредиента, соответственно, метирапон или оксазепам, получают отдельно. Такие смеси используют для получения двухслойной таблетки, у которой ограничен или отсутствует контакт между метирапоном и оксазепамом, с использованием пресса для двухслойных таблеток. На двухслойные таблетки необязательно наносят инертное покрытие для таблеток (например покрытие от Cologon, такое как покрытие Opadry) с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдооживленным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Инертные покрытия могут увеличивать общую массу таблетки на 0,05-10%.

Препарат 9: Трехслойные прессованные таблетки

[000162] Смеси ингредиентов, используемых в описанной выше композиции для двухслойных таблеток, содержащие в качестве активного ингредиента, соответственно, метирапон или оксазепам, получают отдельно (данные смеси могут находиться в форме гранул). Общая композиция инертного среднего слоя приведена в Таблице 13.

Таблица 13

Тип ингредиента инертного среднего слоя	% масса/массу (диапазон)
Наполнитель	65-100
Связующий агент	0,05-20
Разрыхляющий агент	0,05-20
Вещество способствующее скольжению	0,05-2
Смазывающий агент	0,1-3

[000163] Данные смеси могут быть использованы для получения трехслойной таблетки, у которой метирапон и оксазепам разделены инертным средним слоем, с использованием пресса для трехслойных таблеток. На трехслойные таблетки необязательно наносят инертное покрытие для таблеток (например покрытие от Colorcon, такое как покрытие Opadry) с использованием установки для нанесения покрытия барабанного типа (pan coater), сушилки с псевдоожиженным слоем или установки для нанесения покрытия по методике Вюрстера. Инертные покрытия могут увеличивать общую массу таблетки на 0,05-10%.

10 *Препарат 10. Смесь метирапона в комбинации с шариками оксазепам в капсулах*

[000164] Сухую смесь метирапона получали с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 14. Метирапон взвешивали и просеивали через сито с размером ячеек 20 меш. Микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния объединяли, перемешивали в полиэтиленовом мешке и просеивали через сито с размером ячеек 20 меш. Метирапон, микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния перемешивали в V-смесителе объемом 8 кварт в течение 10 минут (25 об/мин). Магния стеарат взвешивали и просеивали через сито с размером ячеек 40 меш, затем добавляли в V-смеситель, и данную смесь перемешивали в течение 3 минут с получением готовой для дальнейшего использования смеси.

Таблица 14

Ингредиент	Производитель	% масса/массу	мг/капсулу	Количес- венный состав партии (г)
Метирапон		80,0	240,0	1600
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	FMC Biopolymer	18,5	55,5	370
Коллоидный диоксид кремния (Cab-O-Sil)	CABOT	1	3,0	20
Магния стеарат, NF (Нуqual не бычий)	Mallickrodt/ Covidien	0,5	1,5	10
Общая масса			300,0	2000

[000165] Шарика оксазепам получали с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 15, и описанной ниже методики.

1. Каждый твердый ингредиент взвешивали, просеивали через сито с размером ячеек 20 меш и помещали в чашу гранулятора-смесителя с большими сдвиговыми усилиями.
- 5 2. Очищенную воду (180 г) смешивали с Повидоном К30, используя смеситель с верхним приводом, с получением связующего раствора.
3. Твердые ингредиенты перемешивали в грануляторе с большими сдвиговыми усилиями в течение 5 минут при 150 об/мин (только импеллер). Через 5 минут измеряли LOD сухой смеси.
- 10 4. Устанавливали на грануляторе скорость импеллера приблизительно 250 об/мин и скорость измельчителя приблизительно 750 об/мин. Добавляли связующий раствор со скоростью приблизительно 100 г/мин.
- 15 5. Для получения влажной пластичной массы (влажной массы для грануляции) к данной смеси добавляли дополнительное количество очищенной воды со скоростью приблизительно 60-100 г/мин, при скорости импеллера, установленной на уровне приблизительно 250-350 об/мин и скорости измельчителя, установленной на уровне 750 об/мин. Добавляли приблизительно 222 г воды.
- 20 6. Влажную массу для грануляции перемешивали в течение приблизительно 1,5 минуты, установив на грануляторе скорость импеллера приблизительно 350 об/мин и скорость измельчителя приблизительно 1000 об/мин.
- 25 7. Полученную влажную массу загружали в экструдер LCI MG-55 Multi-Granulator, оснащенный ситом размером 1,0 мм (цель: 1,0 мм; диапазон: 0,7 мм - 1,2 мм).
- 30 8. Экструдат собирали и загружали в сферонизатор LCI QJ-230T Marumerizer, оснащенный диском размером 2 мм для поперечной штриховки. Устанавливали желаемую скорость сферонизатора. Добавляли порцию экструдата, и данный экструдат обрабатывали в течение приблизительно 2 минут, постоянно осуществляя визуальное наблюдение и отбор образцов для регулирования условий обработки и определения завершения процесса. Регистрировали время начала и время окончания обработки каждой суб-партии. Когда время обработки истекало, открывали разгрузочный клапан и сферы собирали в подходящий контейнер.

