

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992178** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2020.05.22(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/23 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2018.03.15(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИЗ СРЕДНЕПОЧЕЧНЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ И
СПОСОБЫ, СВЯЗАННЫЕ С НИМИ**

(31) 62/471,836

(72) Изобретатель:

(32) 2017.03.15

**Баденох Аарон М. (US), Буавен Тарин
(CA), Дьюбоуз Девон Б., Хендерсон
Сэмьюэл Т., Хостетлер Кристи Линн,
Лайон Дэвид К., Сэтер Крейг А.,
Шаффер Мэттью Дж. (US)**

(33) US

(86) PCT/US2018/022594

(87) WO 2018/170235 2018.09.20

(71) Заявитель:

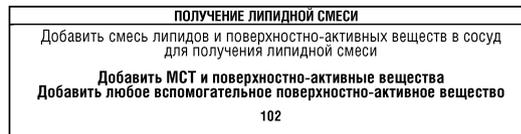
СЕРЕСИН ИНК. (US)

(74) Представитель:

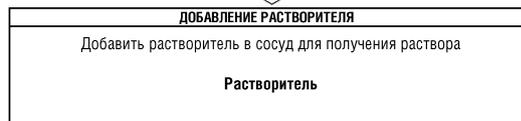
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к композициям с высоким содержанием лекарственного вещества из среднепочечных триглицеридов (МСТ) и к способам лечения такими композициями в количествах, эффективных для повышения концентраций кетонового тела, для лечения состояний, связанных, например, со сниженным метаболизмом нейронов, например болезни Альцгеймера.

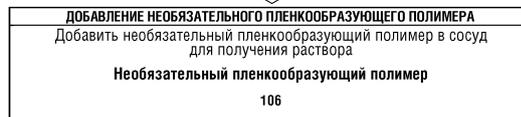
100



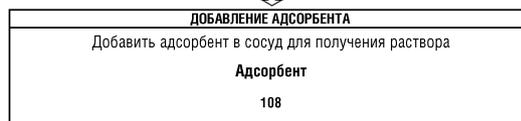
⇓



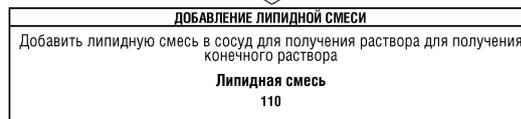
⇓



⇓



⇓



⇓



A1

201992178

201992178

A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИЗ СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ
И СПОСОБЫ, СВЯЗАННЫЕ С НИМИ**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим высокое содержание лекарственного средства из среднецепочечных триглицеридов, а также к способам получения и способам применения таких композиций.

Уровень техники изобретения

Среднецепочечные триглицериды (МСТ) состоят из жирных кислот с длиной цепи от 5 до 12 атомов углерода. МСТ были тщательно исследованы и имеют известное применение в пищевой и фармацевтической промышленности. МСТ, имеющие точки плавления, являются жидкими при комнатной температуре. Кроме того, МСТ являются относительно небольшими и ионизируемыми в физиологических условиях и обычно растворимы в водных растворах.

Когда композиция предназначена для применения в качестве фармацевтической композиции, часто желательно получать композиции активных ингредиентов, которые присутствуют в виде жидкости при комнатной температуре, такие как МСТ, в виде твердой дозированной формы.

По существу, в данной области существует потребность в композициях твердых дозированных форм МСТ, в частности, при уровнях активного ингредиента и эксципиента (в данном описании называемом высокое содержание лекарственного средства), достаточно высоких для фармацевтического применения.

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей высокое содержание лекарственного средства активного агента, включающего МСТ, например, каприловый триглицерид; по меньшей мере одно поверхностно–активное вещество; адсорбент и пленкообразующий полимер. Композиция может дополнительно включать вспомогательное поверхностно–активное вещество. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит по меньшей мере два поверхностно–активных вещества. В некоторых вариантах осуществления активное вещество состоит по существу из МСТ, например, каприлового триглицерида. В определенных вариантах осуществления твердая композиция представляет собой самоэмульгирующуюся, высушенную распылением композицию.

В определенных аспектах, активный агент содержит или состоит, по существу, из МСТ, который присутствует в количестве, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, от примерно 40% до примерно 65% и т.п. от общей массы композиции. В определенных вариантах осуществления МСТ представляет собой каприловый триглицерид.

В других аспектах по меньшей мере одно поверхностно–активное вещество выбрано из полиоксилгидрогенизированного касторового масла, полиоксилстеарата, полиоксилгидроксистеарата, лецитина, фосфатидилхолина и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления твердая композиция содержит по меньшей мере два поверхностно–активных вещества, которые могут быть выбраны из полиоксилгидрогенизированного касторового масла, полиоксилстеарата, полиоксилгидроксистеарата, лецитина, фосфатидилхолина и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно из по меньшей мере двух поверхностно–активных веществ представляет собой поверхностно–активное вещество полиоксилгидрогенизированное касторовое масло или полиоксилстеарат. По меньшей мере два поверхностно–активных вещества могут присутствовать в соотношении 2:1–1:1 относительно друг друга.

В определенных аспектах адсорбент представляет собой соединение кремния, например, пирогенный диоксид кремния (AEROSIL®, CAB–O–SIL®), аморфный силикагель (SYLOID®, SYLYSIA®), гранулированный диоксид кремния (AEROPERL®), силикагель, алюмометасиликаты магния (NEUILIN®), силикат кальция (FLORITE®) и упорядоченные мезопористые силикаты.

В определенных аспектах пленкообразующий полимер может представлять собой поливинилпирролидон (PVP), сополимер поливинилпирролидон–винилацетат (PVP–VA), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMCAS), декстраны с различными молекулярными массами (например, 10000, 40000, 70000, 500000 и т.п.) и т.п. В определенных вариантах осуществления пленкообразующий полимер представляет собой PVP или PVP–VA, в других вариантах осуществления пленкообразующий полимер представляет собой PVP–VA.

В еще других аспектах твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать высушенные распылением частицы, имеющие средний диаметр от примерно 5 мкм до примерно 50 мкм в диаметре, от примерно 5 мкм до примерно 30 мкм в диаметре, от примерно 5 мкм до примерно 20 мкм в диаметре, от примерно 5 мкм до примерно 10 мкм в диаметре и т.п.

В других аспектах твердая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению образует эмульсию в водной среде применения, которая является стабильной в течение по меньшей мере примерно 4 часов в условиях окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления эмульсии могут иметь средний диаметр капель менее примерно 1000 нм, но более примерно 100 нм, например, примерно от 100 нм до 500 нм, от примерно 200 нм до примерно 300 нм, от примерно 160 нм до примерно 190 нм и т.п.

В еще других аспектах изобретение относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с пониженной когнитивной функцией, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту самоэмульгирующейся, высушенной распылением фармацевтической композиции по

изобретению в количестве, эффективном для повышения концентрации кетонового тела у указанного субъекта, чтобы таким образом лечить указанное заболевание или расстройство. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с пониженной когнитивной функцией, выбрано из болезни Альцгеймера и возрастного ухудшения памяти.

В других аспектах изобретение относится к способам получения самоэмульгирующейся, высушенной распылением фармацевтической композиции по изобретению. В одном варианте осуществления пленкообразующий полимер добавляют к раствору для формирования высушенной распылением фармацевтической композиции перед адсорбентом.

Несмотря на то, что раскрыто множество вариантов осуществления, еще другие варианты осуществления настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области техники из следующего подробного описания, в котором показаны и описаны иллюстративные варианты осуществления изобретения. Как будет понятно, изобретение допускает модификации в различных аспектах, все без отклонения от сущности и объема настоящего раскрытия. Соответственно, подробные описания следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан иллюстративный способ получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

На фиг.2А–2С показаны SEM изображения высушенных распылением частиц с 60% (панель А), 50% (панель В) и 60% (панель С) API при увеличении 500X в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 3 показан примерный порядок добавления компонентов при получении фармацевтических композиций по изобретению.

На фиг.4А–4В показано распределение частиц по размерам эмульсий, образованных из иллюстративных композиций по настоящему изобретению (панель А), а также распределение частиц по размерам и стабильность pH эмульсий, образованных из высушенных распылением композиций с 45% API (панель В), в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 5 показано наложение DSC термограммы высушенных распылением композиций с 40% и 45% API, в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 6А–6В показаны SEM изображения высушенных распылением частиц с 40% (панель А) и 45% (панель В) API при увеличении 500X в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

Фиг. 7. Показано распределение частиц по размерам высушенных распылением частиц с 40% и 45% API с помощью метода лазерной дифракции Malvern, в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 8 показаны типичные хроматограммы образцов анализа/чистоты, в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг.9 показаны кривые рН титрования расщепления для высушенных распылением композиций с 40% и 45% API, F-11 (NADD-11) и масла Miglyol 808, в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг.10 показано распределение капель по размеру эмульсий, образованных из высушенных распылением композиций с 40% и 45% API при 0,1 гА/мл, в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 11А–11D показаны SEM изображения высушенных распылением частиц композиции с 40% и 45% API при увеличении 500X (панель А, начальное; панель В, через 2 недели при 5°C; панель С, через 2 недели при 25°C/60%RH; панель D, через 2 недели при 40°C/75%RH), в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 12А–12С показано распределение частиц по размерам высушенных распылением частиц композиции с 40% (панель А) и 45% (панель В) API через 2 недели, вместе с таблицей данных (панель С) в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 13А–13D показаны SEM изображения высушенных распылением частиц композиции с 40% и 45% API при увеличении 500X (панель А, начальное; панель В, через 1 месяц при 5°C; панель С, через 1 месяц при 25°C/60%RH; панель D, через 1 месяц при 40°C/75%RH), в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 14А–14С показано распределение частиц по размерам высушенных распылением частиц композиции с 40% (панель А) и 45% (панель В) API после 1-месячного стабильного хранения, вместе с таблицей данных (панель С), в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 15А–15D показано распределение размера капель для эмульсий, образованных из высушенных распылением композиций с 40% (панель А, начальная; панель В, через 4–24 часа при температуре окружающей среды) и 45% (панель С, начальная; панель D, через 4–24 часа при температуре окружающей среды) API, в соответствии с вариантами осуществления изобретения.

Подробное описание изобретения

В порядке пояснения, среднецепочечные триглицериды («МСТ») метаболизируются иначе, чем более распространенные длинноцепочечные триглицериды (LCT). В частности, по сравнению с LCT, МСТ быстро расщепляются для высвобождения среднецепочечных жирных кислот (МСФА), которые демонстрируют повышенные скорости портальной абсорбции и подвергаются облигатному окислению. Небольшой размер и пониженная гидрофобность МСТ увеличивают скорость расщепления и абсорбции по сравнению с LCT. Когда МСТ попадают в организм, они сначала обрабатываются липазами, которые расщепляют жирную кислоту двенадцатиперстной кишки, предпочтительно гидролизуют МСТ по сравнению с LCT, и высвобождаемые МСФА затем частично поглощаются непосредственно слизистой оболочкой желудка. Те МСФА, которые не всасываются в желудке, поглощаются непосредственно в воротной вене и не упаковываются в липопротеины. Поскольку кровь переносится гораздо быстрее,

чем лимфа, МСFA быстро попадают в печень. В печени МСFA подвергаются облигатному окислению.

Напротив, длинноцепочные жирные кислоты (LCFA), полученные из нормального диетического жира, реэстерифицируются в LCT и упаковываются в хиломикроны для переноса в лимфу. Это значительно замедляет метаболизм LCT по сравнению с МСТ. В питаемом состоянии LCFA подвергаются незначительному окислению в печени, главным образом из-за ингибирующего действия малонил-КоА. Когда условия способствуют накоплению жира, малонил-КоА образуется в качестве промежуточного звена в липогенезе. Малонил-КоА аллостерически ингибирует карнитин пальмитоилтрансферазу I и тем самым ингибирует транспорт LCFA в митохондрии. Этот механизм обратной связи предотвращает футильные циклы липолиза и липогенеза.

МСFA в значительной степени не подпадают под действие правил, регулирующих окисление LCFA. МСFA переносятся в митохондрии без использования карнитин пальмитоилтрансферазы I, поэтому МСFA обходят этот регуляторный этап и окисляются независимо от метаболического состояния организма. Важно отметить, что поскольку МСFA быстро попадают в печень и быстро окисляются, из МСFA легко продуцируются большие количества кетоновых тел. Таким образом, большая пероральная доза МСТ (например, примерно 20 мл – 40 мл) приведет к устойчивой гиперкетонемии.

В некоторых аспектах изобретения было обнаружено, что биодоступность МСТ может быть увеличена путем эмульгирования фармацевтической композиции, используемой для доставки МСТ, до или после доставки фармацевтической композиции пациенту. Без намерения быть ограниченным, эмульгирование липидов увеличивает площадь поверхности для действия липаз, что приводит к более быстрому гидролизу и высвобождению жирных кислот со средней длиной цепи *in vivo*.

Настоящее изобретение в целом относится к твердым фармацевтическим композициям, включающим высокое содержание активного агента, включающего по меньшей мере один МСТ, и способам получения и применения таких композиций. В определенных вариантах осуществления МСТ представляет собой каприловый триглицерид, как описано в настоящем документе.

В определенных аспектах твердые фармацевтические композиции включают высушенные распылением частицы для восстановления в эмульсию (“самоэмульгирующаяся”) в водной среде применения, например, в воде или при введении в водную среду применения. В определенных вариантах осуществления высушенные распылением частицы включают нанoadсорбенты, которые обеспечивают твердую подложку с высокой площадью поверхности для активного агента, включающего, по меньшей мере, один МСТ во время образования высушенных распылением частиц, и после этого высвобождают, по меньшей мере, один МСТ в раствор во время эмульгирования.

В определенных аспектах, твердые фармацевтические композиции по изобретению представляют собой самоэмульгирующиеся, высушенные распылением фармацевтические

композиции, включающие высокое содержание лекарственного средства активного агента, включающего МСТ (например, каприловый триглицерид), по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, адсорбент и пленкообразующий полимер. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут включать по меньшей мере два поверхностно-активных вещества. Фармацевтические композиции могут также включать вспомогательное поверхностно-активное вещество. Фармацевтические композиции могут дополнительно включать дополнительные эксципиенты, такие как усилители вкуса и/или маскирующие вкус агенты. Фармацевтические композиции могут включать компоненты в количествах, как описано в настоящем документе.

Твердые фармацевтические композиции по настоящему изобретению обеспечивают небольшие, высушенные распылением частицы, которые образуют стабильную эмульсию при восстановлении в водной среде применения. Фармацевтические композиции включают высушенные распылением частицы, имеющие средний размер частиц менее чем примерно 50 мкм в диаметре, от примерно 5 мкм до примерно 50 мкм в диаметре, от примерно 5 мкм до примерно 30 мкм в диаметре, от примерно 5 мкм до примерно 20 мкм в диаметре, от примерно 5 мкм до примерно 10 мкм в диаметре и т.п.

В определенных аспектах, фармацевтические композиции по изобретению обеспечивают высушенные распылением частицы, которые образуют жидкотекучие порошки. В определенных вариантах осуществления текучие порошки имеют индекс Карра менее чем примерно 37% и/или отношение Хауснера менее чем примерно 1,59.

Ссылка на «водную среду применения» может означать жидкие среды *in vivo*, такие как желудочно-кишечный тракт, подкожные, интраназальные, щечные, интратекальные, глазные, интрауральные, подкожные пространства, вагинальный канал, артериальные и венозные кровеносные сосуды, легочный тракт или внутримышечная ткань животного, такого как млекопитающее и, в частности, человека, или среду *in vitro* в виде испытуемого раствора, такого как вода, забуференный фосфатным буфером физиологический раствор (PBS), эталонный дуоденальный раствор натошак (MFD) или раствор для моделирования состояния питания. Подходящим раствором PBS является водный раствор, содержащий 20 мМ фосфата натрия (Na_2HPO_4), 47 мМ фосфата калия (KH_2PO_4), 87 мМ NaCl и 0,2 мМ KCl, доведенный до pH 6,5 с помощью NaOH. Подходящим раствором MFD является тот же раствор PBS, в котором дополнительно присутствует 7,3 мМ таурохолевой кислоты натрия и 1,4 мМ 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолина. Подходящим раствором для моделирования состояния питания является тот же раствор PBS, в котором дополнительно присутствует 29,2 мМ таурохолевой кислоты натрия и 5,6 мМ 1-пальмитоил-2-олеилsn-глицеро-3-фосфохолина.

Как используется в настоящем документе термин «введение» в водную среду применения, когда средой применения *in vivo* является желудочно-кишечный тракт,

означает доставку поглощением или проглатыванием или другими такими способами, для доставки фармацевтической композиции, как понятно специалистам в данной области. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (2000). В тех случаях, когда водной средой применения является среда *in vitro*, «введение» относится к помещению или доставке фармацевтической композиции в среду испытания *in vitro*.

Как описано в настоящем документе, фармацевтические композиции по изобретению представляют собой «самоэмульгирующиеся.» Термин «самоэмульгирующаяся» относится к композиции, которая при разбавлении водой или другой водной средой и осторожном перемешивании дает стабильную масляно-водную эмульсию со средним диаметром капель менее примерно 5 мкм, но более примерно 100 нм, и которая обычно является полидисперсной. Такая эмульсия стабильна, что означает отсутствие видимого разделения фаз и отсутствие видимой кристаллизации. «Осторожное перемешивание», как использовано выше, в данной области техники понимается как образование эмульсии при осторожном ручном (или машинном) смешивании, например, при многократных переворачиваниях на стандартной лабораторной смесительной установке. Смешивание с высоким усилием сдвига не требуется для образования эмульсии. Такие самоэмульгирующиеся композиции обычно эмульгируются почти спонтанно при введении в желудочно-кишечный тракт человека (или другого животного).

Как отмечалось выше, фармацевтические композиции по изобретению образуют стабильные эмульсии при восстановлении в водной среде применения, например, в воде или при введении *in vivo*. Например, эмульсии могут быть стабильными в условиях окружающей среды в течение, по меньшей мере примерно 10 минут, по меньшей мере примерно 20 минут, по меньшей мере примерно 30 минут, по меньшей мере примерно 45 минут, по меньшей мере примерно 1 часа, по меньшей мере примерно 2 часов, по меньшей мере примерно 4 часов, по меньшей мере примерно 5 часов, по меньшей мере примерно 24 часов и т.п. В определенных вариантах осуществления образующаяся эмульсия не разделяется на фазы в течение всего периода стабильности. В определенных вариантах осуществления эмульсии могут иметь средний диаметр капель менее примерно 1000 нм, но более примерно 100 нм, например, от примерно 100 нм до 500 нм, от примерно 200 нм до примерно 300 нм и т.п.

В определенных вариантах осуществления образующаяся эмульсия может быть стабильной при pH желудка, например при pH от примерно 1 до примерно 3, примерно 1,2–2,9 и т.п. В определенных вариантах осуществления образовавшаяся эмульсия может быть стабильной при pH кишечника и/или толстой кишки, например, при pH от примерно 5 до примерно 7, от примерно 5,5 до примерно 6,9 и т.п. В определенных вариантах осуществления образовавшаяся эмульсия может начать расщепляться или разделяться по фазам при pH желудка через примерно от 1/2 до примерно 1 часа, но не высвобождает инкапсулированные МСТ до pH кишечника или толстой кишки. В этом отношении, не имея намерения ограничиваться какой-либо теорией, анализы расщепления *in-vitro* показывают, что инкапсулированный МСТ высвобождается из эмульсии при значениях

pH кишечника и/или толстой кишки, которое является основным местом расположения ферментов расщепления липидов. В соответствии с некоторыми аспектами раскрытия предпочтительное высвобождение МСТ в кишечнике и/или толстой кишке, а не в желудке, может увеличивать биодоступность МСТ, учитывая расположение ферментов расщепления липидов в этих областях.

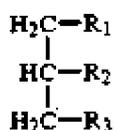
Опять же, без намерения ограничиваться теорией, преимущественное высвобождение МСТ в кишечнике и/или толстой кишке может обеспечить уменьшение расстройства желудка и связанных с ним побочных явлений по сравнению со стандартным введением несформулированного МСТ масла. Кроме того, улучшенная биодоступность МСТ может, как правило, приводить к увеличению продукции кетонового тела *in vivo* по сравнению со стандартным введением несформулированного МСТ масла.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут включать высокое содержание лекарственного средства активного агента, включающего или состоящего по существу из, по меньшей мере, одного МСТ, такого как каприловый триглицерид, по меньшей мере примерно 30% масс. от общей массы композиции, по меньшей мере примерно 35% от общей массы композиции, по меньшей мере примерно 40% масс. от общей массы композиции, от примерно 30% масс. от общей массы композиции до примерно 65% масс. от общей массы композиции, от примерно 30% масс. от общей массы композиции до примерно 60% масс. от общей массы композиции, от примерно 35% масс. от общей массы композиции до примерно 60% масс. от общей массы композиции, от примерно 40% масс. от общей массы композиции до примерно 55% масс. от общей массы композиции, примерно 40% масс. от общей массы композиции до примерно 50% масс. от общей массы композиции и т.п.

Как используется в настоящем документе, если не указано иное, “% масс.” относится к “% масс. от общей массы композиции”.

В определенных аспектах, твердые фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать высокое содержание лекарственного средства активного агента, включающего или состоящего по существу из по меньшей мере одного МСТ, по меньшей мере одного или двух поверхностно-активных веществ, адсорбент и пленкообразующий полимер. Фармацевтические композиции могут также включать вспомогательное поверхностно-активное вещество.

В определенных аспектах изобретения, МСТ относится к любой молекуле глицерина, связанной эфирной связью с тремя молекулами жирных кислот, причем каждая молекула жирной кислоты имеет углеродную цепь из 5–12 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут включать МСТ, представленный следующей общей формулой:



где R_1 , R_2 и R_3 представляют собой жирные кислоты, имеющие 5–12 атомов углерода в основной углеродной цепи, этерифицированной в цепь глицерина.

МСТ по настоящему изобретению могут быть получены любым способом, известным в данной области техники, таким как прямая этерификация, перегруппировка, фракционирование, переэтерификация или тому подобное. Источники МСТ включают любой подходящий источник, полусинтетический, синтетический или природный. Примеры природных источников МСТ включают растительные источники, такие как кокосовые орехи и кокосовое масло, ядро кокосового ореха и пальмоядровые масла, а также животные источники, такие как молоко любого из множества видов, например, коз. Например, липиды могут быть получены перегруппировкой растительного масла, такого как кокосовое масло. Длина цепи и распределение по длинам цепей могут изменяться в зависимости от исходного масла. Например, из пальмового и кокосовых масел обычно получают МСТ, включающие 1–10% C6, 30–60% C8, 30–60% C10, 1–10% C10.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения твердые фармацевтические композиции по изобретению могут включать активный агент, включающий или состоящий по существу из МСТ, которые имеют более чем примерно 95%, например, 98%, C8 при R_1 , R_2 и R_3 , и в настоящем документе называются каприловый триглицерид («СТ»). Типичные источники СТ включают MIGLYOL® 808 или NEOBEE® 895. В определенных аспектах, СТ может быть получен из кокосового или пальмоядрового масла, полученного путем полусинтетической этерификации октановой кислоты с глицерином и т.п.

В других вариантах осуществления твердые фармацевтические композиции могут включать активный агент, включающий или состоящий по существу из МСТ, где R_1 , R_2 и R_3 представляют собой жирные кислоты, содержащие шестиуглеродную главную цепь (tri-C6:0). Tri-C6:0 МСТ очень быстро всасываются желудочно-кишечным трактом во многих системных животных моделях. Высокая скорость всасывания приводит к быстрой перфузии печени и мощному кетогенному ответу. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции могут включать активный агент, включающий или состоящий по существу из МСТ, где R_1 , R_2 и R_3 представляют собой жирные кислоты, содержащие главную цепь с восемью атомами углерода (tri-C8:0). В другом варианте осуществления фармацевтические композиции могут включать активный агент, включающий или состоящий по существу из МСТ, где R_1 , R_2 и R_3 представляют собой жирные кислоты, содержащие главную цепь с десятью атомами углерода (tri-C10:0). В другом варианте осуществления фармацевтические композиции могут включать МСТ, где R_1 , R_2 и R_3 представляют собой смесь жирных кислот C8:0 и C10:0. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции могут включать активный агент, включающий или состоящий по существу из МСТ, где R_1 , R_2 и R_3 представляют собой смесь жирных кислот C6:0, C8:0, C10:0 и C12:0. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции могут включать активный агент, включающий или состоящий по существу из МСТ, где более 95% R_1 , R_2 и R_3 имеют длину 8 атомов

углерода. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции могут включать активный агент, включающий или состоящий по существу из МСТ, где углеродные цепи R_1 , R_2 и R_3 представляют собой 6–углеродные или 10–углеродные цепи. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции могут включать активный агент, включающий или состоящий, по существу, из МСТ, где примерно 50% R_1 , R_2 и R_3 имеют 8 атомов углерода в длину и примерно 50% R_1 , R_2 и R_3 10 атомов углерода в длину. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции могут включать активный агент, включающий или состоящий по существу из МСТ, где R_1 , R_2 и R_3 имеют длину 6, 7, 8, 9, 10 или 12 углеродных цепей, или их смеси.

Как отмечалось выше, в определенных вариантах осуществления, твердая фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере одно или два поверхностно–активных вещества. Без намерения быть ограниченным, поверхностно–активные вещества могут в целом способствовать эмульгированию высокого содержания лекарственного средства МСТ. Например, поверхностно–активное вещество(а) может быть выбрано из, по меньшей мере, одного из полиоксилгидрогенизированного касторового масла (например, KOLLIPHOR® RH 40), полиоксилстеарата (например, Gelucire 48/16), полиоксилгидроксистеарата, лецитина, фосфатидилхолина (например, PHOSPHOLIPON® 90G), и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере одно из поверхностно–активных веществ представляет собой поверхностно–активное вещество полиоксилгидрогенизированное касторовое масло (например, полиоксилгидрогенизированное касторовое масло, полученное из гидрогенизированного касторового масла и этиленоксида, такое как KOLLIPHOR® RH40) или полиоксилгидроксистеарат. Любое подходящее количество поверхностно–активного вещества может быть использовано для достижения желаемого эмульгирования МСТ. В определенных вариантах осуществления поверхностно–активные вещества могут присутствовать каждое в количестве по меньшей мере примерно 2,0%, по меньшей мере примерно 2,5%, от примерно 2,0% масс. до примерно 10,0% масс., от примерно 2,5% масс. до примерно 6,0% масс., от примерно 2,5% масс. до примерно 3,0% масс. и т.п. В определенных вариантах осуществления, когда присутствуют по меньшей мере два поверхностно–активных вещества, поверхностно–активные вещества могут присутствовать в соотношении от 1:1 до 2:1, соотношении 1:1 и т.п. (относительно друг друга).

В определенных аспектах твердые фармацевтические композиции по изобретению также включают по меньшей мере одно вспомогательное поверхностно–активное вещество. Вспомогательное поверхностно–активное вещество может быть любым подходящим вспомогательным поверхностно–активным веществом, известным в данной области техники, для облегчения активности поверхностно–активного вещества для обеспечения желаемого образования эмульсии и стабилизации эмульсии. В определенных вариантах осуществления вспомогательное поверхностно–активное вещество может представлять собой сложный эфир глицерина или сложный эфир пропиленгликоля, такой

как сложный эфир глицерина или сложный эфир пропиленгликоля каприловой кислоты, лауриновой кислоты или стеариновой кислоты, например, глицерилкаприлат, глицерилмонокаприлат, глицерилмоноолеат, пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат, пропиленгликоль монолаурат, и их комбинации. В определенных аспектах, вспомогательное поверхностно-активное вещество может представлять собой смесь сложных эфиров глицерина и каприловой кислоты, например, с содержанием моноэфира, по меньшей мере, около 80% (например, IMWITOR® 308 или CAPMUL® 808G). Любое подходящее количество вспомогательного поверхностно-активного вещества может быть использовано для достижения желаемой активности с поверхностно-активными веществами. В определенных вариантах осуществления вспомогательные поверхностно-активные вещества могут присутствовать в соотношении от 3:1 до 1:1, в соотношении 2:1 и т.п. (по отношению к каждому поверхностно-активному веществу). В определенных вариантах осуществления каждый из вспомогательных поверхностно-активных веществ может присутствовать в количестве от примерно 2,0% масс. до примерно 10,0% масс., от примерно 2,5% масс. до примерно 6,0% масс., от примерно 3,0% масс. до примерно 6,0% масс. и т.п.

В определенных аспектах, твердые фармацевтические композиции по изобретению также включают адсорбент. В определенных вариантах осуществления адсорбент представляет собой соединение кремния, например, пирогенный диоксид кремния (AEROSIL®, CAB-O-SIL®), аморфный силикагель (SYLOID®, SYLYSIA®), гранулированный диоксид кремния (AEROPERL®), силикагель, алюмометасиликаты магния (NEUILIN®), силикат кальция (FLORITE®), и упорядоченные мезопористые силикаты. Адсорбент может присутствовать в композиции в любом подходящем количестве для обеспечения желаемой текучести. Например, в определенных вариантах осуществления, адсорбент может присутствовать в количестве, по меньшей мере примерно 2% масс., по меньшей мере примерно 5% масс., по меньшей мере примерно 10% масс., по меньшей мере примерно 15% масс., по меньшей мере примерно 20% масс., по меньшей мере примерно 25% масс., по меньшей мере примерно 30% масс., от примерно 2,0% до примерно 30% масс., от примерно 2,0% до примерно 20% масс. и т.п.

В определенных аспектах, твердые фармацевтические композиции по изобретению включают пленкообразующий полимер. Пленкообразующий полимер может быть любым подходящим пленкообразующим полимером, известным в данной области техники, который обеспечивает желаемое образование высушенных распылением частиц. Например, пленкообразующий полимер может представлять собой PVP (повидон, поливинилпирролидон); PVA (поливинилалкоголь); сополимер поливинилпирролидон-винилацетат (PVP-VA, коповидон); декстраны с различными молекулярными массами (например, 10000, 40000, 70000, 500000, и т.п., сорта 1-70); гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC, гипромелоза), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMCAS, гипромеллоза ацетата сукцинат); гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP, гипромеллозы фталат); ацетатфталат

целлюлозы (САР); гидроксипропилцеллюлозу (НРС); метилцеллюлозу (МС); гидроксипропилцеллюлозу (НЕС); карбоксиметилцеллюлозу (СМС); этилцеллюлозу (GRAS 470); аравийскую камедь; хитозан; желатин; полиэтиленгликоль различной молекулярной массы (РЕG); полиэтиленоксид с различной молекулярной массой (РЕО); ксантановую камедь; каррагинан; камедь рожкового дерева; альгинат калия или натрия; крахмал; агар и т.п. В определенных вариантах осуществления, пленкообразующий полимер может представлять собой поливинилпирролидон (PVP), сополимер поливинилпирролидон–винилацетат (PVP–VA), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMCAS), декстраны с различными молекулярными массами (например, 10000, 40000, 70000, 500000, и т.п.), и т.п. В определенных вариантах осуществления пленкообразующий полимер представляет собой PVP или PVP–VA, в других вариантах осуществления пленкообразующий полимер представляет собой PVP–VA. Пленкообразующий полимер может присутствовать в количествах, достаточных для обеспечения желаемого образования высушенных распылением частиц. Например, в определенных вариантах осуществления, пленкообразующий полимер может присутствовать в количестве, по меньшей мере примерно 5% масс., по меньшей мере примерно 8% масс., по меньшей мере примерно 10% масс., по меньшей мере примерно 15% масс., по меньшей мере примерно 20% масс., по меньшей мере примерно 25% масс., по меньшей мере примерно 30% масс., от примерно 8% масс. до примерно 30% масс. и т.п.

В определенных вариантах осуществления твердые фармацевтические композиции могут включать высокое количество лекарственного средства активного агента, включающего или состоящего по существу из по меньшей мере одного МСТ, такого как каприловый триглицерид, по меньшей мере одного или двух поверхностно–активных веществ, адсорбент и пленкообразующий полимер. Твердые фармацевтические композиции могут дополнительно включать вспомогательное поверхностно–активное вещество, как описано в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере, одно из поверхностно–активных веществ может представлять собой полиоксилгидрогенизированное касторовое масло или полиоксилгидроксистеарат, который присутствует в количестве, по меньшей мере, 2,5% масс. В определенных вариантах осуществления адсорбент представляет собой соединение кремния, такое как пирогенный диоксид кремния, которое может присутствовать в количестве, по меньшей мере, примерно 2% масс. В определенных вариантах осуществления пленкообразующий полимер представляет собой поливинилпирролидон (PVP) или сополимер поливинилпирролидон–винилацетат (PVP–VA), в других вариантах осуществления пленкообразующий полимер представляет собой PVP–VA, который может присутствовать в количестве, по меньшей мере, примерно 8% масс. от общей массы композиции.

Может быть использован любой подходящий способ получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению. В определенных аспектах изобретения, было

обнаружено, что воспроизводимость, размер частиц и морфология, а также выход могут контролироваться путем изменения процесса получения и условий распылительной сушки.

Например, со ссылкой на фиг. 1, на фиг.1 показан пример способа сушки распылением 100 для изготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению. На стадии 102 получают липидную смесь, где МСТ и по меньшей мере два поверхностно-активных вещества добавляют в соответствующий сосуд для получения липидной смеси. Липидную смесь перемешивают и нагревают до соответствующей температуры для растворения компонентов, например, от комнатной температуры до примерно 100°C, более конкретно, примерно 70°C. После этого может быть добавлено любое вспомогательное поверхностно-активное вещество, и липидная смесь может быть смешана при поддержании температуры в течение достаточного времени, чтобы все компоненты растворились, например, в течение, по меньшей мере, 30–120 минут, более конкретно, примерно 90 минут. Затем липидную смесь охлаждают до комнатной температуры после растворения всех компонентов.

На стадии 104 в отдельный сосуд для получения раствора добавляют растворитель, например очищенную воду, и начинают перемешивание. На стадии 106 любой необязательный пленкообразующий полимер добавляют к растворителю в сосуде для получения раствора и перемешивают при встряхивании в течение достаточного времени, чтобы позволить пленкообразующему полимеру раствориться в растворителе, например, в течение, по меньшей мере, 30–120 минут. На стадии 108 адсорбент добавляют в сосуд для получения раствора и перемешивают при встряхивании до полного смачивания адсорбента, например, в течение, по меньшей мере, 15–120 минут. В других вариантах осуществления стадию 106 не осуществляют (т.е. не добавляют необязательный пленкообразующий полимер), стадии 106 и 108 осуществляют одновременно или стадию 108 осуществляют перед стадией 106. В связи с этим было установлено, что технологичность производства может быть улучшена, если любой необязательный пленкообразующий полимер растворяют в растворителе, например, в воде или этаноле, перед смачиванием адсорбента в растворителе. В некоторых случаях было обнаружено, что раствор образует густой гель, который трудно высушить распылением, если какой-либо необязательный пленкообразующий полимер был добавлен после смачивания агента для повышения текучести растворителем.

На стадии 110 липидную смесь со стадии 102 добавляют при встряхивании к смеси в сосуде для раствора со стадии 108. Сосуд с липидной смесью можно промыть растворителем для обеспечения переноса всей липидной смеси в сосуд с раствором. Альтернативно, смесь раствора (адсорбент/пленкообразующий полимер) может быть добавлена в сосуд с липидной смесью. В другом варианте осуществления растворитель, необязательный пленкообразующий полимер, и адсорбент могут быть добавлены непосредственно в сосуд с липидной смесью. Раствор перемешивают до тех пор, пока все компоненты не образуют конечный раствор препарата/эмульсии, например, в течение, по

меньшей мере, 10–120 минут. Конечный раствор препарата/эмульсии со стадии 110 затем сушат распылением на стадии 112.

Для получения желаемой морфологии частиц можно использовать любые подходящие условия распылительной сушки. Например, в лабораторном масштабе можно использовать давление атомизации примерно 10–50 фунтов на квадратный дюйм, скорость подачи примерно 5–40 мл/мин и загрузку твердых частиц примерно 15–25% масс. или выше. Можно использовать температуру на входе от примерно 100°C до примерно 175°C и температуру на выходе от примерно 50°C до примерно 65°C. Непрерывное перемешивание может быть использовано в течение всего периода распылительной сушки для поддержания суспендированного адсорбента. Примерные способы могут быть выполнены с использованием лабораторной распылительной сушилки с пропускной способностью потока сушильного газа 150 кг/час. В соответствии со способами изобретения, выходы могут составлять 75–105%.

В определенных аспектах, изобретение относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с пониженной когнитивной функцией, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по настоящему изобретению в количестве, эффективном для повышения концентрации кетонового тела у указанного субъекта, чтобы таким образом лечить указанное заболевание или расстройство. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по изобретению может быть введена вне контекста кетогенной диеты. Например, в контексте настоящего изобретения углеводы могут потребляться одновременно с фармацевтическими композициями, раскрытыми в настоящем документе.

В соответствии с некоторыми аспектами изобретения, заболевания и расстройства, связанные с пониженной когнитивной функцией, включают возрастное ухудшение памяти (AAMI), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона, атаксию Фридрейха (FRDA), эпилепсию с дефицитом GLUT1, лепречаунизм и синдром Рабсона–Менденхолла, аортокоронарное шунтирование (CABG) деменцию, потерю памяти, вызванную анестезией, болезнь Хантингтона и многие другие.

В другом варианте осуществления пациент имеет или подвержен риску развития связанной с заболеванием пониженной когнитивной функции, вызванной сниженным метаболизмом нейронов, например, пониженной когнитивной функцией, связанной с болезнью Альцгеймера (AD), болезнью Паркинсона, атаксией Фридрейха (FRDA), эпилепсией с дефицитом GLUT1, лепречаунизмом, и синдромом Рабсона–Менденхолла, аортокоронарным шунтированием (CABG) деменцией, потерю памяти, вызванной анестезией, болезнью Хантингтона, и многими другими.

Как используется в настоящем документе, пониженный метаболизм нейронов относится ко всем возможным механизмам, которые могут привести к снижению метаболизма нейронов. Такие механизмы включают, но не ограничиваются ими, митохондриальную дисфункцию, воздействие свободных радикалов, генерацию активных

форм кислорода (ROS), ROS–индуцированный апоптоз нейронов, дефектный транспорт глюкозы или гликолиз, дисбаланс в ионном мембранном потенциале, дисфункцию в потоке кальция и тому подобное.

В соответствии с настоящим изобретением высокие уровни кетонов в крови обеспечивают источник энергии для клеток мозга, у которых нарушен метаболизм глюкозы, что приводит к улучшению показателей когнитивной функции. Как используется в настоящем документе термин «субъект» и «пациент» используется взаимозаменяемо и относится к любому млекопитающему, включая человека, который может извлечь выгоду из лечения заболевания и состояний, связанных или возникающих в результате снижения метаболизма нейронов.

«Эффективное количество» относится к количеству соединения, вещества или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, которое эффективно для достижения конкретного биологического результата. Эффективность лечения вышеупомянутых состояний может быть оценена по улучшенным результатам по меньшей мере одного нейропсихологического теста. Эти нейропсихологические тесты известны в данной области и включают оценку изменения по шкале общего клинического впечатления (CGIC), тест Рея с оценкой запоминания при восприятии на слух (RAVLT), тест на выявление ассоциаций имен и фамилий (FLN), тест набора телефонного номера (TDT), клиническую шкалу самооценки памяти (MAC-S), символично–цифровое кодирование (SDC), отсроченное воспроизведение задачи SDC (DRT), тест на распределение внимания (DAT), сравнение визуальных последовательностей (VSC), одновременное выполнение двух задач DAT (DAT Dual), краткая шкала оценки психического состояния (MMSE) и гериатрическую шкалу депрессии (GDS), среди прочих.

Термин «когнитивная функция» относится к специальной, нормальной или собственной физиологической активности головного мозга, включая, помимо прочего, по меньшей мере одно из следующего: психическая устойчивость, способности запоминать/отзывать, способности решать проблемы, способности рассуждать, мыслительные способности, способности к умозаключениям, способность к обучению, осознание, интуиция, внимание и восприятие. «Усиленная когнитивная функция» или «улучшенная когнитивная функция» относятся к любому улучшению в специальной, нормальной или собственной физиологической активности головного мозга, включая, помимо прочего, по меньшей мере одно из следующих: психическая устойчивость, способности запоминать/отзывать, способности решать проблемы, способности рассуждать, мыслительные способности, способности к умозаключениям, способность к обучению, осознание, интуиция, внимание и восприятие, при оценке любыми подходящими способами, известными в данной области. «Пониженная когнитивная функция» или «нарушение когнитивной функции» относится к любому снижению специальной, нормальной или собственной физиологической активности головного мозга.

В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению

дополнительно включают определение генотипа пациента или конкретных аллелей. В одном варианте осуществления, определяют аллели пациента гена аполипопротеина E. Было обнаружено, что носители, не являющиеся носителями E4, работали лучше, чем носители с аллелем E4, когда повышенные уровни кетонового тела индуцировались с помощью МСТ. Кроме того, те, у кого был аллель E4, имели более высокие уровни кетона натощак, и уровни продолжали расти в течение двухчасового интервала времени. Следовательно, носители E4 могут требовать более высоких уровней кетона или агентов, которые увеличивают способность использовать присутствующие кетоновые тела.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению вводят перорально. Терапевтически эффективные количества терапевтических средств могут представлять собой любое количество или дозу, достаточную для достижения желаемого эффекта, и частично зависят от тяжести и стадии состояния, размера и состояния пациента, а также от других факторов, хорошо известных специалистам в данной области. Дозы могут быть даны в виде одной дозы или в виде нескольких доз, например, разделенных на протяжении нескольких недель, как описано в другом месте настоящего документа.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, в одном варианте осуществления, вводят в дозировке, необходимой для увеличения содержания кетоновых тел в крови до уровня, необходимого для лечения и/или профилактики возникновения любого снижения когнитивных функций, ассоциированного с заболеванием или возрастом, такого как AD, ААМІ и тому подобное. Подходящие дозировки могут быть определены специалистом в данной области.