9. Сферы переносили в расширительную камеру сушилки с псевдоожиженным слоем. Сферы сушили при температура на впуске 60°C и температуре продукта 35-40°C с получением LOD в пределах $\pm 1,0$ от значений, полученных на стадии 3. Регистровали использованные условия псевдоожижения. Также регистрировали конечную массу полученных сферул. Если температура превышала 40°C, процесс прерывали на время, требующееся для оптимизации.
10. Полученные шарики просеивали через набор сит, объединяли шарики, собранные на ситах #18 - #25.
11. Затем на шарики наносили покрытие Opadry QX White, до номинального увеличения массы на 7,5%.

Таблица 15

Ингредиент	Процент (масса/массу)	мг/дозу	Количественный состав партии (г)
Оксазепам	5,71	4	85,7
Лактоза Fastflo 310	64,79	45,35	971,8
Микрокристаллическая целлюлоза РН 101	15	10,5	225,0
Полипластон XL	10	7	150,1
Повидон К30	3	2,1	45,0
Натрия лаурилсульфат	1,5	1,05	22,5
Очищенная вода ¹	qs	qs	qs

¹Выпаривали при сушке.

- 15 [000166] НРМС-капсулы заполняли, используя 149,1 мг шариков оксазепам с покрытием (содержащих 8 мг оксазепам) и 300 мг сухой смеси метирапона (содержащей 240 мг метирапона).

Препарат 11. Смесь метирапона в комбинации с шариками оксазепам в капсулах

- 20 [000167] Сухую смесь метирапона получали с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 16. Метирапон взвешивали и просеивали через сито с размером ячеек 20 меш. Микрокристаллическую целлюлозу взвешивали и просеивали через сито с размером ячеек 20 меш. Порцию микрокристаллической целлюлозы и коллоидный диоксид кремния объединяли, перемешивали в полиэтиленовом мешке и просеивали через сито с размером ячеек #40 меш. Метирапон, микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния

перемешивали в V-смесителе объемом 16 кварт в течение 12 минут (25 об/мин). Магния стеарат взвешивали и просеивали через сито с размером ячеек 40 меш, затем добавляли в V-смеситель, и данную смесь перемешивали в течение 3 минут с получением готовой для дальнейшего использования смеси.

5 Таблица 16

Ингредиент	Производитель	% масса/массу	Количественный состав партии (г)
Метирапон		80,0	3600,2
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	FMC Biopolymer	18,5	832,5
Коллоидный диоксид кремния (Cab-O-Sil)	CABOT	1	45,07
Магния стеарат, NF (Нуqual не бычий)	Mallickrodt/ Covidien	0,5	22,53

[000168] Шарики оксазепамы получали с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 17, и описанной ниже методики.

1. Каждый твердый ингредиент, за исключением Повидона К30, взвешивали, просеивали через сито с размером ячеек 20 меш и помещали в чашу гранулятора-смесителя с большими сдвиговыми усилиями.
2. Очищенную воду (180 г) смешивали с Повидоном К30, используя смеситель с верхним приводом, с получением связующего раствора.
3. Твердые ингредиенты перемешивали в грануляторе с большими сдвиговыми усилиями в течение 5 минут при 150 об/мин (только импеллер). Через 5 минут измеряли LOD сухой смеси.
4. Устанавливали на грануляторе скорость импеллера приблизительно 250 об/мин и скорость измельчителя приблизительно 750 об/мин. Добавляли связующий раствор со скоростью приблизительно 100 г/мин.
5. Для получения влажной пластичной массы (влажной массы для грануляции) к данной смеси добавляли дополнительное количество очищенной воды со скоростью приблизительно 60-100 г/мин, при скорости импеллера, установленной на уровне приблизительно 250-350 об/мин и скорости измельчителя, установленной на уровне 750 об/мин. Добавляли приблизительно 222 г воды.
6. Влажную массу для грануляции перемешивали в течение приблизительно 1,5 минуты, установив на грануляторе скорость импеллера

приблизительно 350 об/мин и скорость измельчителя приблизительно 1000 об/мин.