В одном варианте осуществления пероральное введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению приводит к гиперкетонемии. Гиперкетонемия, в одном варианте осуществления, приводит к тому, что кетоновые тела используются для энергии в мозге даже в присутствии глюкозы. Кроме того, гиперкетонемия приводит к значительному (39%) увеличению мозгового кровотока (Hasselbalch, S.G., et al., Changes in cerebral blood flow and carbohydrate metabolism during acute hyperketonemia, *Am J Physiol*, 1996, 270:E746–51). Сообщалось, что гиперкетонемия снижает когнитивную дисфункцию, связанную с системной гипогликемией у здоровых людей (Veneman, T., et al., Effect of hyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans, *Diabetes*, 1994, 43:1311–7). Обратите внимание, что системная гипогликемия отличается от локальных дефектов метаболизма глюкозы, которые возникают при любом связанном с заболеванием или возрастом снижении когнитивных функций, таком как AD, ААМІ и тому подобное.

Введение может осуществляться по мере необходимости или по желанию, например, один раз в месяц, один раз в неделю, ежедневно или более одного раза в день. Подобным образом введение может осуществляться через день, неделю или месяц, каждый третий день, неделю или месяц, каждый четвертый день, неделю или месяц и т.п. Введение может быть несколько раз в день. При использовании в качестве дополнения к

обычным диетическим потребностям композицию можно вводить непосредственно пациенту или иным образом связывать или смешивать с ежедневным кормом или пищей.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, в одном варианте осуществления предназначены для “длительного” применения, иногда называемого в настоящем документе ‘продолжительными’ периодами. “Длительное” введение, как используется в настоящем документе, обычно относится к периодам, превышающим один месяц. Периоды, превышающие два, три или четыре месяца, составляют один вариант осуществления настоящего изобретения. Также включены варианты осуществления, включающие более продолжительные периоды, которые включают более 5, 6, 7, 8, 9 или 10 месяцев. Периоды, превышающие 11 месяцев или 1 год, также включены. Более длительные сроки использования, продолжающиеся более 1, 2, 3 или более лет, также рассматриваются в настоящем документе. «Регулярная основа», как используется в настоящем описании, относится по меньшей мере к еженедельному дозированию или применению композиций. Включены более частое дозирование или применение, такое как два или три раза в неделю. Также включены режимы, которые включают, по меньшей мере, применение один раз в день. Специалист в данной области поймет, что достигнутый уровень кетоновых тел в крови или определенного кетонового тела может быть ценным показателем частоты дозирования. Любая частота, независимо от того, приведена ли она в качестве примера в настоящем документе, которая дает возможность поддерживать уровень измеряемого соединения в крови в приемлемых диапазонах, может считаться полезной в настоящем документе. Специалист в данной области понимает, что частота дозирования будет зависеть от композиции, которая потребляется или вводится, и некоторые композиции могут требовать более или менее частого введения для поддержания желаемого уровня в крови измеряемого соединения (например, кетоновое тело).

Введение может осуществляться на регулярной основе, например, в составе схемы лечения у пациента. Режим лечения может включать регулярный прием внутрь пациентом фармацевтической композиции по изобретению в количестве, эффективном для улучшения когнитивной функции, памяти и поведения у пациента. Регулярный прием внутрь может быть один раз в день или два, три, четыре или более раз в день, на ежедневной или еженедельной основе. Точно так же регулярное введение может осуществляться через день или неделю, каждый третий день или неделю, каждый четвертый день или неделю, каждый пятый день или неделю или каждый шестой день или неделю, и в таком режиме введение может осуществляться несколько раз в день. Целью регулярного введения является обеспечение пациента оптимальной дозой фармацевтической композиции изобретения, как показано в настоящем документе.

Дозировки композиций по изобретению, такие как, например, композиции, включающие МСТ, могут вводиться в эффективном количестве для увеличения когнитивной способности пациентов, страдающих заболеваниями пониженного метаболизма нейронов, таких как пациенты с любым связанным с заболеванием или

возрастом снижением когнитивных функций, таком как AD, ААМІ и тому подобное.

В одном варианте осуществления композиции по изобретению приводят к повышению концентрации кетонов в организме, и в этом варианте осуществления композиции вводят в количестве, которое эффективно для индуцирования гиперкетонемии. В одном варианте осуществления гиперкетонемия приводит к тому, что кетоновые тела используются для энергии мозга.

В одном варианте осуществления композиция увеличивает циркулирующую концентрацию по меньшей мере одного типа кетонового тела у млекопитающего или пациента. В одном варианте осуществления циркулирующее кетоновое тело представляет собой D-бета-гидроксibuтират. Количество циркулирующего кетонового тела может быть измерено несколько раз после введения, и в одном варианте осуществления измеряется в момент времени, когда прогнозируется близкая пиковая концентрация в крови, но также может быть измерен до или после прогнозируемого пикового уровня концентрации в крови. Измеренные величины в эти непиковые периоды затем необязательно корректируются для отражения прогнозируемого уровня в прогнозируемое пиковое время. В одном варианте осуществления прогнозируемое пиковое время составляет около двух часов. Пиковый уровень циркулирующей крови и время могут варьироваться в зависимости от факторов, известных специалистам в данной области, включая индивидуальные скорости пищеварения, совместный прием или до или после приема пищи, напитков и т.п., как известно специалисту в данной области. В одном варианте осуществления пиковый уровень в крови, достигаемый D-бета-гидроксibuтиратом, составляет от примерно 0,05 миллимолярный (мМ) до примерно 50 мМ. Другим способом определения того, повышаются ли уровни D-бета-гидроксibuтирата в крови примерно с 0,05 до примерно 50 мМ, является измерение экскреции D-бета-гидроксibuтирата с мочой в диапазоне от примерно 5 мг/дл до примерно 160 мг/дл. В других вариантах осуществления пиковый уровень в крови повышается от примерно 0,1 до примерно 50 мМ, от примерно 0,1 до примерно 20 мМ, от примерно 0,1 до примерно 10 мМ, от примерно 0,1 до примерно 5 мМ, более предпочтительно повышается от примерно 0,15 до примерно 2 мМ, от примерно 0,15 до примерно 0,3 мМ и от примерно 0,2 до примерно 5 мМ, хотя изменения обязательно будут происходить в зависимости от композиции и хозяина, например, как обсуждалось выше. В других вариантах осуществления пиковый уровень в крови, достигаемый D-бета-гидроксibuтиратом, будет составлять, по меньшей мере примерно 0,05 мМ, по меньшей мере примерно 0,1 мМ, по меньшей мере примерно 0,15 мМ, по меньшей мере примерно 0,2 мМ, по меньшей мере примерно 0,5 мМ, по меньшей мере примерно 1 мМ, по меньшей мере примерно 1,5 мМ, по меньшей мере примерно 2 мМ, по меньшей мере примерно 2,5 мМ, по меньшей мере примерно 3 мМ, по меньшей мере примерно 4 мМ, по меньшей мере примерно 5 мМ, по меньшей мере примерно 10 мМ, по меньшей мере примерно 15 мМ, по меньшей мере примерно 20 мМ, по меньшей мере примерно 30 мМ, по меньшей мере примерно 40 мМ и по меньшей мере примерно 50 мМ.

Эффективное количество дозировок соединений для композиций по изобретению, то есть соединений, способных повышать концентрации кетонового тела в количестве, эффективном для лечения или профилактики потери когнитивной функции, вызванной сниженным метаболизмом нейронов, будет очевидным для специалистов в данной области. Как обсуждалось в настоящем документе выше, такие эффективные количества могут быть определены в свете раскрытых уровней кетонов в крови. Когда соединение, способное повышать концентрацию кетонового тела, представляет собой МСТ, доза МСТ в одном варианте осуществления находится в диапазоне от примерно 0,05 г/кг/день до примерно 10 г/кг/день МСТ. В других вариантах осуществления доза будет находиться в диапазоне от примерно 0,25 г/кг/день до примерно 5 г/кг/день МСТ. В других вариантах осуществления доза будет находиться в диапазоне от примерно 0,5 г/кг/день до примерно 2 г/кг/день МСТ. В других вариантах осуществления доза будет находиться в диапазоне от примерно 0,1 г/кг/день до примерно 2 г/кг/день. В других вариантах осуществления доза МСТ составляет по меньшей мере примерно 0,05 г/кг/день, по меньшей мере примерно 0,1 г/кг/день, по меньшей мере примерно 0,15 г/кг/день, по меньшей мере примерно 0,2 г/кг/день, по меньшей мере примерно 0,5 г/кг/день, по меньшей мере примерно 1 г/кг/день, по меньшей мере примерно 1,5 г/кг/день, по меньшей мере примерно 2 г/кг/день, по меньшей мере примерно 2,5 г/кг/день, по меньшей мере примерно 3 г/кг/день, по меньшей мере примерно 4 г/кг/день, по меньшей мере примерно 5 г/кг/день, по меньшей мере примерно 10 г/кг/день, по меньшей мере примерно 15 г/кг/день, по меньшей мере примерно 20 г/кг/день, по меньшей мере примерно 30 г/кг/день, по меньшей мере примерно 40 г/кг/день и по меньшей мере примерно 50 г/кг/день.

Подходящие контейнеры единицы дозирования и/или композиции включают, среди прочего, саше или контейнеры с высушенными распылением частицами, таблетки, капсулы, пастилки, троше, леденцы, питательные батончики, питательные напитки, дозированные спреи, кремы и суппозитории, среди прочего. Композиции могут быть объединены с фармацевтически приемлемым эксципиентом, таким как желатин, масло(а), и/или другим фармацевтически активный агентом(ами). Например, композиции могут быть предпочтительно объединены и/или использованы в комбинации с другими терапевтическими или профилактическими средствами, отличными от рассматриваемых соединений. Во многих случаях введение в сочетании с композициями по настоящему изобретению повышает эффективность таких агентов. Например, соединения могут преимущественно использоваться в сочетании с антиоксидантами, соединениями, которые повышают эффективность утилизации глюкозы, и их смесями.

Суточную дозу МСТ также можно измерить в граммах МСТ на кг массы тела (BW) млекопитающего. Суточная доза МСТ может составлять от примерно 0,01 г/кг до примерно 10,0 г/кг BW млекопитающего. Предпочтительно суточная доза МСТ составляет от примерно 0,1 г/кг до примерно 5 г/кг BW млекопитающего. Более предпочтительно, суточная доза МСТ составляет от примерно 0,2 г/кг до примерно 3 г/кг млекопитающего. Еще более предпочтительно, суточная доза МСТ составляет от

примерно 0,5 г/кг до примерно 2 г/кг млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут вводиться совместно с углеводом или быть сформулированы совместно с углеводом. Углевод может включать более одного типа углеводов. Подходящие углеводы известны в данной области и включают простые сахара, такие как глюкоза, фруктоза, сахароза и тому подобное, из традиционных источников, таких как кукурузный сироп, сахарная свекла и тому подобное. При совместном приготовлении количество используемого углевода может включать, по меньшей мере примерно 0,1 г, по меньшей мере примерно 1 г, по меньшей мере примерно 10 г, по меньшей мере примерно 50 г, по меньшей мере примерно 100 г, по меньшей мере примерно 150 г, по меньшей мере примерно 200 г, по меньшей мере примерно 250 г, по меньшей мере примерно 300 г, по меньшей мере примерно 400 г. Количество карнитина может составлять по меньшей мере примерно 1 г, по меньшей мере примерно 50 г, по меньшей мере примерно 100 г. Композиции могут включать от примерно 15% до примерно 40% углеводов в пересчете на сухую массу. Источники таких углеводов включают зерно или злаки, такие как рис, кукуруза, сорго, люцерна, ячмень, соя, канола, овес, пшеница или их смеси. Композиции также необязательно включают другие компоненты, которые включают углеводы, такие как сухая сыворотка и другие молочные продукты или побочные продукты.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1 – Высушенные распылением порошковые композиции

Типичные высушенные распылением порошковые композиции получали, как описано здесь и показано в таблицах 1-1А и 1-1В ниже.

Таблица 1-1А

Иллюстративные композиции							
	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6	F-7
Активный ингредиент							
%МСТ (Первичный C8; Miglyol 808 или NeoVee 895)	50%	50%	50%	60%	50%	50%	50%
поверхностно-активные вещества							
%Kolliphor	2,50%	2,50%	2,50%	3,00%	2,50%	2,50%	2,50%

RH40							
% лецитина	2,50%	2,50%	2,50%	3,00%	2,50%	2,50%	2,50%
вспомогательные поверхностно-активные вещества							
%Imwitor 308	5,00%	5,00%	5,00%	6,00%	5,00%	5,00%	5,00%
%Capmul 808G							
Пленкообразующие полимеры							
%PVP-VA 64	20%	20%	20%	14%	20%	20%	
%декстран 70							20%
адсорбент							
%Cab-o-sil (M-5P)	20% (в этаноле)	20% (в воде)	20%	14%			20%
%Aerosil 300					20%		
%Neusilin UFL2						20%	
%Всего	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Результаты	Высокое содержание пленкообразующего полимера	Высокое содержание пленкообразующего полимера	Повтор F-2 с Miglyol 808; умеренный выход при	Более высокое содержание активного вещества; умеренный выход	Aerosil 300; низкий выход при распылении; первичн	Neusilin UFL2; низкий выход при распылении; первичн	декстран 70; низкий выход при распылении; первичн

	ра и Cab-o-sil, в эмульсии; умеренный выход при распылении (42%) четко определенными частицами	ра и Cab-o-sil, в растворе; хороший выход при распылении (64%) четко определенными частицами	распылении; первичный размер частиц 10–30 мкм; умеренная агломерация	при распылении (49,6%); первичный размер частиц 10–30 мкм; сильная агломерация	ый размер частиц 10–30 мкм; сильная агломерация	ый размер частиц 10–30 мкм; умеренная агломерация	ый размер частиц 10–20 мкм; нет агломерации, хорошо выраженные частицы
--	--	--	--	--	---	---	--

Таблица 1–1В

Иллюстративные композиции						
	F–8	F–9	F–10	F–11	F–12	F–13
Активный ингредиент						
%МСТ (Первичный C8; Miglyol 808 или NeoBee 895)	50%	50%	50%	60%	40%	50%
Поверхностно-активные вещества						
%Kolliphor RH40	2,50%	2,50%	2,50%	3,00%	2,00%	2,50%
% лецитина	2,50%	2,50%	2,50%	3,00%		
%Phospholip					2,00%	2,50%

on 90G						
Вспомогательные поверхности – активные вещества						
%Imwitor 308	5,00%	5,00%	5,00%	6,00%		
%Capmul 808G					4,00%	5,00%
Пленкообразующие полимеры						
%PVP-VA 64	30%	10%	10%	8%	15%	10%
%декстран 70			10%			
Адсорбент						
%Cab-o-sil (M-5P)	10%	30%	20%	20%	37%	30%
%Aerosil 300						
%Neusilin UFL2						
%Всего	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Результаты	Увеличение PVPVA, снижение Cab-o-sil; низкий	Увеличение Cab-o-sil, снижение PVPVA; хороший	Добавляли Dextran 70 для уменьшения начальной вязкости; низкий	Более высокое содержание активного вещества и более	40% API; хорошие выходы при распылении (~90–94%) с	50% API; умеренные выходы с четко определенными частицами

	выход при распылении	выход (63) и хорошее образование частиц	выход	высокое отношение Cab-o-sil : PVPVA; высокий выход (101,5)	четко определенными частицам и	
--	----------------------	---	-------	--	--------------------------------	--

SEM осуществляли на иллюстративных композициях, как показано на фиг. 2. Неравномерные агломерированные частицы наблюдаются для всех спреев с 60% активного вещества; дискретные частицы с некоторым слиянием частиц наблюдаются для спреев с 50% активного вещества и дискретные частицы наблюдаются для всех спреев с 40% активного вещества, независимо от условий обработки.

Сравнительные композиции получали способом, аналогичным описанному в настоящем документе для иллюстративных композиций по изобретению, как описано в таблицах 1–2А и 1–2В ниже.

Таблица 1–2А

Сравнительные композиции						
	C–1 (SD–23)	C–2 (SD–27)	C–3 (SD–19)	C–4 (SD–20)	C–5 (SD–24)	C–6 (SD–28)
Активный ингредиент						
%МСТ (Первичный C8; Miglyol 808 или NeoBee MCT895)	50%	50%	50%	50%	60%	50%
Поверхностно–активные вещества						
%Kolliphor RH40	2,50%	2,50%				2,50%
% лецитина	2,50%	2,50%				2,50%
Вспомогательные						

поверхностно-активные вещества						
%Imwitor 308	5,00%	5,00%				5,00%
Объемообразующий агент						
%Мальтодекстрин	38%	20%	24%			
% аравийская камедь			24%	48%		
% К+ казеинат					38%	
Пленкообразующий полимер						
%PVP-VA 64						40%
адсорбент						
%Cab-o-sil (M-5P)	2%	20%	2%	2%	2%	
%Всего	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Результаты	Масляной выход; плохой спрей	Масляной выход; плохой спрей	Низкий выход и плохой спрей с тяжелым слиянием	Низкий выход и плохой спрей с тяжелым слиянием	Низкий выход и плохой спрей; умеренное слияние с большим размером частиц	Все PVPVA, нет Cab-o-sil ; материал воскообразный и комковатый; Нет дискретных, четко определенных частиц

Таблица 1–2В

Сравнительные композиции					
	C-7 (SD-2)	C-8(SD-4)	C-9 (SD-5)	C-10 (SD-7A)	C-11 (SD-22)
Активный ингредиент					
%МСТ (Первичный C8; Miglyol 808 или NeoBee MCT895)	55%	55%	50%	50%	50%
Поверхностно-активные вещества					
%Kolliphor RH40	10,3%	3,75%	5%	10,3%	
% лецитина		3,75%	5%		5%
Вспомогательные поверхностно-активные вещества					
%Imwitor 308	6,9%	7,5%	10%	6,9%	
% Лаурогликоль 90	2,9%			2,9%	
Объемообразующий агент					
%Мальтодекстрин	25%	30%			21,5%
%арабийская камедь			30%	25%	21,5%
% К+ казеинат адсорбент					
%Cab-o-sil (M-5P)				5%	2%
% Всего	100%	100%	100%	100%	
Результаты	Воскообразное твердое вещество	Воскообразное твердое вещество	Не распыляется; фаза раствора	Воскообразное твердое вещество; плохой	Масляный выход; нет собранного порошка

			разделена	выход	
--	--	--	-----------	-------	--

Как отражено в таблицах выше, когда сравнительные примеры получают с использованием стандартного объемообразующего агента с плохими пленкообразующими свойствами, композиции не дают хороших высушенных распылением композиций. Материал, высушенный распылением, либо дает масло, либо образует воскообразные твердые частицы, и его невозможно эффективно высушить распылением. Даже композиции с использованием адсорбентов и желаемых соотношений поверхностно-активных веществ не обеспечивают композиции, которые могут быть эффективно высушены распылением для образования дискретных частиц.

Пример 2 – Иллюстративное получение высушенных распылением порошковых композиций

Производство высушенной распылением порошковой композиции по изобретению может быть улучшено с указанным порядком добавления компонентов. В частности, было обнаружено, что технологичность производства может быть улучшена, если пленкообразующий полимер растворяют в водном растворителе перед добавлением адсорбента. См. Фиг. 3 для дальнейшего описания порядка добавления компонентов.

Как показано в Таблице 2–1 ниже, было обнаружено, что, если пленкообразующий полимер добавляют после смачивания адсорбента водным растворителем, вязкость смеси увеличивается и становится трудной для последующей распылительной сушки.

Таблица 2–1

Композиция	F-11 60/3/3/6/8/20 Miglyol 808/Kolliphor RH 40/Phospholipon 90G/Capmul 808G/PVP- VA 64/Cabosil M5P		
	Обоснование	PVP-VA добавляли после смачивания Cabosil (без гомогенизации)	Cabosil добавляли после PVP-VA (без гомогенизации)
Атомизатор (2-Fluid)	1650- 64 (Liquid Cap- Air Cap)		
Давление атомизации (фунт/кв. дюйм)	10		
Скорость подачи (мл/мин)	10		
Загрузка твердыми	25		

веществами (% масс.)			
Темп. на входе (градусС)	155		
Темп. на выходе (градС)	65		
Размер партии (г- твердые вещества)	25		
Результаты	Добавление Cabosil сначала вызывает растворение до геля с добавлением PVP-VA; трудно распылить сухой	Улучшенная вязкость без гелеобразования. Нет различий в выходе или морфологии частиц с или без гомогенизации	Улучшенная вязкость без гелеобразования. Нет различий в выходе или морфологии частиц с или без гомогенизации
Выход (%)	~50	55	50

Другие свойства процесса распылительной сушки были исследованы, как показано в таблице 2–2 ниже. В целом было обнаружено, что температура на выходе из распылителя не оказывает существенного влияния на свойства порошка. Однако лучший выход и лучшие свойства порошка наблюдали при более высокой атомизации.

Таблица 2–2

Композиция	F–13		F–12		
	50/2,5/2,5/5/10/30 Miglyol 808/Kolliphor RH 40/Phospholipon 90G/Capmul 808G/PVP- VA 64/Cabosil M5P		40/2/2/4/15/37 Miglyol 808/Kolliphor RH 40/Phospholipon 90G/Capmul 808G/PVP- VA 64/Cabosil M5P		
Обоснование	50% активного ингредиента; высокая атомизация; средняя линия T _{out}	50% активного ингредиента; высокая атомизация; Низкая T _{out}	40% активного ингредиента; высокая атомизация; Низкая T _{out} ; Низкий	40% активного ингредиента; высокая атомизация; средняя линия T _{out} ;	40% активного ингредиента; высокая атомизация; средняя линия T _{out} ;

			расход	Низкий расход	средняя линия расхода
Атомызатор (2-Fluid)	2050-64 (Liquid Cap- Air Cap)				
Давление атомизации (фунт/кв. дюйм)	50				
Скорость подачи (мл/мин)	10	10	5	5	10
Загрузка твердыми веществами (% масс.)	25				
Темп. на входе (градС)	155	135	100	130	140
Темп. на выходе (градС)	65	50	50	65	65
Размер партии (г- твердые вещества)	25	25	25	12,5	12,5
Результаты	Темп. на выходе не влияет на свойства порошка		Лучший выход; лучшие свойства порошка при более высокой атомизации (более быстрое высыхание, более мелкие частицы с меньшей агломерацией)		
Выход (%)	45	50	90	92	94

Пример 3 – Эмульсии высушенных распылением порошковых композиций

Эмульсии иллюстративных высушенных распылением порошковых композиций в соответствии с настоящим изобретением получают и характеризуют по размеру капелек и стабильности рН. Липидные смеси получают путем смешивания компонентов в желаемых

соотношениях. Липидную смесь получают в желаемой концентрации, разбавляют водой в соотношении 1:100 и встряхивают 15 секунд до образования эмульсии молочно-белого цвета.

Образцы фильтруют для удаления любого осадка и получают при 0,1 г каприлового триглицерида/мл в воде. Аликвоты собирали при начальных значениях pH (4,6), pH 3,0, pH 2,0 и pH 1,2. Аликвотные пробы разводили 1:100 в воде для анализа с помощью DLS.

Размер капель всех тестируемых иллюстративных композиций (F-3, F-9, F-10 и F-11) образует аналогичные эмульсии без существенного изменения через 4 часа в условиях окружающей среды (см. Фиг. 4А). Кроме того, как показано на фиг. 4В, 45% API-эмульсий стабильны при pH 1,2, при этом эмульсия имеет средний диаметр капель от около 200 нм до около 300 нм. Через 20 часов размер капель немного уменьшается, но изменение не является значительным (данные не показаны).

Пример 4 – Характеристика распыляемых сухих порошковых композиций и эмульсий

Получали три иллюстративные высушенные распылением композиции по изобретению, и высушенные распылением композиции и полученные эмульсии охарактеризовывали. Высушенные распылением композиции характеризовали термическими характеристиками (DSC), морфологией (SEM), распределением размера частиц (PSD), содержанием воды (KF), насыпная плотность до и после уплотнения (BSV/TSV), активностью и чистотой с помощью HPLC-CAD. Повторная суспендируемость высушенных распылением композиций характеризовалась при 0ч и 4ч визуально, и анализ DLS и восстановление API (каприловый триглицерид) в полученных эмульсиях определяли методом HPLC-CAD. Кроме того, спрей-эмульсию оценивали при помощи метода DLS и световой микроскопии, а отдельные неочищенные эксципиенты оценивали методом HPLC-CAD.

Три композиции получали для оценки влияния содержания активного вещества на выход, а также морфологию и качество частиц. В таблице 4-1 приведены сводные данные о получении опытов с распылительной сушкой. Прогоны проводили в порядке увеличения содержания активного вещества. Все остальные параметры способа, кроме композиции, оставались постоянными между тремя распылениями. Сравнимые выходы получали для 40% и 45% API-композиций, однако наблюдали снижение выхода для 50% API-композиции. Из-за низкого выхода с 50% API-композицией только композиции с 40% и 45% API были дополнительно охарактеризованы.

Таблица 4-1. Сводная таблица производства высушенных распылением композиций

Номер партии	BREC 1678-034	BREC 1678-054	BREC1678-074
Композиция	40/2.4/3/15/37 AC-1204/Kcliphor RH40/Carpmul 808/Phospholipon 90G/PVP- VA65/Cab-o-Sil	45/2.25/4.5/2.25/13/33 AC-1204/Kcliphor RH40/Carpmul 808/Phospholipon 90G/PVP- VA65/Cab-o-Sil	50/2.5/5/2.5/10/30 AC-1204/Kcliphor RH40/Carpmul 808/Phospholipon 90G/PVP- VA65/Cab-o-Sil
	СОСТАВ КОНСТАНТ – 20/1/2/1 AC-1204/Kcliphor RH40/Carpmul 808/Phospholipon 90G		
атомизатор (2-Fluid)	2850-120 (Liquid Cap – Air Cap)		
давление атомизации (фунт/кв. дюйм)	50		
скорость подачи (л/мин)	40		
загрузка твердыми веществами (% масс.)	25		
Темп. на входе [°C]	135		
Темп. на выходе [°C]	65		
Размер партии (г-твердые вещества)	2050	635	330
Выход [%]	36	83	56

Характеристика 40% и 45% API композиций показывает, что обе композиции проявляют сходные характеристики для всех аналитических испытаний, завершённых при Т0/начальном. Качественная оценка обеих композиций с помощью «теста на сжатие» – когда высушенную распылением композицию осторожно сжимают между пальцами в перчатках – показала, что 45% композиция казалась несколько более «восковой» по сравнению с 40% композицией, которая оставалась сухой и твердой. Сокращенное аналитическое тестирование 2-недельной стабильности образцов не показывает значительных изменений по сравнению с исходным для образцов, хранившихся в любых условиях, включая самые жесткие условия 40°C/75%RH (относительная влажность).

DSC термический анализ 40% и 45% API композиций показан на фиг. 5, что указывает на то, что две композиции очень похожи. В таблице 4–2 показаны данные термических состояний для обеих композиций и подтверждено, что они очень близки по температуре для отверждения и для расплава. Энтальпии немного выше для 45% API композиции, по сравнению с 40% API композицией.

Таблица 4–2. Табличные данные DSC 40% и 45% API высушенных распылением композиций.

Композиция	отверждение (интервал охлаждения)			экзотерма 2 (интервал нагревания)			расплавление (интервал нагревания)		
	начальная °C	max, °C	энтальпия, Дж/г	начальная °C	max, °C	энтальпия, Дж/г	начальная °C	max, °C	энтальпия, Дж/г
40% SDI BREC1678-034	-28.4 ± 0.1	-31.7 ± 0.1	24.2 ± 0.5	-23.2 ± 0.1	-18.8 ± 0.2	12.3 ± 0.3	-0.1 ± 0.3	5.1 ± 0.7	42.3 ± 0.3
45% SDI BREC1678-054	-27.9 ± 0.1	-31.2 ± 0	28.8 ± 0.2	-20.6 ± 0.2	-16.8 ± 0.3	13.1 ± 0.3	0.4 ± 0.3	5.5 ± 0.8	47.1 ± 0.7

На фиг. 6А–6В показана исходная морфология с помощью SEM и указывают в основном на дискретные сферические частицы, с небольшим мягким комкованием как для 40% (панель А), так и для 45% (панель В) API композиций. Сокращенное аналитическое тестирование 2-недельной стабильности образцов не показывает значительных изменений по сравнению с исходным для образцов, хранившихся в любых условиях, включая 40°C/75%RH (данные не показаны).

На фиг. 7 показано, что распределение частиц по размерам очень схоже как для 40%, так и для 45% API композиций, и что частицы очень малы и находятся в диапазоне примерно от 1 до 30 мкм. В таблице 4–3 показаны размер частиц, в частности, D50 составляет приблизительно 8 мкм, и диапазон составляет 1,76–1,77 мкм.

Таблица 4–3. Данные распределения частиц по размерам частиц высушенных

распылением композиций с 40% и 45% API с помощью метода лазерной дифракции Malvern

test ref.: BREC-1678-084			средние				
Название образца	Партия	D(v 0,1) мкм	D(v 0,5) мкм	D(v 0,9) мкм	D[3,2] мкм	D[4,3] мкм	Диапазо н
40% ΦС-1204	BREC-1678-034	3	8	16	4	9	1,759
45% ΦС-1204	BREC-1678-054	2	7	15	3	8	1,775

Анализ BSV/TSV (насыпная плотность до и после уплотнения) обеих композиций показана в таблице 4-4. Более низкий индекс Карра для 45% API указывает на то, что он может показывать слегка улучшенный поток по сравнению с 40% API.

Таблица 4-4. Насыпная плотность до и после уплотнения 40% (BREC-1678-034) и 45% (BREC-1678-054) API высушенных распылением композиций

Партия #		насыпная плотность до уплотнения (г/мл)	насыпная плотность после уплотнения (г/мл)	удельный объем до уплотнения (мл/г)	удельный объем после уплотнения (мл/г)	индекс Карра (%)	отношение Хауснера
BREC-1678-034	Min-Max	0.322-0.325	0.484-0.5	3.07-3.1	2-2.06	32.8-35.6	1.489-1.553
	среднее	0.32	0.49	3.1	2.0	34	1.52
BREC-1678-054	Min-Max	0.284-0.29	0.341-0.342	3.44-3.52	2.92-2.93	14.8-16.9	1.174-1.204
	среднее	0.29	0.34	3.5	2.9	16	1.19

Содержание воды показано в таблице 4-5 и указывает на то, что обе композиции очень похожи и имеют очень низкое содержание воды.

Таблица 4-5. Содержание воды по KF-Oven 40% и 45% API высушенных распылением композиций.

Образец	Партия	Содержание воды (%)	Стандартное отклонение (n=3)
40% API	BREC1678-034	0,47	0,01
45% API	BREC1678-054	0,58	0,01

Количественный анализ и чистоту 40% и 45% API высушенных распылением композиций, обобщают и сравнивают с контрольными образцами масла Miglyol 808. В таблице 4-6 показано, что активность каприлового триглицерида составляет приблизительно 96-99% и аналогична для контрольных композиций (контроль масла, AC-1204) и обеих иллюстративных композиций. Исходные примеси C6:C8:C8 одинаковы для всех композиций, в среднем приблизительно 0,17%, хотя уровень был значительно ниже для масла. Примесь C10:C8:C8 составляет приблизительно 2,15% для всех композиций и приблизительно 0,9% для масла. Общее количество примесей составляет приблизительно 4% для композиций и 1,3% для масла. Типичное наложение хроматограммы показано на фиг. 8.

Таблица 4–6. Количественный анализ и чистота 40% и 45% API высушенных распылением композиций

RRT	Пик ID	Miglyol 808, %	AC-1204 (API), %	40% SDI, %	45% SDI, %
0.24		ND	0.09%	ND	0.06%
0.28		ND	0.08%	ND	ND
0.31*		0.13%	0.21%	0.15%	0.16%
0.34*		0.08%	0.13%	0.07%	0.08%
0.81	C6:C8:C8	<LOQ	0.21%	0.16%	0.16%
0.91		<LOQ	0.12%	0.07%	0.08%
1.00	Каприловый триглицерид	98.71%	95.32%	96.04%	95.98%
1.10		0.12%	0.29%	0.26%	0.25%
1.19	C10:C8:C8	0.90%	2.29%	2.14%	2.15%
1.30		<LOQ	0.08%	ND	<LOQ
1.32		0.06%	0.09%	0.05%	0.05%
1.35		ND	0.97%	0.90%	0.91%
1.48		ND	0.22%	0.18%	0.18%
1.61		ND	ND	<LOQ	ND
---	Всего примесей	1.29%	4.68%	3.96%	4.02%
---	Анализ (%LC)	---	---	100.8% ± 0.1%	101.1% ± 1%

LOQ>0.05%

*RRT 0.31 & 0.34 были скорректированы с учетом внесения Capmul 808G

Кривые pH титрования расщепления для обеих композиций, а также для контрольных образцов F-11 и масла Miglyol 808 показаны на фиг. 9. Все высушенные распылением композиции имеют немедленное и полное расщепление, в то время как масло Miglyol 808 имеет сигмоидальную кривую титрования и медленнее достигает конечной точки.

Размер капель эмульсии обеих композиций в начале и через 24 часа в условиях окружающей среды показан на фиг. 10. Обе композиции имеют одинаковый размер капель и ни один из них существенно не меняет размер через 24 часа, как показано в таблице 4–7.

Таблица 4–7. Распределение капель по размерам эмульсии, сформированной из 40% и 45% API высушенных распылением композиций, при 0,1 гА/мл

Образец	Партия	Z-среднее (нм)	PdI
40% SDi при 0,1 гА/мл в воде (начальное)	BREC1678– 034	192	0,05
40% SDi при 0,1 гА/мл в воде (24 часа)	BREC1678– 034	188	0,07
45% SDi при 0,1 гА/мл в воде (начальное)	BREC1678– 054	196	0,07
45% SDi при 0,1 гА/мл в воде (24 часа)	BREC1678– 054	182	0,04

Восстановление API (каприловый триглицерид) из эмульсии измеряли путем

анализа эмульсии. Восстановление из обеих композиций является сходным и составляет приблизительно 76–79% от теоретического, как показано в Таблице 4–8.

Таблица 4–8. Восстановление API из эмульсии для 40% и 45% API высушенных распылением композиций

Образец	Партия	Восстановление каприлового триглицерида (% Теоретический)	Диапазон (n=2)
40% API	BREC1678–034	79,5	6,6
45% API	BREC1678–054	76,3	

Пример 5: Стабильность высушенных распылением композиций и эмульсий

Приблизительно 4 г высушенного распылением порошка композиции, полученного в соответствии с примером 4, взвешивали в полиэтиленовых пакетах и помещали в термосваренные саше из фольги без влагопоглотителя. Образцы загружали в соответствующую камеру для исследования стабильности, и временные точки и условия показаны в таблице 5–1. Аналитическое тестирование включает внешний вид, морфологию SEM, Malvern PSD, содержание воды, термический анализ DSC, количественный анализ и чистоту, а также ресуспендируемость эмульсии с помощью DLS.

Таблица 5–1. Протокол стабильности для 40% и 45% API высушенных распылением композиций

Образец и партия	Временная точка	Условие
40% API, партия BREC1678–034 45% API, партия BREC1678–054	начальная – T0	N/A
40% API, партия BREC1678–034 45% API, партия BREC1678–054	2 недели	5°C 25°C/60% RH 40°C/75% RH
40% API, партия BREC1678–034 45% API, партия BREC1678–054	1 месяц	5°C 25°C/60% RH 40°C/75% RH

Результаты теста через 2 недели

Аналитическое тестирование 2–недельной стабильности образцов не показывает никакого существенного изменения от исходного для образцов, хранившихся в любых условиях, включая 40°C/75%RH. Морфология частиц композиции 40% и 45% API композиций показана на фиг. 11A–11D, панель A, показывающая начальный момент времени, панель B, показывающая 5°C; панель C показывает 25°C/60% RH; и панель D, показывающая 40°C/75% RH. Морфология существенно не изменилась для 40% и 45% API композиций через 2 недели и при любых условиях.

Распределение частиц по размеру очень похоже на исходное для 40% (панель A) и

45% (панель В) API композиций через 2 недели и при любых условиях (таблица данных, представленная на панели С), как показано на фиг. 12А–12С.

Через две недели начальный размер капель образовавшейся эмульсии больше, чем наблюдается для исходных порошков. Через 24 часа размер капель эмульсии уменьшился до того же диапазона, что и исходный. Эффект был более выраженным для композиции с API 40% и величины тенденций сдвига при повышении стабильности. В таблице 5–2 обобщены размер капель эмульсии и стабильность до 24 часов для композиции API 40%, и в таблице 5–3 обобщены размер капель эмульсии и стабильность до 24 часов для композиции API 45%.

Таблица 5–2. Данные по размеру капель эмульсии для 40% API высушенных распылением композиций, хранящихся в течение 2 недель на исходные формы стабильности

Условие	Временная точка	Z–среднее (нм)	PdI
5°C	T=0 (начальная)	192	0,05
	2 недели (начальная)	228	0,17
	T=0 (24 часа)	188	0,07
	2 недели (24 часа)	185	0,04
25°C/60% RH	T=0 (начальная)	192	0,05
	2 недели (начальная)	272	0,23
	T=0 (24 часа)	188	0,07
	2 недели (24 часа)	194	0,05
40°C/75% RH	T=0 (начальная)	192	0,05
	2 недели (начальная)	284	0,20
	T=0 (24 часа)	188	0,07
	2 недели (24 часа)	195	0,08
40% SDI при 0,1 гА/мл в воде			

Таблица 5–3. Данные по размеру капель эмульсии для 45% API высушенных распылением композиций, хранящихся в течение 2 недель относительно исходных форм стабильности

Условие	Временная точка	Z–среднее (нм)	PdI
5°C	T=0 (начальная)	196	0,07
	2 недели (начальная)	223	0,12
	T=0 (24 часа)	182	0,04
	2 недели (24 часа)	189	0,03

25°C/60% RH	T=0 (начальная)	196	0,07
	2 недели (начальная)	233	0,15
	T=0 (24 часа)	182	0,04
	2 недели (24 часа)	194	0,04
40°C/75% RH	T=0 (начальная)	196	0,07
	2 недели (начальная)	229	0,13
	T=0 (24 часа)	182	0,04
	2 недели (24 часа)	192	0,05
45% SDI при 0,1 гА/мл в воде			

Содержание воды суммировано в таблице 5–4 и является очень низким для всех образцов композиции и всех условий при 2 неделях. Содержание воды для образцов 40% API при всех условиях через 2 недели немного выше исходного, но все еще очень сухие. Содержание воды в образцах 45% API при 5°C и 25°C/60%RH через 2 недель аналогично исходному, 45% API, хранящемся при 40°C/75%RH в течение 2 недель, немного выше исходного.

Таблица 5–4. Содержание воды в образцах в отношении стабильности по сравнению с исходными значениями

Образец	Условие	% Воды
40% AC–1204 SDI Партия: BREC1678–034	Начальное	0,47±0,01
	2 недели при 5°C	0,70±0,01
	2 недели при 25°C/60%RH	0,71±0,01
	2 недели при 40°C/75%RH	0,69±0,00
45% AC–1204 SDI Партия: BREC1678–054	Начальное	0,58±0,01
	2 недели при 5°C	0,63±0,01
	2 недели при 25°C/60%RH	0,63±0,01
	2 недели при 40°C/75%RH	0,72±0,02

DSC данные термических явлений демонстрируют, что обе 40% и 45% API композиции при всех условиях в течение 2 недель очень похожи (данные не показаны). Температура отверждения при охлаждении составляет приблизительно –31°C для обеих композиций при любых условиях, но энтальпия немного выше для композиции с 45% API по сравнению с композицией с 40% API. Экзотерма 2 и температура расплава при нагревании очень похожи для всех образцов, и еще, энтальпии немного больше для 45% API композиции по сравнению с 40% API композицией.

Анализ и чистота, измеренные для 40% API композиции, хранящейся 2 недели, обобщены и сравниваются с исходными в таблице 5–5, а для 45% API композиции, хранящейся 2 недели, обобщены и сравниваются с исходными в таблице 5–6. Анализ для обеих композиций, хранящихся 2 недели и при всех условиях, аналогичен исходному и

находится в диапазоне от 100%LC до 106%LC. Никаких существенных различий в общем количестве примесей не наблюдалось ни для 40%, ни для 45% API-композиций в любых условиях по сравнению с исходными, хотя наблюдалось небольшое увеличение, которое имеет тенденцию с увеличением условий хранения/температуры. Общее количество примесей для 40% API композиции в течение 2 недель составляет приблизительно 4,4% и слегка увеличивается в зависимости от состояния/температуры. Общее количество примесей для 45% API композиции в течение 2 недель составляет приблизительно 4,5%, а имеет тенденцию слегка увеличиваться в зависимости от состояния/температуры.

Таблица 5–5. Анализ и чистота для 40% API высушенных распылением композиций, хранящихся 2 недели

RRT	Пик ID	40% SDI, начальное	40% SDI, 5C	40% SDI, 25C/60%RH	40% SDI, 40C/75%RH
0.24		ND	ND	ND	ND
0.31*		0.15%	0.19%	0.20%	0.20%
0.34*		0.07%	0.11%	0.12%	0.11%
0.81	C6:C8:C8	0.16%	0.20%	0.20%	0.20%
0.91		0.07%	0.12%	0.12%	0.12%
1.00	Каприловый триглицерид	96.04%	95.57%	95.51%	95.37%
1.10		0.26%	0.29%	0.29%	0.31%
1.19	C10:C8:C8	2.14%	2.21%	2.30%	2.29%
1.30		ND	0.07%	0.07%	0.07%
1.32		0.05%	0.09%	0.08%	0.09%
1.35		0.90%	0.97%	1.02%	1.03%
1.48		0.18%	0.23%	0.23%	0.24%
1.61		<LOQ	ND	ND	ND
---	Всего примесей	3.96%	4.43%	4.49%	4.63%
---	Анализ	100.8% ± 0.1%	103.8% ± 1.8%	105.7% ± 0.1%	101.2% ± 5.3%

ND = не обнаружено, LOQ>0.05%, LOD>0.02%

*RRT 0.31 & 0.34 были скорректированы с учетом внесения Carptul 808G

Таблица 5–6. Анализ и чистота для 45% API высушенных распылением композиций, хранящихся 2 недели

RRT	Пик ID	45% SDI, начальное	45% SDI, 5C	45% SDI, 25C/60%RH	45% SDI, 40C/75%RH
0.24		0.06%	ND	ND	ND
0.31*		0.16%	0.20%	0.20%	0.22%
0.34*		0.08%	0.11%	0.11%	0.12%
0.81	C6:C8:C8	0.16%	0.20%	0.21%	0.21%
0.91		0.08%	0.11%	0.12%	0.12%
1.00	Каприловый триглицерид	95.98%	95.48%	95.36%	95.29%
1.10		0.25%	0.30%	0.30%	0.30%
1.19	C10:C8:C8	2.15%	2.28%	2.30%	2.32%
1.30		<LOQ	0.08%	0.07%	0.07%
1.32		0.05%	ND	0.08%	0.08%
1.35		0.91%	1.00%	1.01%	1.03%
1.48		0.18%	0.24%	0.23%	0.24%
1.61		ND	ND	ND	ND
---	Всего примесей	4.02%	4.52%	4.64%	4.71%
---	Анализ	101.1% ± 1%	102.1% ± 2.9%	102.4% ± 1.2%	105.5% ± 1.1%

ND = не обнаружено, LOQ>0.05%, LOD>0.02%

*RRT 0.31 & 0.34 были скорректированы с учетом внесения Carptul 808G

Результаты теста через 1 месяц

Морфология частиц порошка, высушенного распылением, 40% и 45% API композиций показана на фиг. 13A–13D, панель A, показывающая начальный момент

времени, панель В, показывающая 5°C; панель С показывает 25°C/60% RH; и панель D, показывающая 40°C/75% RH. Морфология существенно не изменилась для 40% и 45% API композиций через 1 месяц при любых условиях. Внешний вид композиции порошков после хранения в течение 1 месяца по стабильности не изменяется для исходных наблюдений. Порошки представляют собой свободно текучий порошок от белого до не совсем белого цвета с небольшим количеством или без комков (данные не показаны).