7. Полученную влажную массу загружали в экструдер LCI MG-55 Multi-Granulator, оснащенный ситом размером 1,0 мм (цель: 1,0 мм; диапазон: 0,7 мм - 1,2 мм).
8. Экструдат собирали и загружали в сферонизатор LCI QJ-230T Marumerizer, оснащенный диском размером 2 мм для поперечной штриховки. Устанавливали желаемую скорость сферонизатора. Добавляли порцию экструдата, и данный экструдат обрабатывали в течение приблизительно 2 минут, постоянно осуществляя визуальное наблюдение и отбор образцов для регулирования условий обработки и определения завершения процесса. Регистрировали время начала и время окончания обработки каждой суб-партии. Когда время обработки истекало, открывали разгрузочный клапан и сферы собирали в подходящий контейнер.
9. Сферулы переносили в расширительную камеру сушилки с псевдоожиженным слоем. Сферулы сушили при температуре на впуске 60°C и температуре продукта 35-40°C с получением LOD в пределах $\pm 1,0$ от значений, полученных на стадии 3. Регистрировали использованные условия псевдоожижения. Также регистрировали конечную массу полученных сферул. Если температура превышала 40°C, процесс прерывали на время, требующееся для оптимизации.
10. Полученные шарики просеивали через набор сит, объединяли шарики, собранные на ситах #18 - #25.
11. Затем на полученные шарики наносили порциями 15%-ю дисперсию Opadry QX White в воде с использованием сушилки с псевдоожиженным слоем, оснащенной колонкой Вюрстера, до номинального увеличения массы шариков без покрытия на 7,5% (7,0% от общей массы шариков с нанесенным покрытием). Пример количественного состава одной из партий с нанесенным покрытием приведен в Таблице 18.
12. Партии шариков с нанесенным покрытием перемешивали в мешке.

Таблица 17

Ингредиент	Количественный состав партии (г) Шарики без покрытия	Процент (масса/массу) Шарики без покрытия
Оксазепам	85,7	5,71
Лактозы моногидрат Fastflo 310	971,8	64,79
Микрокристаллическая целлюлоза РН 101	225,0	15
Полипластон XL (кросповидон)	150,1	10
Повидон К30	45,0	3
Натрия лаурилсульфат	22,5	1,5
Очищенная вода ¹	qs	qs

¹Выпаривали при сушке.

Таблица 18

Ингредиент	Количественный состав партии (г) Шарики с покрытием	Процент (масса/массу) Шарики с покрытием
Шарики оксазепам без покрытия	296,2	93
Opadry QX White ²	22,49	7
Очищенная вода ¹	qs	qs

5 ¹Выпаривали при сушке.

²Opadry QX White (22,49 г; 149,9 г 15%-й масса/массу дисперсии в воде) наносили путем распыления на шарики оксазепам, не имеющие покрытия.

[000169] НРМС-капсулы заполняли, используя комбинацию 8 мг оксазепам на капсулу в форме шариков оксазепам с нанесенным покрытием и 240 мг метирапона на капсулу в форме сухой смеси метирапона. НРМС-капсулы заполняли, используя комбинацию 4 мг оксазепам на капсулу в форме шариков оксазепам с нанесенным покрытием и 90 мг метирапона на капсулу в форме сухой смеси метирапона. Композиция для наполнения капсул приведена в Таблице 19.

15 Таблица 19 Композиция для наполнения капсул

Ингредиент	мг/капсулу (комбинация 90 мг и 4 мг)	мг/капсулу (комбинация 240 мг и 8 мг)
Метирапон	90,0	240,0
Оксазепам	4,0	8,0

Микрокристаллическая целлюлоза РН-102	20,8	55,5
Микрокристаллическая целлюлоза РН-101	10,5	21,0
Лактозы моногидрат	45,4	90,7
Коллоидный диоксид кремния	1,1	3,0
Магния стеарат	0,6	1,5
Полипласдон XL (кросповидон)	7,0	14,0
Повидон К30	2,1	4,2
Натрия лаурилсульфат	1,1	2,1
Opadry QX White	5,3	10,5
Итого на капсулу	187,9	450,5

Исследование совместимости метирапон-оксазепам

Проводили исследование, позволяющее оценить совместимость оксазепам и метирапона в одной фармацевтической композиции (например в одной таблетке, содержащей оба соединения).

Аналитические методики оценки

[000170] Получали подвергнутые стрессовому воздействию лекарственные образцы оксазепам и метирапона, и анализировали каждое из соединений с использованием ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) и методики определения родственных примесей. Данное исследование позволило оценить, влияют ли примеси, происходящие от оксазепам, на примеси, происходящие от метирапона, или на сам метирапон, и наоборот, при этом учитывались результаты, полученные при использовании каждой методики.