Распределение частиц по размеру очень похоже на исходное для 40% (панель А) и 45% (панель В) API композиций через 1 месяц и при любых условиях (таблица данных, представленная на панели С), как показано на фиг. 14А–14С.

Наблюдается воспроизводимое увеличение размера капель для эмульсий T=0, образованных из состаренных композиций. Через 24 часа после образования эмульсии размер капель уменьшился до значений, очень похожих на начальные композиции. Равновесный размер капель составляет приблизительно 190 нм для всех образцов. Как показано в таблице 5–7 и на фиг. 15А–15D, не наблюдается значительной разницы в размере капель эмульсии в зависимости от стабильности условий хранения или искусственного старения для 24-часовых эмульсий. На фиг. 15А–15D показано распределение размера капель для эмульсий, образованных из высушенных распылением композиций с 40% (панель А, начальная; панель В, через 4–24 часа) и 45% (панель С, начальная; панель D, через 4–24 часа) API. Второй набор измерений капель был выполнен через 4 часа, а не через 24 часа.

Таблица 5–7. Размер капель эмульсии образцов композиции на стабильность через 1 месяц по сравнению с начальными и 2-недельными временными точками

40% SDI lot: BREC1678-034			
Условие	Временная точка	Z-среднее (нм)	Pdl
начальное	начальная (t=0, t=24 ч)	192, 188	0.055, 0.069
5°C	2 недели (t=0, t=24 ч)	228, 185	0.172, 0.039
	1месяц (t=0, t=4 ч)	237, 182	0.177, 0.034
25°C/60%RH	2 недели (t=0, t=24 ч)	272, 194	0.233, 0.046
	1месяц (t=0, t=4 ч)	239, 193	0.153, 0.049
40°C/75%RH	2 недели (t=0, t=24 ч)	284, 195	0.198, 0.083
	1месяц (t=0, t=4 ч)	229, 205	0.116, 0.056
45% SDI lot: BREC1678-054			
Условие	Временная точка	Z-среднее (нм)	Pdl
начальное	начальная (t=0, t=24 ч)	196, 182	0.070, 0.035
5°C	2 недели (t=0, t=24 ч)	223, 189	0.119, 0.032
	1месяц (t=0, t=4 ч)	206, 182	0.068, 0.053
25°C/60%RH	2 недели (t=0, t=24 ч)	223, 194	0.151, 0.042
	1месяц (t=0, t=4 ч)	225, 191	0.096, 0.054
40°C/75%RH	2 недели (t=0, t=24 ч)	229, 192	0.130, 0.048
	1месяц (t=0, t=4 ч)	221, 205	0.111, 0.054

Содержание воды суммировано в таблице 5–8 и является очень низким для всех образцов композиции и всех условий через 1 месяц. Содержание воды для образцов 40%

API композиции при всех условиях через 1 месяц немного выше исходного, но все еще относительно сухие. Содержание воды немного увеличилось ($<0,1\%$ воды) по сравнению с данными через 2 недели, показанными в таблице 5–4.

Таблица 5–8. Содержание воды SDi образцов в отношении стабильности в течение 1 месяца по сравнению с исходными значениями

Образец	Условие	% воды
40% AC–1204 SDI Партия: BREC1678–034	Начальное	0,47±0,01
	1 мес. при 5°C	0,77±0,02
	1 мес. при 25°C/60%RH	0,76±0,00
	1 мес. при 40°C/75%RH	0,74±0,00
45% AC–1204 SDI Партия: BREC1678–054	Начальное	0,58±0,01
	1 мес. при 5°C	0,68±0,01
	1 мес. при 25°C/60%RH	0,68±0,01
	1 мес. при 40°C/75%RH	0,64±0,01

DSC данные термических явлений показывают для всех условий, что 40% и 45% API композиции после хранения в течение 1 месяца являются аналогичными (данные не показаны). Температура отверждения при охлаждении составляет приблизительно -31°C для обеих композиций при любых условиях, но энтальпия немного выше для композиции с 45% API по сравнению с композицией с 40% API. Экзотерма 2 и температура расплава при нагревании очень похожи для всех образцов, и еще, энтальпии немного больше для 45% API композиции по сравнению с 40% API композицией. Нет существенных различий в данных за 2 недели.

Анализ и чистота, измеренные для 40% API композиции, хранящейся 1 месяц, обобщены и сравниваются с исходными в таблице 5–9, а для 45% API композиции, хранящейся 1 месяц, обобщены и сравниваются с исходными в таблице 5–10. Анализ для обеих композиций, хранившихся 1 месяц и при всех условиях, близок к теоретическому с самым высоким значением анализа при 105,7% LC и самым низким при 99,1% LC. По-видимому, с течением времени примеси имеют тенденцию к более высоким уровням стабильности, однако контрольный образец 5°C имеет тенденцию примерно к той же величине, что позволяет предположить, что различия могут быть связаны с различиями в реакции способа чистоты.

Таблица 5–9. Анализ и чистота для 40% API композиции, хранящейся 1 месяц

RRT	Пик ID	40% SDi, начальн	40% SDi, 5C, 2 нед.	40% SDi, 5C, 1мес.	40% SDi, 25C/60%RH, 2 нед.	40% SDi, 25C/60%RH, 1мес.	40% SDi, 40C/75%RH, 2 нед.	40% SDi, 40C/75%RH, 1мес.
0.21		ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.10%
0.31*		0.15%	0.19%	0.26%	0.20%	0.27%	0.20%	0.28%
0.34*		0.07%	0.11%	0.14%	0.12%	0.14%	0.11%	0.16%
0.81	C6:C8:C8	0.16%	0.20%	0.20%	0.20%	0.21%	0.20%	0.22%
0.91		0.07%	0.12%	0.11%	0.12%	0.11%	0.12%	0.11%
1.00	каприловый триглицерид	96.04%	95.57%	95.35%	95.51%	95.31%	95.37%	95.09%
1.04		ND	ND	ND	ND	0.08%	ND	ND
1.05		ND	ND	ND	ND	0.07%	ND	0.06%
1.10		0.26%	0.29%	0.27%	0.29%	0.29%	0.31%	0.30%
1.19	C10:C8:C8	2.14%	2.21%	2.28%	2.30%	2.32%	2.29%	2.34%
1.29		ND	ND	0.06%	ND	0.06%	ND	0.06%
1.30		ND	0.07%	0.07%	0.07%	0.08%	0.07%	0.08%
1.32		0.05%	0.09%	ND	0.08%	ND	0.09%	ND
1.35		0.90%	0.97%	0.97%	1.02%	0.98%	1.03%	1.00%
1.42		ND	ND	0.09%	ND	0.07%	ND	0.08%
1.48		0.18%	0.23%	0.20%	0.23%	0.19%	0.24%	0.18%
1.61		<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
---	Всего примесей	3.96%	4.43%	4.65%	4.49%	4.79%	4.63%	4.91%
---	Анализ	100.8% ± 0.1%	103.8% ± 1.8%	101.1% ± 1.0%	105.7% ± 0.1%	101.8% ± 1.6%	101.2% ± 5.3%	100.6% ± 0.6%

ND = не обнаружено, LOQ>0.05%

*RRT 0.31 & 0.34 были скорректированы с учетом внесения Сартыл 808G

Таблица 5–10. Анализ и чистота для 45% API композиции, хранящейся 1 месяц

RRT	Пик ID	45% SDi, начальн	45% SDi, 5C, 2 нед.	45% SDi, 5C, 1мес.	45% SDi, 25C/60%RH, 2 нед.	45% SDi, 25C/60%RH, 1мес.	45% SDi, 40C/75%RH, 2 нед.	45% SDi, 40C/75%RH, 1мес.
0.24		0.06%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.31*		0.16%	0.20%	0.27%	0.20%	0.31%	0.22%	0.34%
0.34*		0.08%	0.11%	0.15%	0.11%	0.17%	0.12%	0.19%
0.81	C6:C8:C8	0.16%	0.20%	0.21%	0.21%	0.21%	0.21%	0.21%
0.91		0.08%	0.11%	0.10%	0.12%	0.11%	0.12%	0.11%
1.00	каприловый триглицерид	95.98%	95.48%	95.34%	95.36%	95.15%	95.29%	95.07%
1.08		ND	ND	ND	ND	0.17%	ND	0.07%
1.10		0.25%	0.30%	0.28%	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%
1.19	C10:C8:C8	2.15%	2.28%	2.27%	2.30%	2.33%	2.32%	2.33%
1.29		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1.30		<LOQ	0.08%	0.06%	0.07%	0.06%	0.07%	0.06%
1.32		0.05%	ND	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%
1.35		0.91%	1.00%	0.98%	1.01%	1.00%	1.03%	1.00%
1.42		ND	ND	0.07%	ND	0.08%	ND	0.08%
1.48		0.18%	0.24%	0.18%	0.23%	0.18%	0.24%	0.20%
1.61		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
---	Всего примесей	4.02%	4.52%	4.66%	4.64%	4.85%	4.71%	4.93%
---	Анализ	101.1% ± 1%	102.1% ± 2.9%	100.8% ± 2.0%	102.4% ± 1.2%	100.5% ± 1.2%	105.5% ± 1.1%	99.1% ± 2.3%

ND = не обнаружено, LOQ>0.05%

*RRT 0.31 & 0.34 были скорректированы с учетом внесения Сартыл 808G

Все публикации и патентные заявки, процитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

Хотя изобретение было описано со ссылкой на примерные варианты осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что могут быть сделаны различные изменения и эквиваленты могут быть заменены их элементами, не выходя за пределы объема изобретения. Кроме того, многие модификации могут быть сделаны для адаптации конкретной ситуации или материала к идее, не выходя за рамки его основного объема. Поэтому, предполагается, что изобретение не ограничивается конкретным вариантом осуществления, раскрытым в качестве наилучшего способа, предусмотренного для осуществления настоящего изобретения, но что изобретение будет включать все варианты осуществления, попадающие в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая: активный агент, содержащий по меньшей мере 35% каприлового триглицерида; по меньшей мере одно поверхностно–активное вещество; адсорбент; и пленкообразующий полимер.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция представляет собой самоэмульгирующуюся, высушенную распылением композицию.

3. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая высушенные распылением частицы, имеющие средний диаметр от примерно 5 мкм до примерно 50 мкм.

4. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где высушенная распылением фармацевтическая композиция образует эмульсию в водной среде применения, которая является стабильной в течение, по меньшей мере, приблизительно 4 часов в условиях окружающей среды.

5. Твердая фармацевтическая композиция по п. 4, где эмульсия образует капли, имеющие средний размер капель от примерно 200 нм до 300 нм.

6. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где каприловый триглицерид присутствует в количестве от примерно 40% до примерно 65% масс. от общей массы композиции.

7. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере одно поверхностно–активное вещество выбрано из группы, состоящей из полиоксилгидрогенизированного касторового масла, полиоксилстеарата, полиоксилгидроксистеарата, лецитина, фосфатидилхолина и их комбинаций.

8. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция содержит по меньшей мере два поверхностно–активных вещества.

9. Твердая фармацевтическая композиция по п. 8, где по меньшей мере одно из по меньшей мере двух поверхностно–активных веществ включает полиоксилгидрогенизированное касторовое масло.

10. Твердая фармацевтическая композиция по п. 9, где полиоксилгидрогенизированное касторовое масло присутствует в количестве по меньшей мере 2,5% масс. от общей массы композиции.

11. Твердая фармацевтическая композиция по п. 8, где отношение по меньшей мере двух поверхностно–активных веществ составляет примерно 1:1 по массе, относительно друг друга.

12. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включает вспомогательное поверхностно–активное вещество.

13. Твердая фармацевтическая композиция по п. 12, где вспомогательное поверхностно–активное вещество выбрано из глицерилкаприлата, глицерилмонокаприлата, лаурогликоля и их комбинаций.

14. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где адсорбент представляет собой пирогенный диоксид кремния.

15. Твердая фармацевтическая композиция по п.14, где пирогенный диоксид кремния присутствует в количестве, по меньшей мере, примерно 2% масс. от общей композиции.

16. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где пленкообразующий полимер представляет собой поливинилпирролидон (PVP) или сополимер поливинилпирролидон–винилацетат (PVP–VA).

17. Твердая фармацевтическая композиция по п. 16, где пленкообразующий полимер присутствует в количестве по меньшей мере примерно 8% масс. от общей композиции.

18. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с пониженной когнитивной функцией, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по п. 1 в количестве, эффективном для повышения концентрации кетонового тела у указанного субъекта, чтобы таким образом лечить указанное заболевание или расстройство.

19. Способ по п.18, где заболевание или расстройство, связанное с пониженной когнитивной функцией, выбрано из болезни Альцгеймера и возрастного ухудшения памяти.

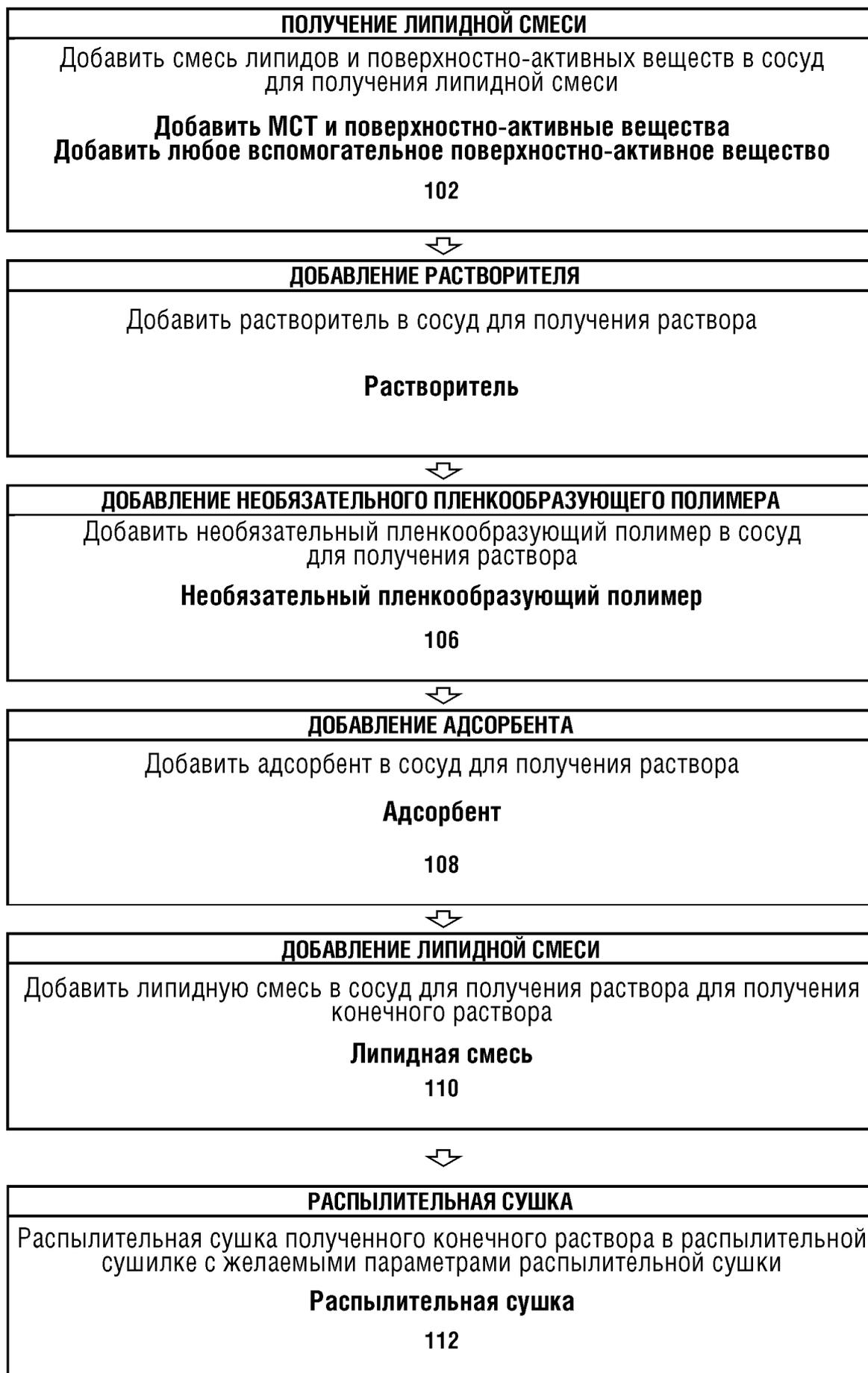
20. Способ по п.18 или 19, дополнительно включающий определение отсутствия у пациента генотипа ApoE4.

21. Способ по любому из п.п.18–20, где композицию вводят в дозе от примерно 0,05 г/кг/день до примерно 10 г/кг/день.

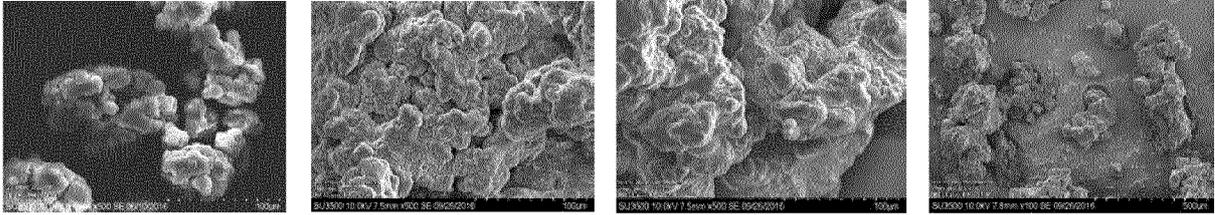
22. Способ получения твердой фармацевтической композиции по п. 1, где пленкообразующий полимер добавляют к раствору для формирования высушенной распылением фармацевтической композиции перед адсорбентом.