Тестирование на совместимость

[000171] Получали бинарные смеси лекарственных веществ, данные смеси подвергали стрессовому воздействию при 40°C и относительной влажности воздуха 75% в течение 4 недель и анализировали с использованием ВЭЖХ и методики определения родственных примесей, при этом использовали обе аналитические методики. Полученные опытные смеси, содержащие оксазепам и метирапон, представляли собой потенциальные подходы для изготовления комбинированного препарата в одной таблетке: (i) один опытный образец был

получен с использованием сухой грануляции, и (ii) один опытный образец был получен с использованием мокрой грануляции. Данные смеси подвергали стрессовому воздействию при 25°C и относительной влажности воздуха 60% и при 40°C и относительной влажности воздуха 75% в течение 4 недель и затем анализировали.

Аналитические методики оценки

[000172] Подвергнутые деградации образцы лекарственных веществ оксазепам и метирапона анализировали с использованием каждой из описанных ниже методик.

Тест-методика А

[000173] Образцы аккуратно взвешивали в мерной колбе. Для дезинтеграции образцов добавляли приблизительно 2 мл воды. Добавляли разбавитель для образцов, обрабатывали ультразвуком в течение 15 минут, встряхивали в течение 15 минут, и затем доводили объем разбавителем для образцов, и хорошо перемешивали. Полученный раствор фильтровали, разбавляли разбавителем для образцов (если требовалось для анализа), и анализировали путем ВЭЖХ с использованием описанных ниже хроматографических условий.

Хроматографические условия, используемые для оксазепам

Колонка	Zorbax SB-C18, 150×4,6 мм, 3,5 мкм, или эквивалентная колонка		
Температура колонки	Комнатная температура		
Детектор	Ультрафиолетовая область спектра, 232 нм		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Подвижная фаза	Буфер: 62 мМ К ₂ НРО ₄ , pH 6,5		
Подвижная фаза В	Метанол		
Градиент	Время (мин)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
	0	60%	40%
	30	60%	40%
	50	40%	60%
	65	40%	60%
	65.1	60%	40%
	75	60%	40%
Разбавитель для образцов	10:90 вода:метанол		
Объем введенной пробы	20 мкл		

Тест-методика Б

[000174] Образцы аккуратно взвешивали в мерной колбе объемом 500 мл. Для дезинтеграции образцов добавляли приблизительно от 1 до 2 мл воды. Добавляли разбавитель для образцов, обрабатывали ультразвуком в течение 15 минут, встряхивали в течение 15 минут, и затем доводили объем разбавителем для образцов, и хорошо перемешивали. Полученный раствор фильтровали и разбавляли до подходящей концентрации образцов разбавителем для образцов, и анализировали путем ВЭЖХ с использованием описанных ниже хроматографических условий.

10 **Хроматографические условия, используемые для метирапона**

Колонка	ACE C18, 150×4,6 мм, 5 мкм, или эквивалентная колонка		
Температура колонки	30°C		
Детектор	Ультрафиолетовая область спектра, 232 нм		
Скорость потока	1,5 мл/мин		
Подвижная фаза А	Буфер: 25 мМ К ₂ НРО ₄ , рН 6,5		
Подвижная фаза В	Метанол		
Градиент	Время (мин)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
	0	85%	15%
	25	50%	50%
	32	30%	70%
	34	30%	70%
	35	85%	15%
	40	85%	15%
Разбавитель для образцов	Вода/ацетонитрил 1:1		

Изучение совместимости

[000175] Совместимость двух соединений оценивали с использованием (i) смесей чистых API (активных фармацевтических ингредиентов) (соотношение оксазепам:метирапон составляло 1:15 и 1:30) и (ii) опытных матриц, которые представляли собой характерные образцы готовых лекарственных форм, как если бы была изготовлена простая комбинированная таблетка (смотри Таблицу 20). Данные опытные образцы имели характерные соотношения метирапона и оксазепам, а именно 720 мг метирапона/24 мг оксазепам на дозу.

20 **[000176]** Один опытный образец получали с использованием методики сухой грануляции, тогда как другой опытный образец получали с использованием

методики мокрой грануляции. В обоих опытных образцах метирапон присутствовал в виде внутригранулярного компонента, тогда как оксазепам присутствовал в виде внегранулярного компонента. В каждом случае использовали эксципиенты, аналогичные эксципиентам, используемым в минитаблеточных

5 препаратах оксазепама и метирапона. В процессе сухой грануляции было задействовано вальцевание внутригранулярных компонентов.

Таблица 20

Опытный образец	Композиция	Обоснование
1	Внутригранулярный: Метирапон 49,25% Лактоза безводная 41,04% НРС 2,87% Кроскармеллоза натрия 2,00% Внегранулярный: Оксазепам 1,64% Кроскармеллоза натрия 1,76% МСС Коллоидный диоксид кремния 0,48% Магния стеарат 0,96%	Для оценки совместимости метирапона и оксазепама в процессе потенциально возможной сухой грануляции с использованием эксципиентов, которые, как предварительно установлено, являются совместимыми с указанными двумя активными соединениями.
2	Внутригранулярный: Метирапон 49,25% Лактоза безводная 41,04% НРМС 2,87% Кроскармеллоза натрия 2,00% Вода QS Внегранулярный: Оксазепам 1,64% Кроскармеллоза натрия 1,76% МСС Коллоидный диоксид кремния 0,48% Магния стеарат 0,96%	Для оценки совместимости метирапона и оксазепама в процессе потенциально возможной мокрой грануляции с использованием эксципиентов, которые, как предварительно установлено, являются совместимыми с указанными двумя активными соединениями.

10 **[000177]** Образцы API-смесей и опытные образцы таблеток (полученные из заготовок, спрессованных с использованием пресса Carver) хранили при 25°C и относительной влажности воздуха 60% и при 40°C и относительной влажности воздуха 75% в стеклянных пробирках с навинчивающимися крышками. По истечении 4 недель хранения образцы извлекали из пробирок и анализировали на

15 содержание метирапона, оксазепама и родственных примесей с использованием обеих аналитических ВЭЖХ-методик (тест-методик А и Б). Поскольку количество метирапона в смесях намного превышало количество оксазепама, для корректного

выполнения анализа содержания метирапона и оксазепамы требовались разные разбавления образцов.

Результаты - Изучение совместимости

- 5 **[000178]** Совместимость метирапона и оксазепамы оценивали путем сравнения профилей активных ингредиентов и примесей следующих образцов:
1. чистого API оксазепамы, который хранили в течение 4 недель при 25°C и относительной влажности воздуха 60% и при 40°C и относительной влажности воздуха 75%;
 - 10 2. чистого API метирапона, который хранили в течение 4 недель при 25°C и относительной влажности воздуха 60% и при 40°C и относительной влажности воздуха 75%;
 - 15 3. бинарных API-смесей, содержащих оксазепам и метирапон в соотношении 1:15 и 1:30, которые хранили в течение 4 недель при 25°C и относительной влажности воздуха 60% и при 40°C и относительной влажности воздуха 75%;
 - 20 4. смеси опытных образцов, полученной с использованием методики мокрой грануляции (метирапон - внутригранулярный; оксазепам - внегранулярный), которую хранили в течение 4 недель при 25°C и относительной влажности воздуха 60% и при 40°C и относительной влажности воздуха 75%;
 - 25 5. смеси опытных образцов, полученной с использованием методики сухой грануляции (спрессованный катком метирапон - внутригранулярный; оксазепам - внегранулярный), которую хранили в течение 4 недель при 25°C и относительной влажности воздуха 60% и при 40°C и относительной влажности воздуха 75%.
- 30 **[000179]** Для каждого активного фармацевтического компонента сравнивали количества активных ингредиентов и примесей у чистого API с соответствующими значениями у бинарных смесей и опытных образцов. Так как использованные методики не позволяли различать примеси, происходящие от двух изучаемых активных ингредиентов, совместимость оценивали по увеличению количества примесей в целом и по уменьшению количества активных ингредиентов. В Таблице 21 приведены результаты для оксазепамы, и в Таблице 22 - для метирапона. Площади пиков (%), соответствующие API-смесям и опытным образцам,

пропорциональны соотношению двух указанных активных ингредиентов в данных образцах.

[000180] В совокупности данные результаты демонстрируют несовместимость двух активных ингредиентов. Степень несовместимости возрастает в следующем

- 5 порядке: сухая грануляция < мокрая грануляция < смеси. Как и ожидалось, степень деградации при 40°C и относительной влажности воздуха 75% выше, чем при 25°C и относительной влажности воздуха 60%. Чистые API показывали отсутствие деградации при хранении в течение того же срока, что и их смесей и опытных образцов, даже при 40°C и относительной влажности воздуха 75%.
- 10 Несовместимость приводила преимущественно к деградации оксазепам (до 50% оксазепам подвергалось деградации при хранении в течение 4 недель при 40°C и относительной влажности воздуха 75%), тогда как влияние на метирапон было, если вообще было, минимальным. Кроме того, разделение активных ингредиентов с использованием грануляции (метирапон - внутригранулярный; оксазепам -
- 15 внегранулярный) не оказывало значительного влияния на несовместимость.