ФИГ.1А

100

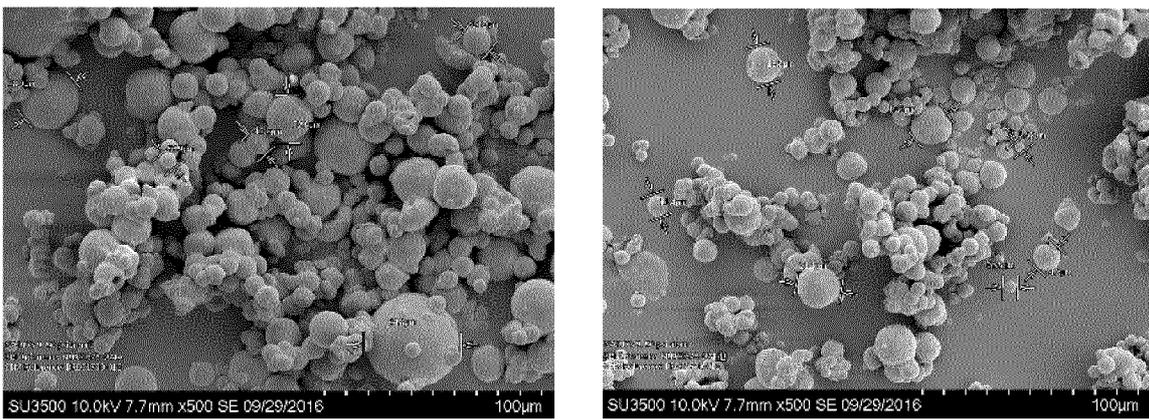


ФИГ.2А



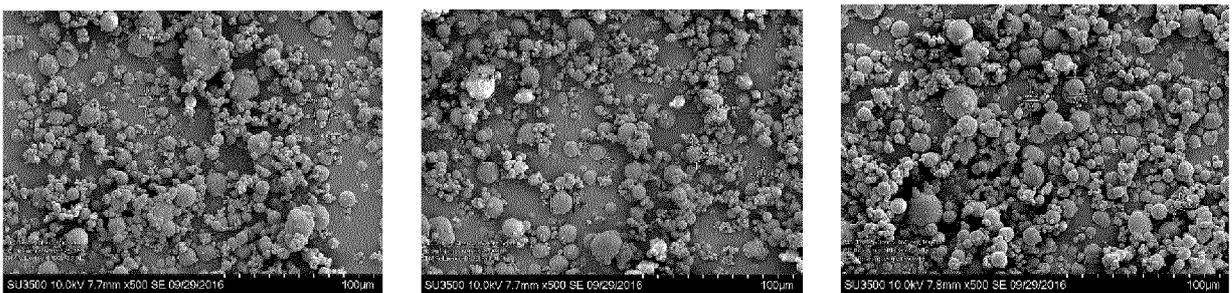
(60% API)

ФИГ.2В



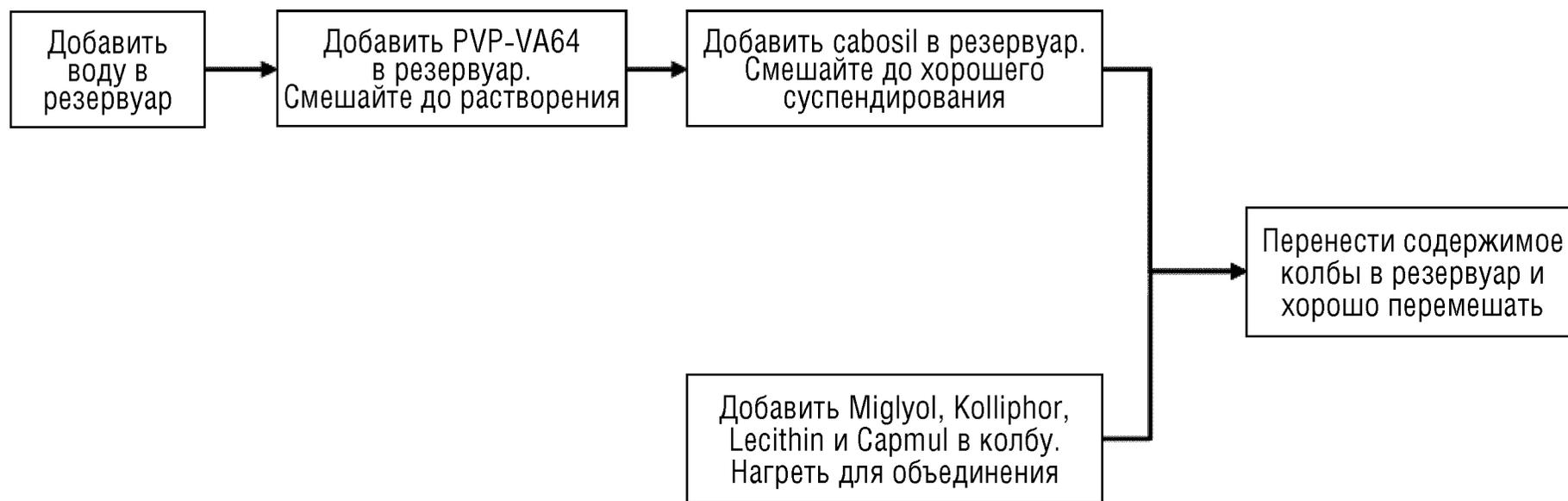
(50% API)

ФИГ.2С

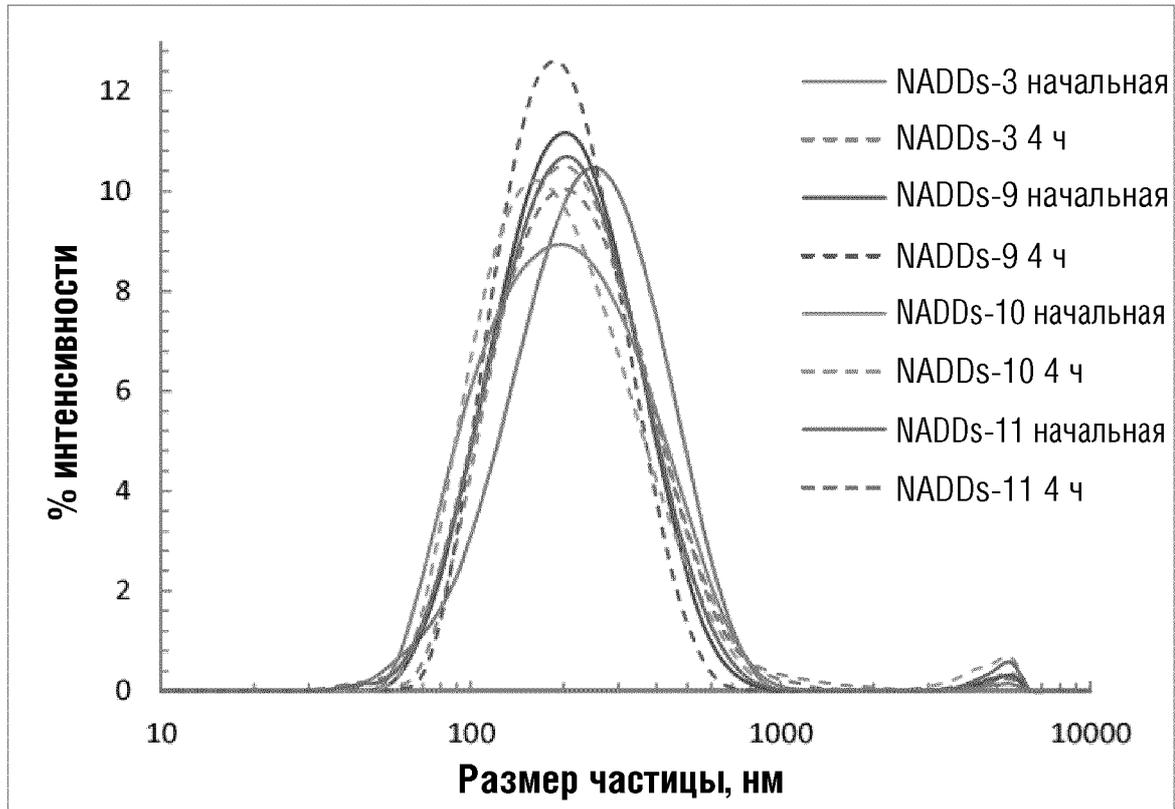


(40% API)