Таблица 21. Количественный анализ оксазепам и родственные примеси после хранения в течение 4 недель

RRT	Площади пиков (%) активных ингредиентов и примесей									
	чистый API оксазепам		оксазепам в API-смеси 1:15		оксазепам в API-смеси 1:30		Мокрая грануляция		Сухая грануляция	
	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
0,14	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,05	0,06	0,05	0,05
0,25	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,08	0,08	0,08	0,07
0,34*	н/о	н/о	79,17	80,71	87,75	87,24	89,59	91,13	88,44	88,11
0,53	н/о	н/о	н/о	0,38	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
0,57	н/о	н/о	0,17	2,49	0,11	0,75	н/о	н/о	н/о	н/о
0,58	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,21	н/о	н/о	н/о	н/о
0,62	н/о	н/о	0,14	2,58	0,09	0,82	н/о	0,05	н/о	0,05
0,71	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,04	0,06	0,04	0,04
1,00**	99,45	99,67	20,27	12,76	11,86	10,61	10,1	6,3	11,27	10,79
1,17	н/о	н/о	н/о	0,27	н/о	0,05	н/о	н/о	н/о	н/о
1,28	0,25	0,15	н/о	н/о	н/о	н/о	0,02	0,02	0,03	0,02
1,329	н/о	0,05	н/о	0,36	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
1,333	0,16	0,08	0,18	0,16	0,12	0,11	0,08	2,24	0,05	0,83

1,58	н/о	н/о	н/о	0,06	н/о	0,11	н/о	н/о	н/о	н/о
Итого примесей через 1 месяц	0,41%	0,28%	0,49%	6,30%	0,32%	2,05%	0,21%	2,49%	0,18%	1,00%
Итого примесей в t=0							0,20%		0,13%	
Анализ через 1 месяц	95,00%	93,20%	103,0%	66,90%	102,20%	86,60%	85,20%	52,90%	97,60%	93,40%
Анализ в t=0							88,60%		100,80%	

*Метирапон

**Оксазепам

н/о - не определяли

Таблица 22. Количественный анализ метирапона и родственные примеси после хранения в течение 4 недель

RRT	Площади пиков (%) активных ингредиентов и примесей									
	чистый API метирапон		метирапон в API-смеси 1:15		метирапон в API-смеси 1:30		Мокрая грануляция		Сухая грануляция	
	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
0,27	0,14	0,15	н/о	0,07	н/о	0,05	0,02	0,01	0,01	0,01
0,48	0,05	0,06	н/о	0,06	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
0,67	0,01	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,05	0,05	0,05	0,04
0,82	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,08	0,09	0,09	0,08
1,00*	99,44	99,42	79,33	80,89	88,91	88,67	88,45	90,81	89,03	89,19
1,09	0,07	0,09	н/о	0,1	н/о	н/о	0,04	0,04	0,04	0,04
1,4	н/о	н/о	0,17	5,13	0,12	1,39	н/о	0,09	н/о	0,12
1,51**	н/о	н/о	20,21	12,56	10,62	9,39	11,09	6,55	10,5	9,62
1,56	н/о	н/о	н/о	0,16	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
1,68	н/о	н/о	н/о	0,35	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
1,71	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,03	2,04	н/о	0,6
Итого примесей через 1 месяц	0,26%	0,30%	0,17%	5,97%	0,12%	1,54%	0,13%	2,27%	0,14%	0,80%
Итого примесей в t=0							0,08%		0,08%	

Анализ через 1 месяц	100,60%	99,50%	100,30%	98,80%	99,80%	100,00%	98,40%	98,60%	98,60%	97,80%
Анализ в t=0							96,30%		99,40%	

*Метипрапон

**Оксазепам

Эквиваленты и объем изобретения

[000181] В формуле изобретения формы единственного и множественного числа существительных могут означать один или более чем один объект, если не указано иное или иное не следует из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые содержат "или" между одним или более чем одним членом группы, считаются состоятельными, если один, более чем один или все члены группы присутствуют, используются в данном продукте или методике или иным образом связаны с данным продуктом или методикой, если не указано иное или иное не следует из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых только один член группы присутствует, используется в данном продукте или методике или иным образом связан с данным продуктом или методикой. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются в данном продукте или методике или иным образом связаны с данным продуктом или методикой.

[000182] Кроме того, изобретение включает все изменения, комбинации и перестановки, в которых один или более чем один признак, элемент, пункт и описательное выражение, встречающиеся в одном или более чем одном пункте формулы изобретения, вставлен в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, который зависит от другого пункта формулы изобретения, может быть модифицирован таким образом, что будет включать один или более чем один признак, содержащийся в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же основного пункта формулы изобретения. Когда элементы представлены в виде списков, например в формате групп Маркуша, каждая подгруппа данных элементов также раскрывается, и любой(ые) элемент(ы) может/могут быть удален(ы) из группы. Необходимо понимать, что в большинстве случаев, когда указано, что изобретение или аспекты изобретения включают конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят, или по существу

состоят, из таких элементов и/или признаков. Для упрощения изложения такие варианты осуществления изобретения не содержат данное указание в точно такой же формулировке. Следует также отметить, что термины "содержащий" и "включающий" рассматриваются как открытые и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Когда указаны диапазоны, границы диапазонов включены. Кроме того, если не указано иное или иное не следует из контекста, среднему специалисту в данной области техники понятно, что значения, которые указаны в виде диапазонов, могут представлять собой любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в разных вариантах осуществления изобретения, до одной десятой нижней границы диапазона, если из контекста ясно не следует иное.

[000183] Данная заявка содержит ссылки на различные выданные патенты, опубликованные заявки на патент, журнальные статьи и другие публикации, все из которых включены в данное описание посредством ссылки. В случае противоречия между любой из включенных ссылок и данным описанием описание изобретения имеет приоритет. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который относится к известному уровню техники, может быть явным образом исключен из любого одного или более чем одного пункта формулы изобретения. Так как считается, что такие варианты осуществления изобретения могут быть определены средним специалистом в данной области техники, они могут быть исключены даже в том случае, когда данное исключение не указано явным образом в настоящем описании. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, не зависимо от того, связана или нет данная причина с известным уровнем техники.

[000184] Специалисты в данной области техники должны понимать или должны быть способны выяснить с использованием не более чем стандартного экспериментирования, что существуют многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в данной заявке. Предполагается, что объем вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данной заявке, не ограничен приведенным выше описанием изобретения, но находится в рамках прилагаемой формулы изобретения. Средним специалистам в данной области техники должно быть понятно, что различные изменения и модификации данного описания могут быть сделаны без отступления

от существа и объема настоящего изобретения, определенных в следующей далее формуле изобретения.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая первый и второй активный фармацевтический компонент,

(i) в которой указанный первый компонент содержит метирапон, или его

5 фармацевтически приемлемую соль, и

(ii) в которой указанный второй компонент содержит оксазепам, или его фармацевтически приемлемую соль,

при этом указанный метирапон, или его фармацевтически приемлемая соль, и указанный оксазепам, или его фармацевтически приемлемая соль, не находятся в

10 физическом контакте друг с другом.

2. Фармацевтическая композиция, состоящая по существу из первого и второго активного фармацевтического компонента,

(i) в которой указанный первый компонент содержит метирапон, или его

15 фармацевтически приемлемую соль, и

(ii) в которой указанный второй компонент содержит оксазепам, или его фармацевтически приемлемую соль,

при этом указанный метирапон, или его фармацевтически приемлемая соль, и указанный оксазепам, или его фармацевтически приемлемая соль, не находятся в

20 физическом контакте друг с другом.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция представлена в виде дозированной лекарственной формы.

25

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанная дозированная лекарственная форма представляет собой пероральную лекарственную форму, выбранную из группы, состоящей из таблетки, минитаблетки, капсулы, драже, леденца, саше, вскрываемых капсул; таблетки, диспергируемой в полости рта; растворимой пластинки и каплеты.

30

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция включает капсулу.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, в которой один или оба компонента, выбранные из указанного метирапонового компонента в целом и указанного оксазепамового компонента в целом, имеют инертное покрытие.
- 5 7. Фармацевтическая композиция по п. 6, в которой указанный метирапоновый компонент в целом и указанный оксазепамовый компонент в целом имеют инертное покрытие.
8. Фармацевтическая композиция по п. 6 или 7, в которой указанный оксазепамовый компонент выбран из группы, состоящей из частиц, гранул, шариков, пеллет и минитаблеток.
- 10 9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 6-8, в которой указанный метирапоновый компонент выбран из группы, состоящей из частиц, гранул, шариков, пеллет и минитаблеток.
- 15 10. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанная дозированная лекарственная форма включает гелевую форму с ядром и желатиновым покрытием.
- 20 11. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что указанное ядро содержит раствор указанного метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли.
- 25 12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11, отличающаяся тем, что указанная гелевая форма содержит слой указанного оксазепамы, или его фармацевтически приемлемой соли, нанесенный на указанное желатиновое покрытие.
- 30 13. Фармацевтическая композиция по п. 12, отличающаяся тем, что указанная гелевая форма содержит инертное покрытие сверху указанного слоя оксазепамы.
14. Фармацевтическая композиция по п. 4, которая включает таблетку.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, отличающаяся тем, что указанная таблетка содержит слой указанного метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли, и слой указанного оксазепам, или его фармацевтически приемлемой соли.

5

16. Фармацевтическая композиция по п. 14 или 15, отличающаяся тем, что указанная таблетка содержит инертный слой.

10 17. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что указанный инертный слой содержит барьер между указанным слоем метирапона и указанным слоем оксазепам.

18. Фармацевтическая композиция по п. 14, отличающаяся тем, что указанная таблетка содержит ядро и внешний слой.

15

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, дополнительно содержащая инертный слой между указанным ядром и указанным внешним слоем.