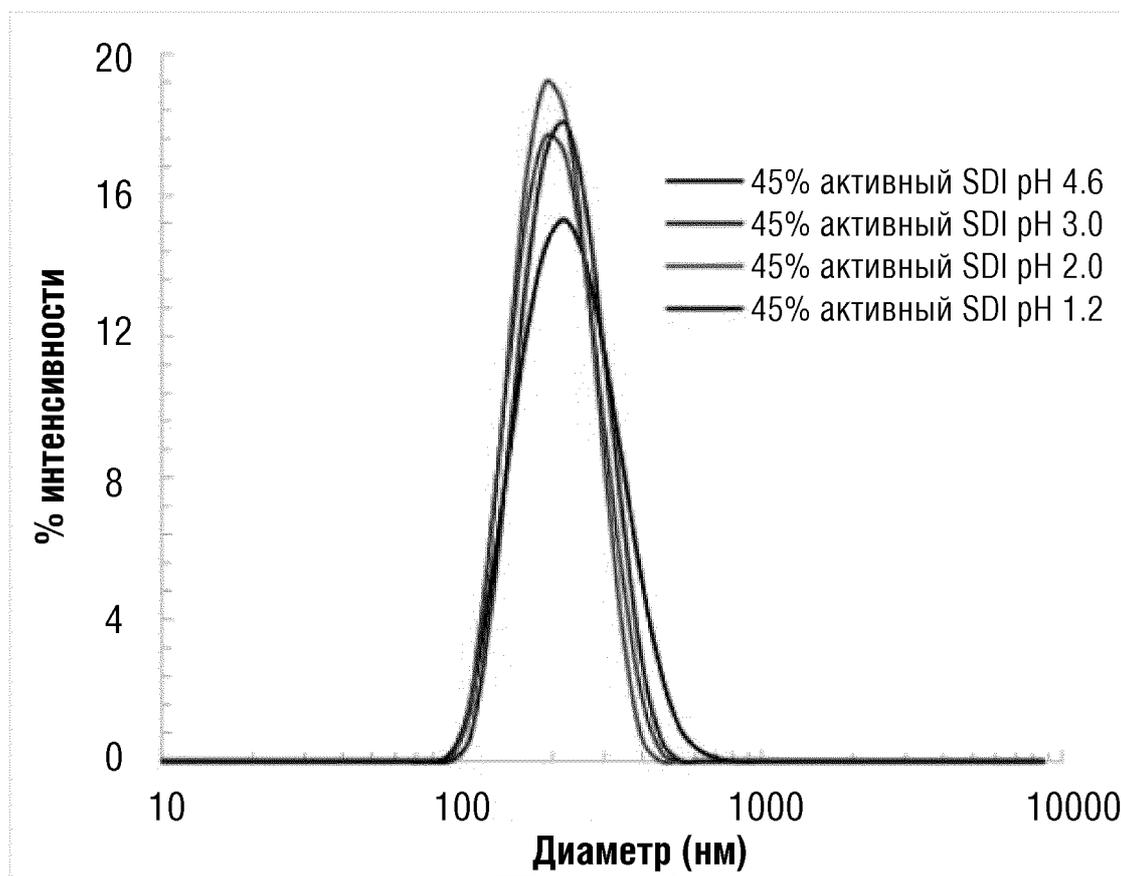
ФИГ.3В



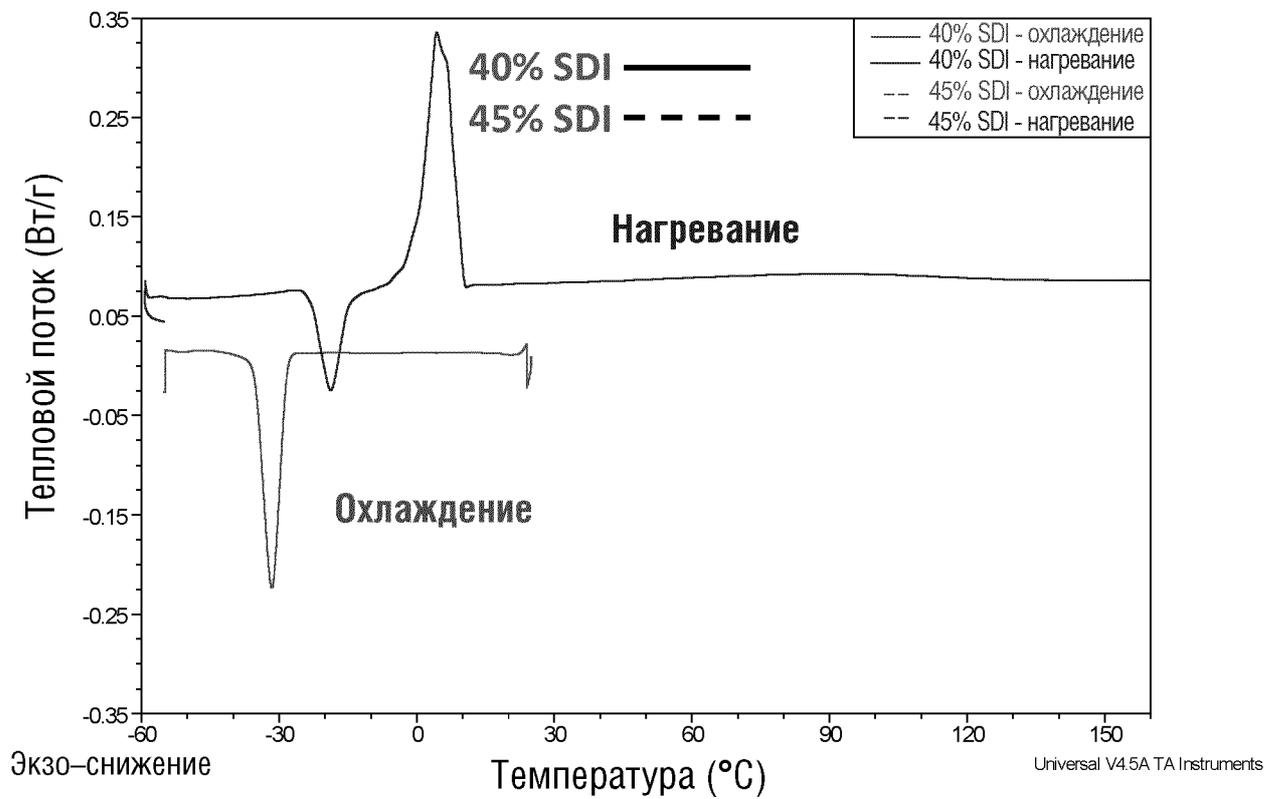
ФИГ.4А



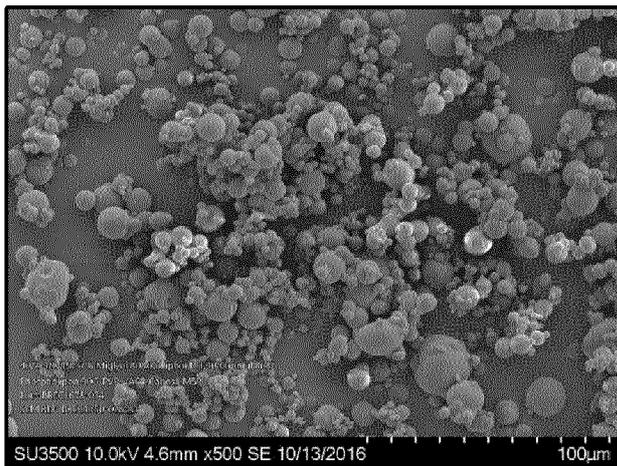
ФИГ.4В



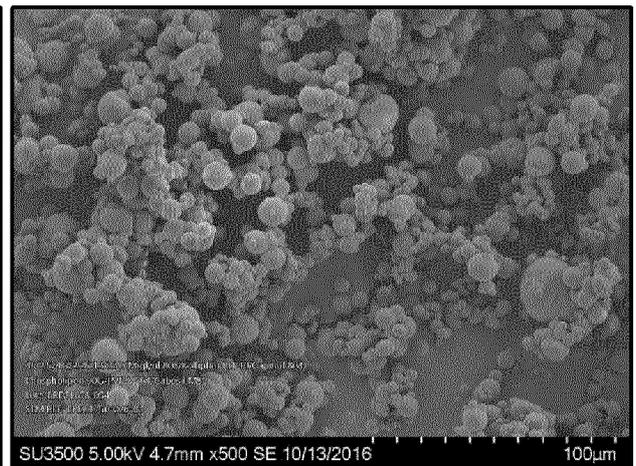
ФИГ.5



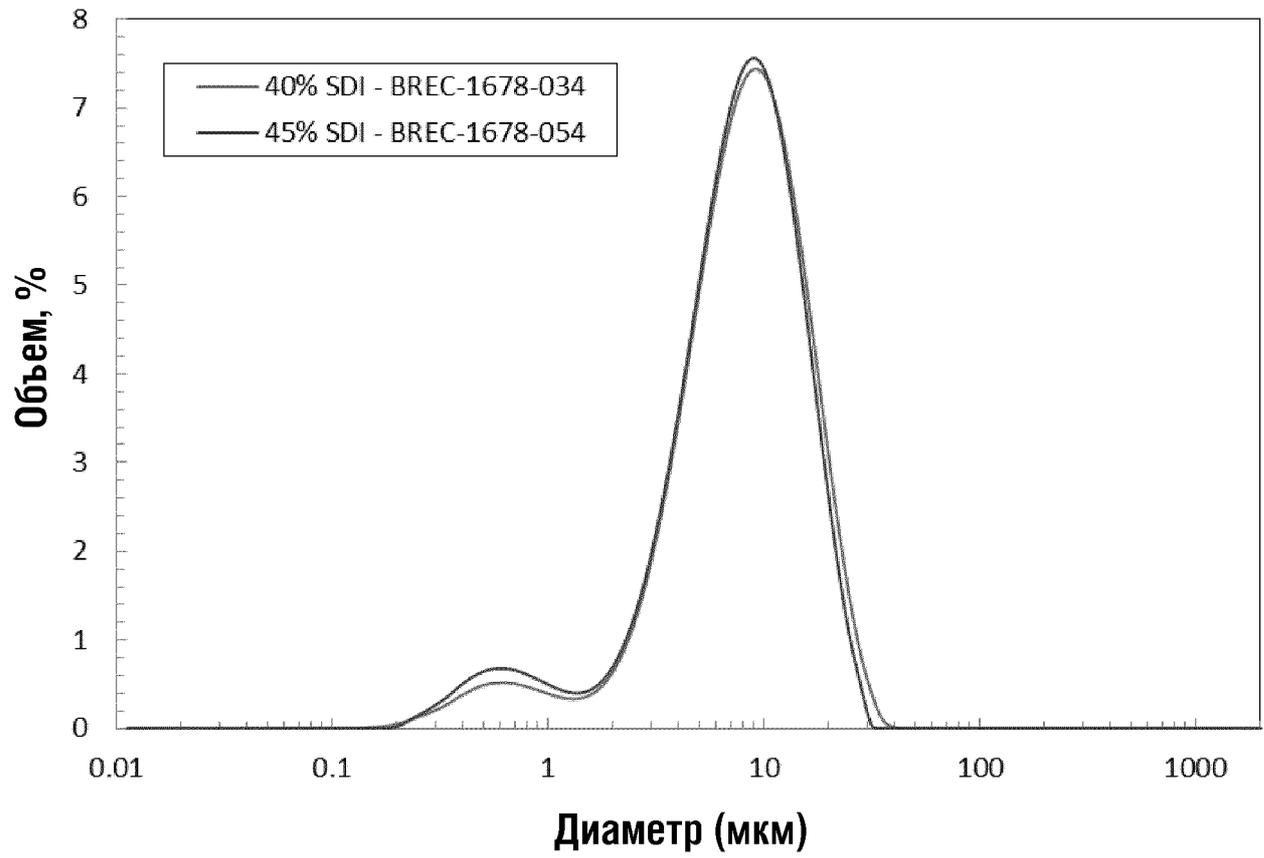
ФИГ.6А



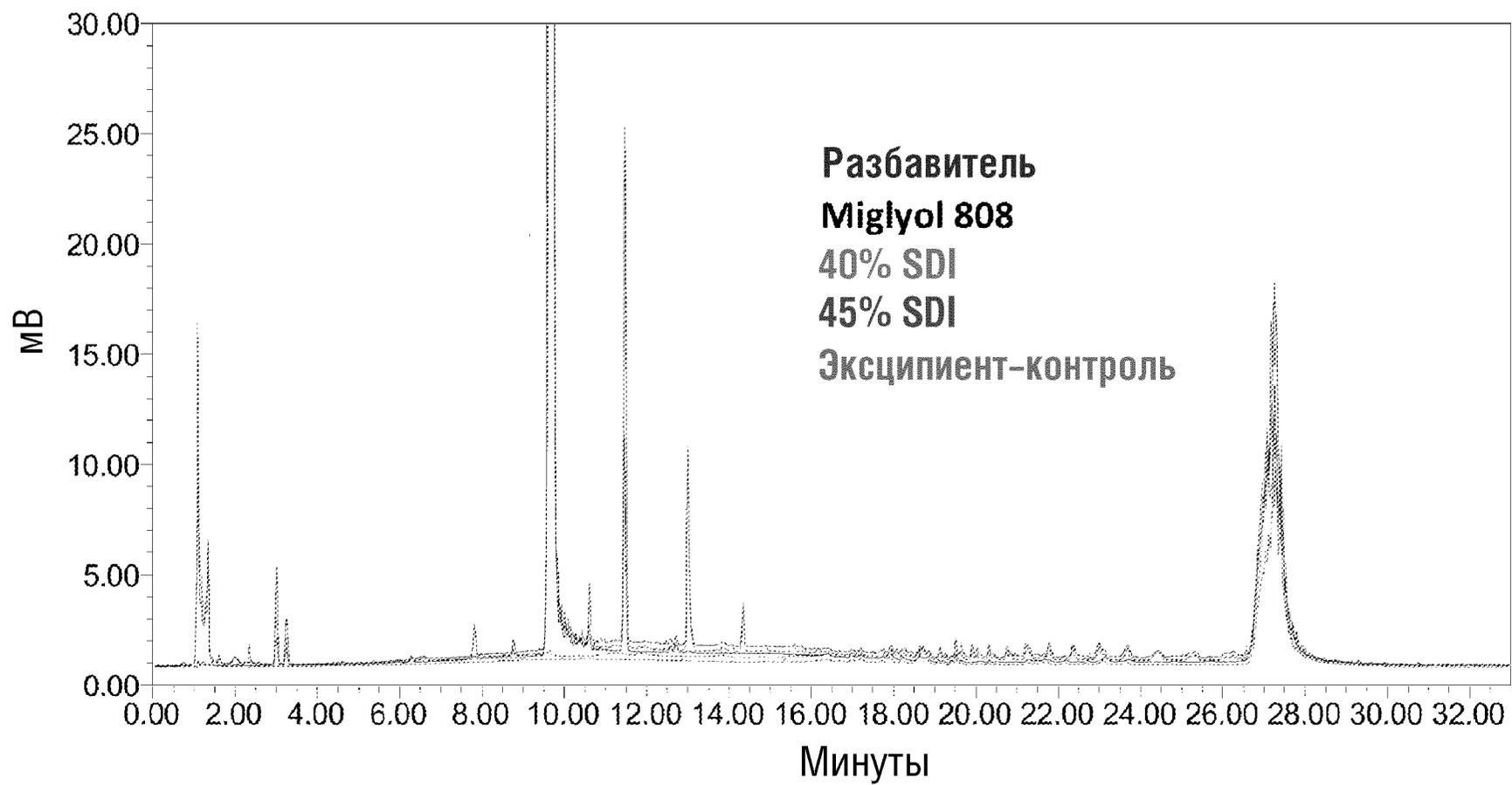
ФИГ.6В



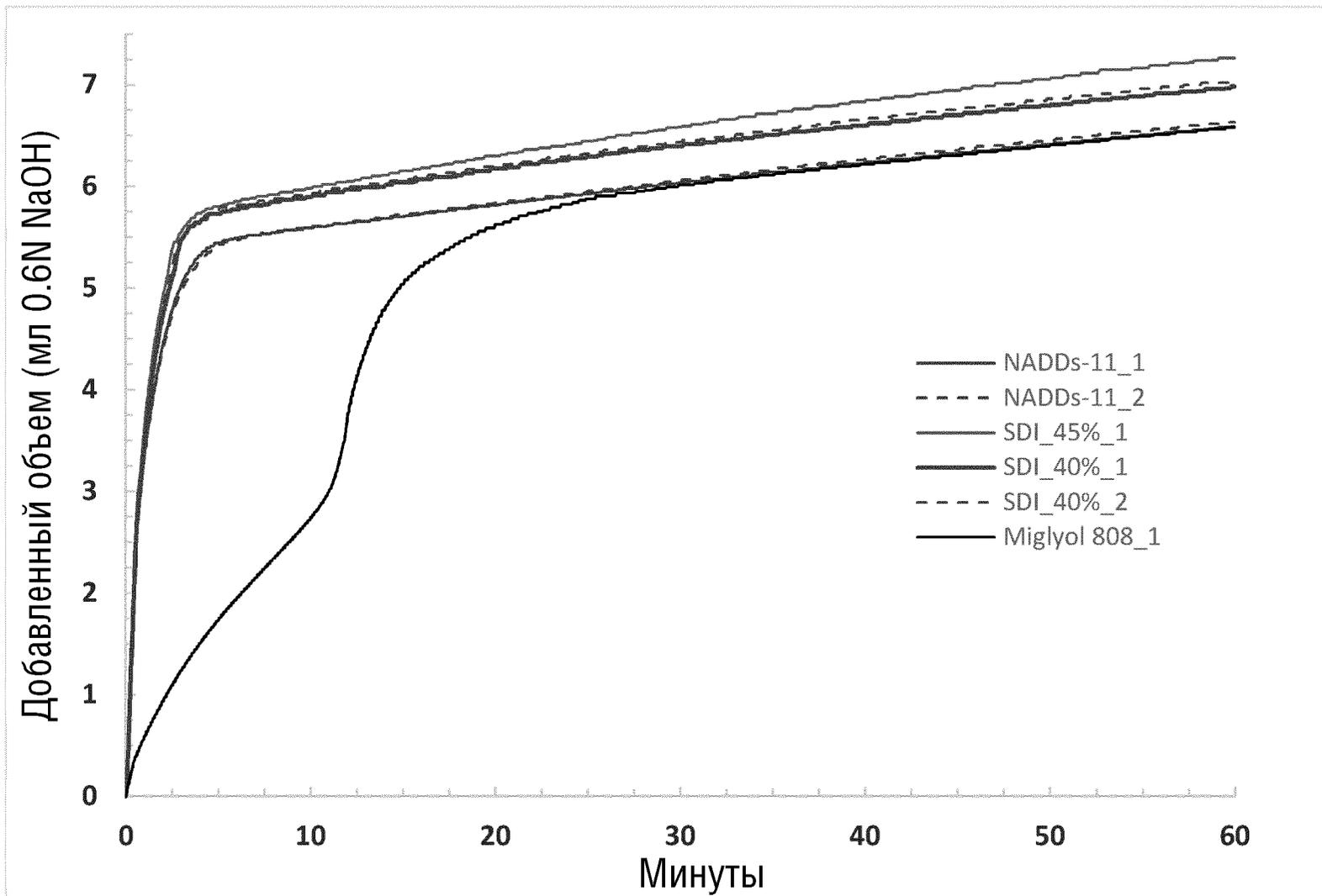
ФИГ.7



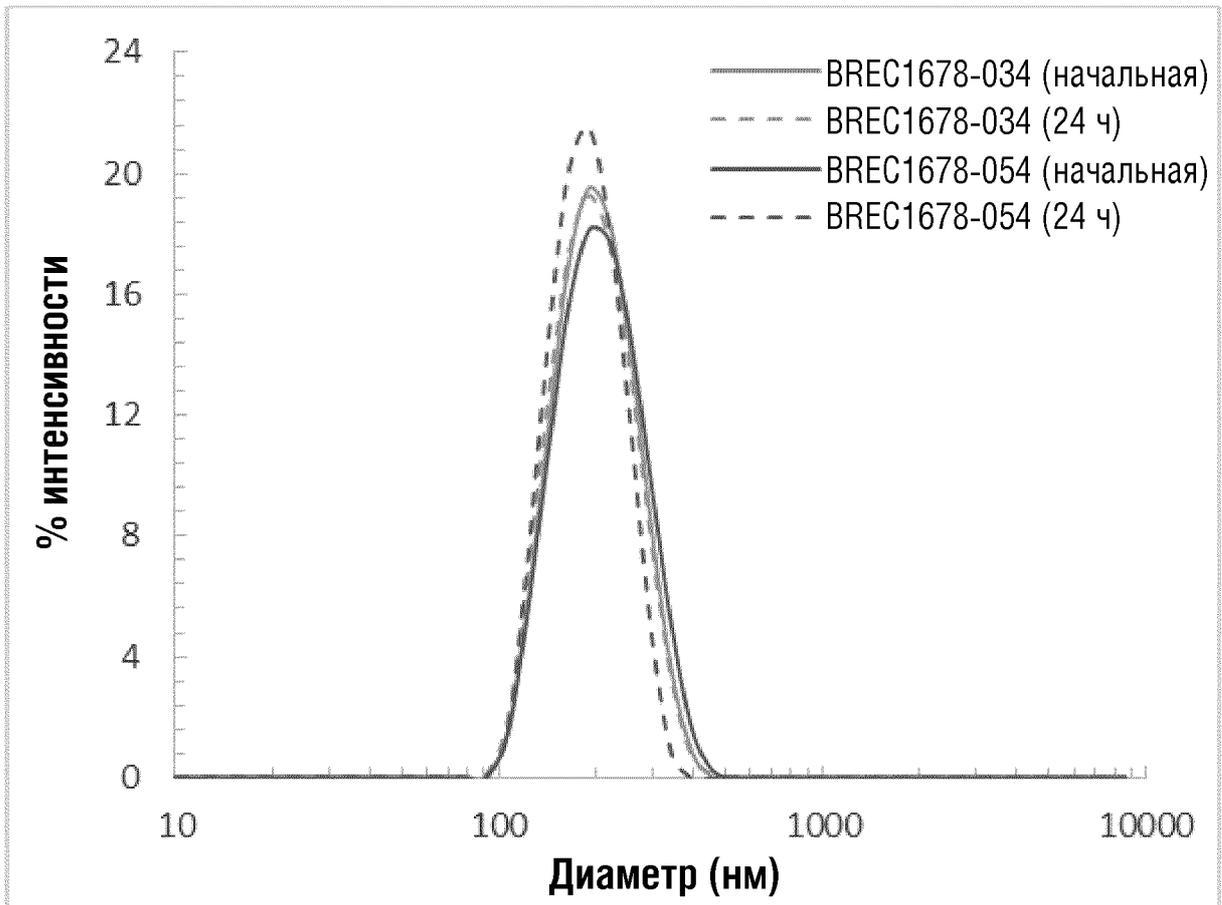
ФИГ.8



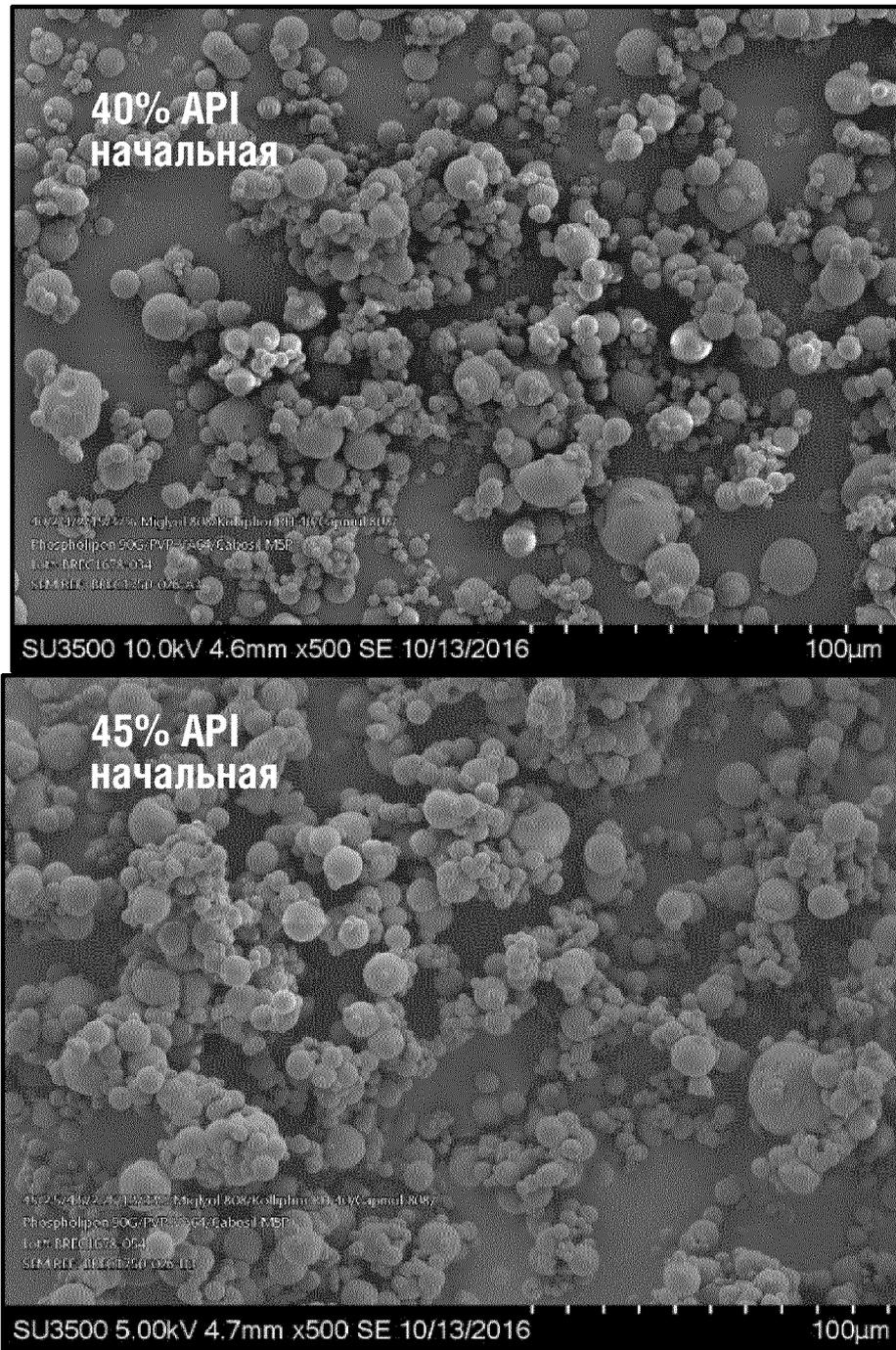
ФИГ.9



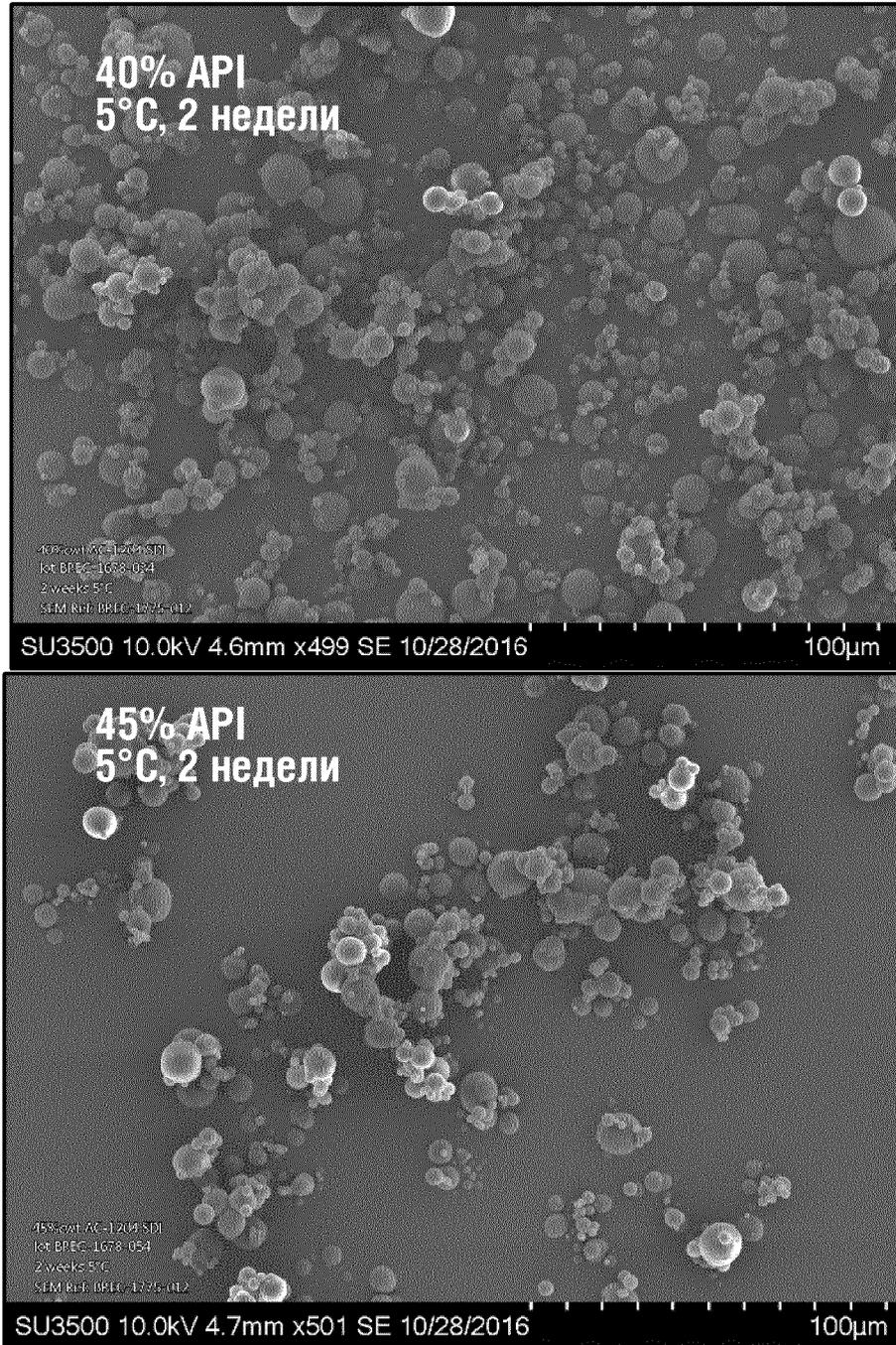
ФИГ.10



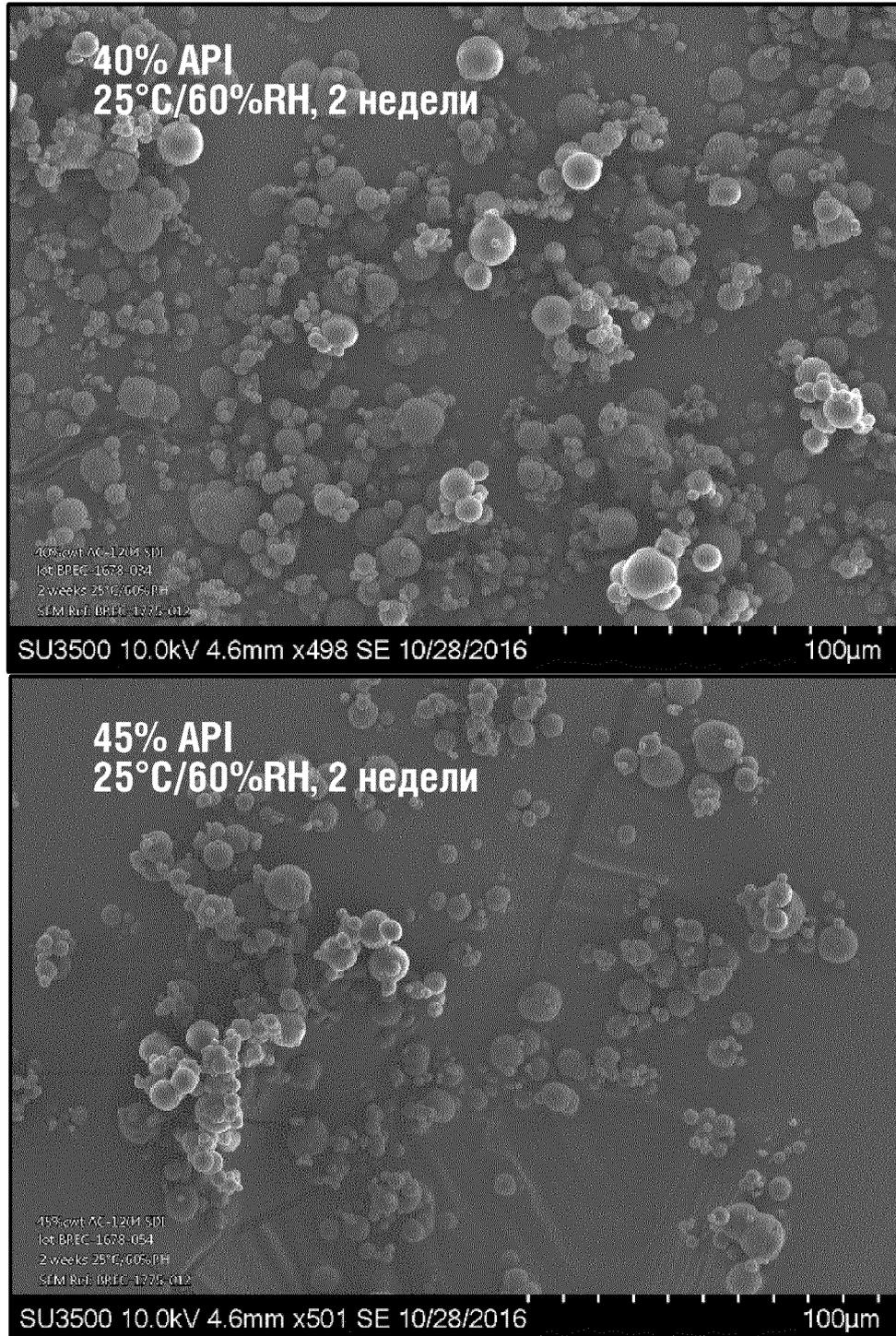
ФИГ.11А



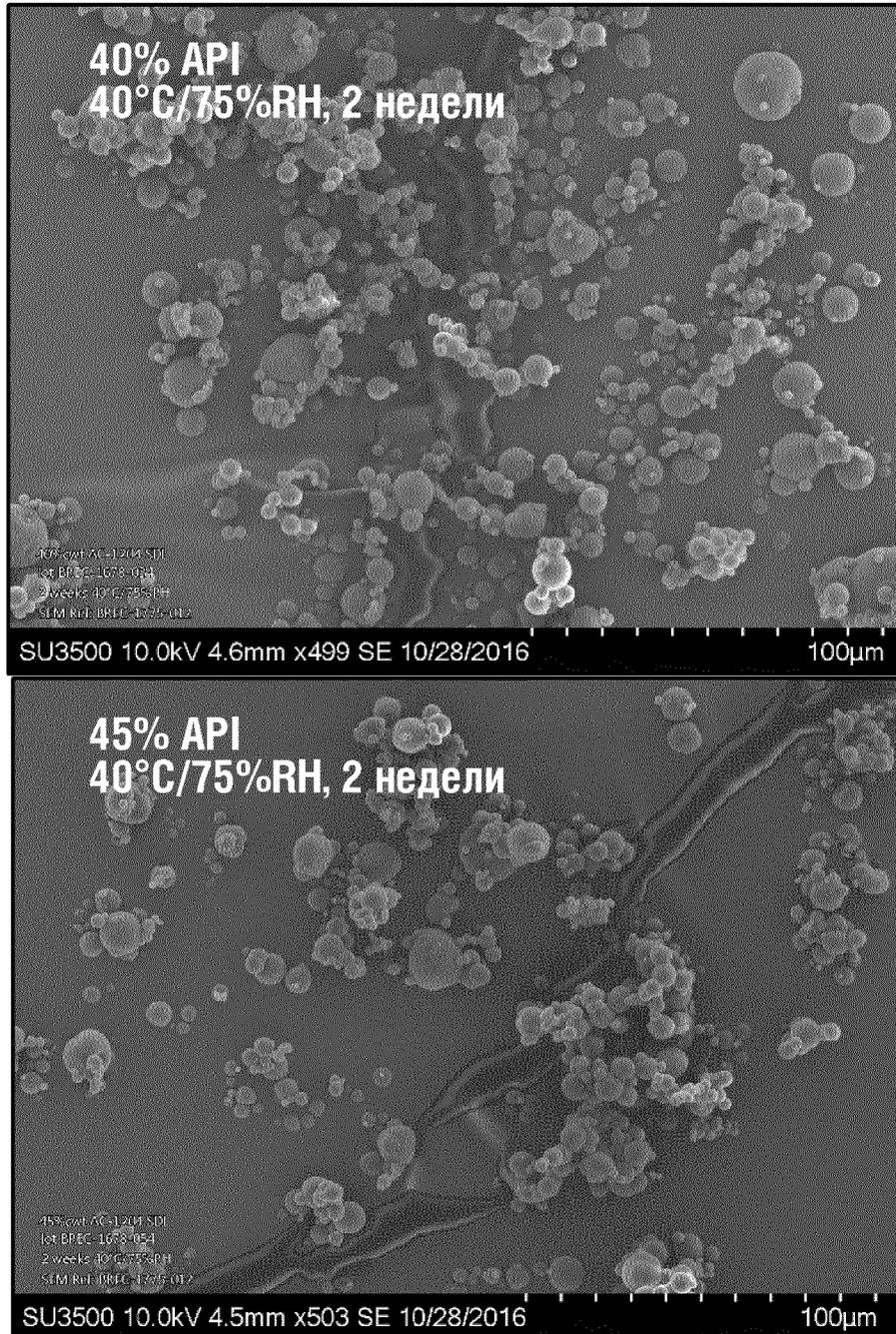
ФИГ.11В

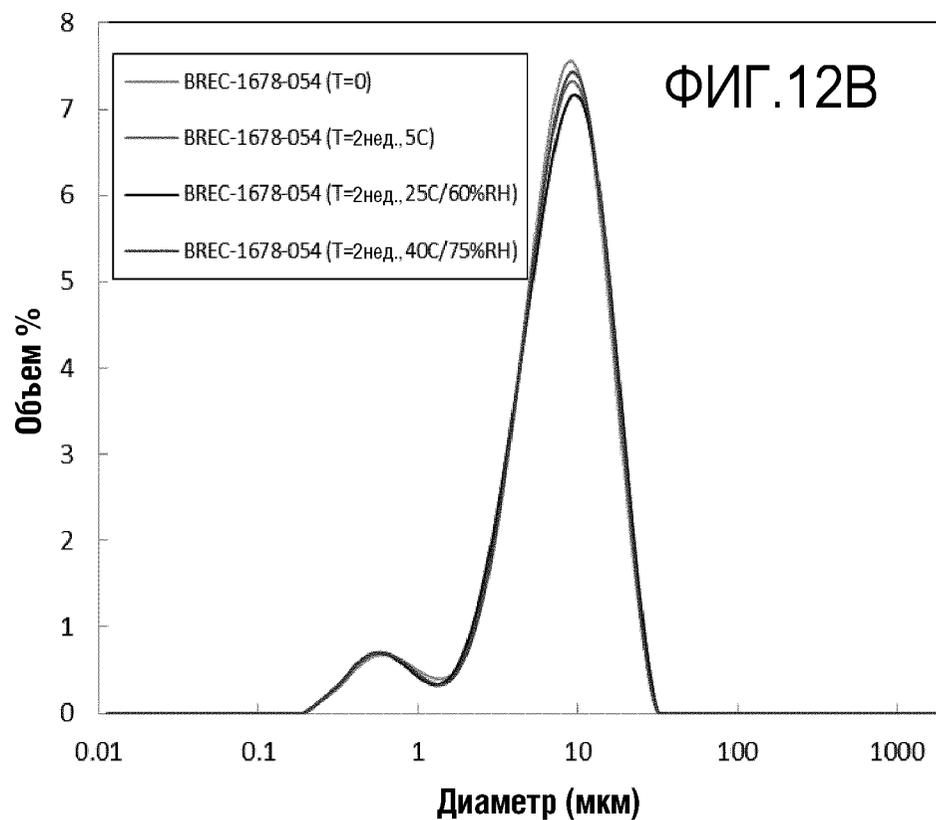
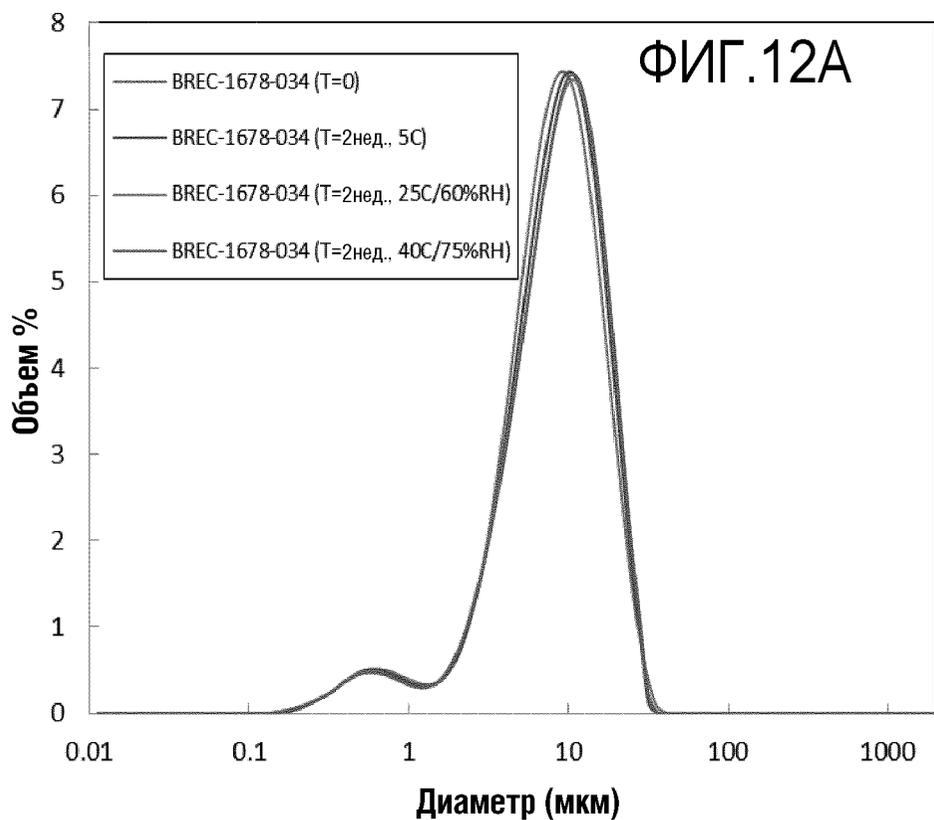


ФИГ.11С



ФИГ.11D



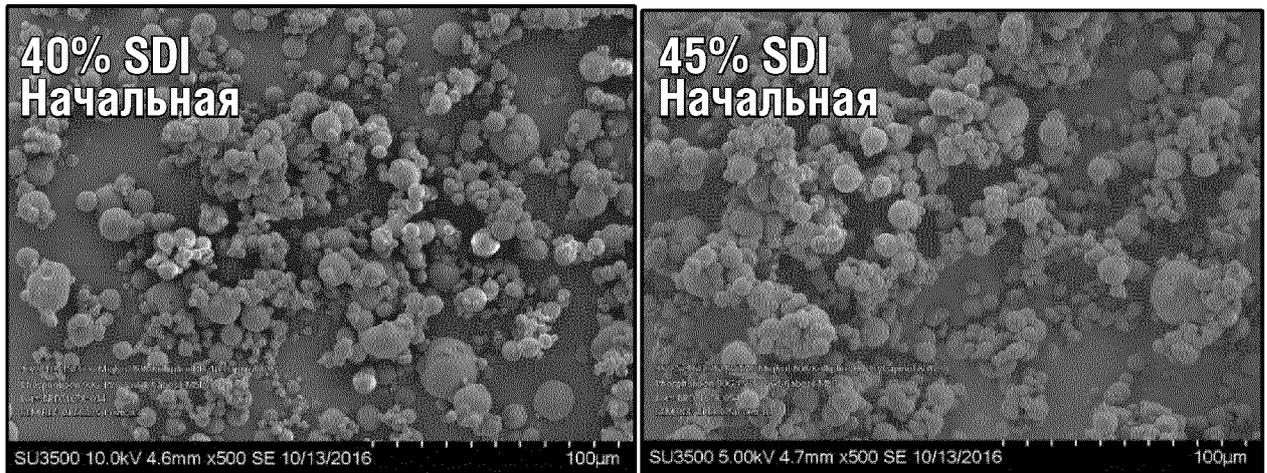


15/19

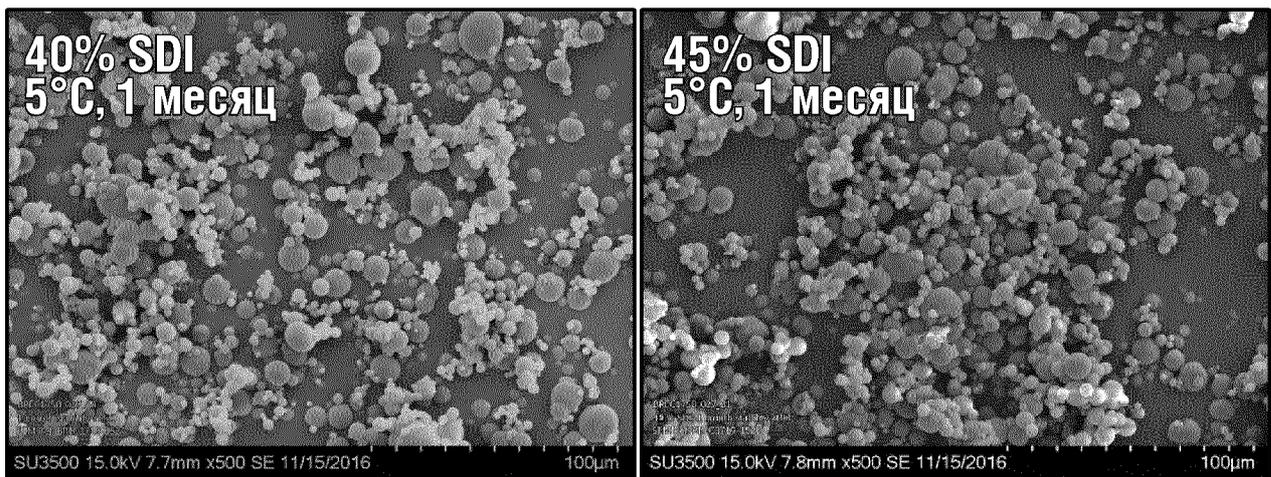
ФИГ.12С

Test Ref: BREC-1678-098			Средний					
% AC-1204	Условия хранения	Партия	D(v 0.1) мкм	D(v 0.5) мкм	D(v 0.9) мкм	D[3,2] мкм	D[4,3] мкм	Диапазон
40% AC-1204	T=0	BREC-1678-034	3	8	16	4	9	1.759