20 20. Фармацевтическая композиция по п. 18 или 19, отличающаяся тем, что указанное ядро содержит указанный метирапон, или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный внешний слой содержит указанный оксазепам, или его фармацевтически приемлемую соль.

25 21. Фармацевтическая композиция по п. 18 или 19, отличающаяся тем, что указанное ядро содержит указанный оксазепам, или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный внешний слой содержит указанный метирапон, или его фармацевтически приемлемую соль.

30 22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14-21, которая дополнительно содержит инертное покрытие.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-22, дополнительно содержащая один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, в которой указанные один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов выбраны из группы, состоящей из наполнителей, диспергирующих агентов, гранулирующих агентов, поверхностно-активных агентов, увлажняющих агентов, эмульгаторов, разрыхляющих агентов, связующих агентов, консервантов, буферных агентов, веществ, способствующих скольжению, смазывающих агентов, солюбилизующих агентов, покровных агентов и масел.
25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, дополнительно содержащая антиоксидант.
26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-25, содержащая от приблизительно 5 до приблизительно 1500 мг указанного метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли.
27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, содержащая от приблизительно 2 до приблизительно 60 мг указанного оксазепамы, или его фармацевтически приемлемой соли.
28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, в которой соотношение, по массе, указанного метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли, и указанного оксазепамы, или его фармацевтически приемлемой соли, составляет от приблизительно 5:1 до приблизительно 50:1.
29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, в которой соотношение, по массе, указанного метирапона или его фармацевтически приемлемой соли, и указанного оксазепамы, или его фармацевтически приемлемой соли, составляет от приблизительно 20:1 до приблизительно 30:1.
30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, содержащая, по массе, от приблизительно 20% до приблизительно 90% указанного метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли, и от приблизительно 0,1% до приблизительно 20% указанного оксазепамы, или его фармацевтически приемлемой соли.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-30, в которой указанный метирапон, или его фармацевтически приемлемая соль, и указанный оксазепам, или его фармацевтически приемлемая соль, каждый присутствует в указанной композиции в количестве, которое является неэффективным для лечения зависимости при введении только одного из них.
32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-31, в которой 0,5%, по массе, или менее указанного метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли, и 0,5%, по массе, или менее указанного оксазепама, или его фармацевтически приемлемой соли, деградирует после хранения в течение 4 недель при температуре окружающей среды.
33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-31, в которой 0,5%, по массе, или менее указанного метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли, и 0,5%, по массе, или менее указанного оксазепама, или его фармацевтически приемлемой соли, деградирует после хранения в течение 4 недель при температуре приблизительно 40°C.
34. Способ лечения зависимости от вещества, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-33.
35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что указанное вещество представляет собой химический стимулятор, опиат, никотин, алкоголь, рецептурное болеутоляющее средство, природное наркотическое вещество растительного происхождения или неприродное синтетическое наркотическое вещество.
36. Набор, включающий блистерную упаковку, содержащую:
- (i) единичную дозу метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли, и
 - (ii) единичную дозу оксазепама, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанная единичная доза метирапона, или его фармацевтически приемлемой соли, находится в блистере, отделяющем ее от указанной единичной дозы оксазепама, или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая шарики оксазепам, имеющие инертное покрытие и диаметр 2 мм или менее.
- 5 38. Фармацевтическая композиция по п. 37, содержащая 30 мг оксазепам или менее.
39. Фармацевтическая композиция по п. 37, дополнительно содержащая капсулу или саше, заключающие в себе указанные шарики.
- 10 40. Фармацевтическая композиция по п. 39, отличающаяся тем, что капсула или саше имеет структуру, позволяющую физически извлекать шарики из капсулы перед введением субъекту.
- 15 41. Фармацевтическая композиция по п. 40, дополнительно содержащая пищевой продукт или напиток.
42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 37-41, дополнительно содержащая один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.
- 20 43. Монокомпонентная фармацевтическая композиция, содержащая более 250 мг метирапона.
44. Фармацевтическая композиция по п. 43, в которой метирапон находится в форме частиц, гранул, шариков или смеси.
- 25 45. Фармацевтическая композиция по п. 44, дополнительно содержащая капсулу, заключающую в себе метирапон.
46. Фармацевтическая композиция по п. 43, содержащая 500 мг или более метирапона.
- 30 47. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 42-46, дополнительно содержащая один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

48. Набор по п. 36, отличающийся тем, что указанная блистерная упаковка содержит дозы каждого компонента, достаточные для лечения пациента в течение 30 суток.
- 5 49. Набор по п. 48, отличающийся тем, что указанная блистерная упаковка содержит дозы каждого компонента, достаточные для лечения пациента в течение периода времени до 90 суток.