	T=2 недели, 5°C		3	8	17	4	9	1.751
	T=2 недели, 25°C/60%RH		3	8	17	4	9	1.769
	T=2 недели, 40°C/75%RH		3	8	17	4	9	1.757
45% AC-1204	T=0	BREC-1678-054	2	7	15	3	8	1.775
	T=2 недели, 5°C		2	7	16	3	8	1.795
	T=2 недели, 25°C/60%RH		2	7	16	3	8	1.830
	T=2 недели, 40°C/75%RH		2	7	16	3	8	1.778

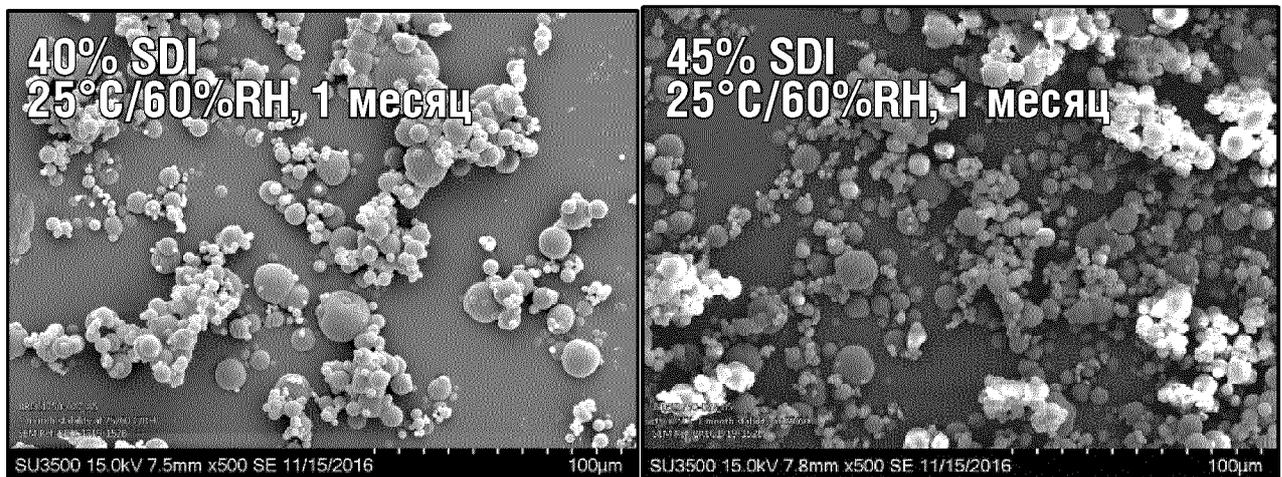
ФИГ.13А



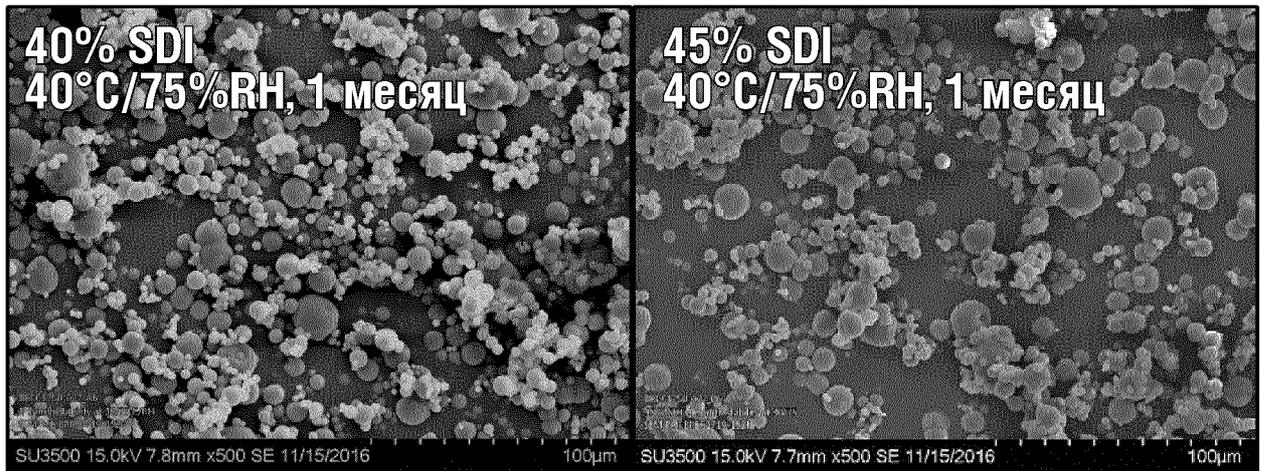
ФИГ.13В

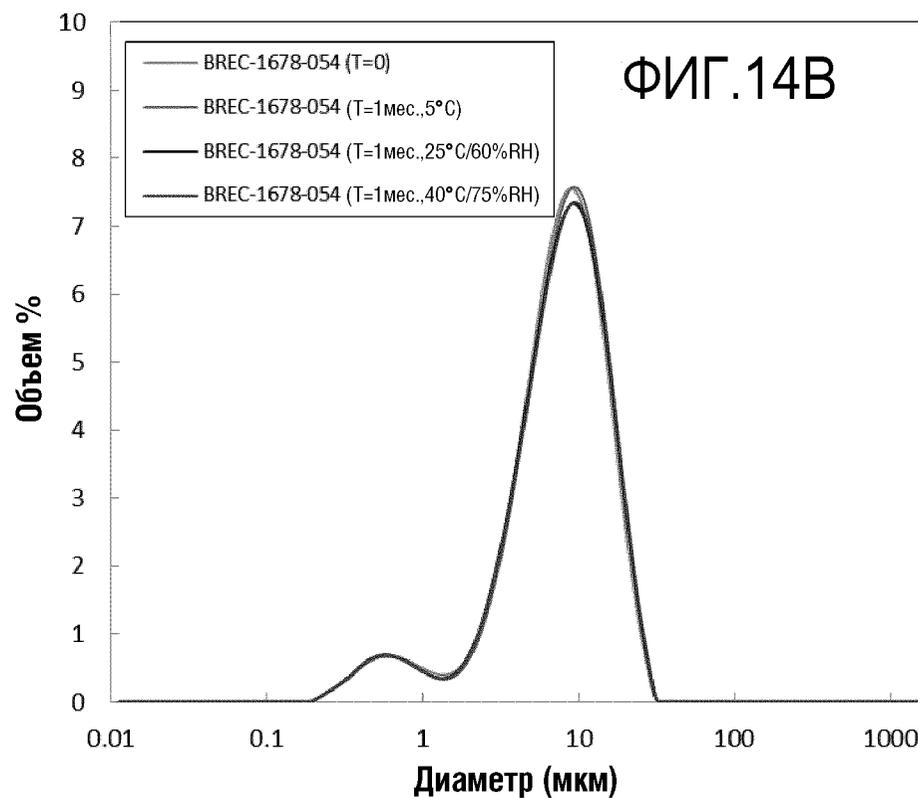
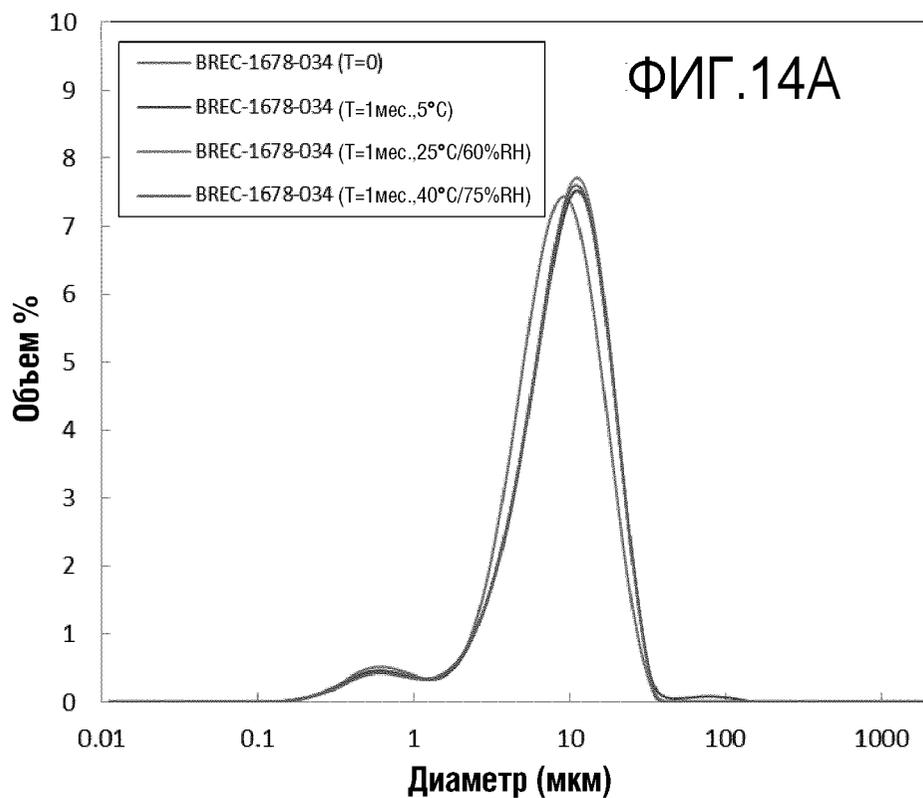


ФИГ.13С



ФИГ.13D





ФИГ.14С

Test Ref: BREC-1678-104			Средний					
%АС-1204	Условия хранения	Партия	D(v 0.1) мкм	D(v 0.5) мкм	D(v 0.9) мкм	D[3,2] мкм	D[4,3] мкм	Диапазон
40% АС-1204	T = 0	BREC-1678-034	3	8	16	4	9	1.759
	T=1 месяц, 5°C		3	9	19	4	10	1.770
	T=1 месяц, 25°C/60%RH		3	9	18	4	10	1.709
	T=1 месяц, 40°C/75%RH		3	9	18	4	10	1.735
45% АС-1204	T = 0	BREC-1678-054	2	7	15	3	8	1.775
	T=1 месяц, 5°C		2	8	16	4	8	1.749
	T=1 месяц, 25°C/60%RH		2	7	16	3	8	1.808
	T=1 месяц, 40°C/75%RH		2	8	16	3	8	1.802

