

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090321 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.24

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.08.14

(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ФАКТОРА

(31) 62/545,393

(72) Изобретатель:

(32) 2017.08.14

Ховертон Алексис, Гербер Хал,
Караборни Сами (US)

(33) US

(86) PCT/US2018/046707

(74) Представитель:

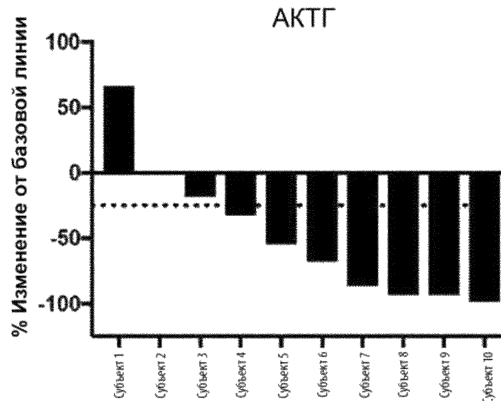
(87) WO 2019/036472 2019.02.21

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

(71) Заявитель:

СПРЮС БИОСАЙНСЕС, ИНК. (US)

(57) Данное изобретение предлагает новые фармацевтические композиции, содержащие 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло(1,5-а)пиримидин и способы их применения для лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН).



A1

202090321

202090321

A1

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ФАКТОРА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная патентная заявка заявляет приоритет предварительной патентной заявки США № 62/545393, поданной 14 августа 2017 года, описание которой включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

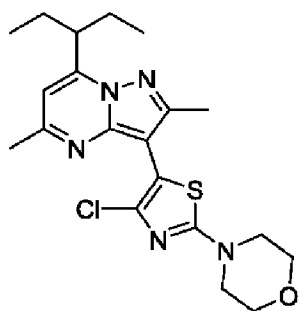
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Кортикотропин-релизинг фактор (CRF) представляет собой пептид из 41 аминокислоты, который является основным физиологическим регулятором секреции пептида, полученного из проопиомеланокортина (ПОМК), из передней доли гипофиза. Помимо своей эндокринной роли в гипофизе, иммуногистохимическая локализация CRF продемонстрировала, что данный гормон имеет широкое экстрагипоталамическое распределение в центральной нервной системе и производит широкий спектр автономных, электрофизиологических и поведенческих эффектов, согласующихся с ролью нейротрансмиттера или нейромодулятора в мозге. Имеются также доказательства того, что CRF играет важную роль в интеграции ответа иммунной системы на физиологические, психологические и иммунологические стрессоры.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Данное изобретение предлагает новые фармацевтические композиции, содержащие 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло(1,5-а)пиримидин и способы лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) с использованием таких фармацевтических композиций.

[0004] В одном аспекте, данное описание относится к фармацевтической композиции в форме капсулы, содержащей Соединение 1:



сольват.

или его фармацевтически приемлемую соль или

композиция содержит около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 80 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 60 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 50 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 30 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0008] В одном варианте реализации изобретения, Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, находится в форме микрочастиц. В одном варианте реализации изобретения, средний размер микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 20 мкм. В одном варианте реализации изобретения, средний размер микрочастиц составляет от около 5 мкм до около 15 мкм. В одном варианте реализации изобретения, средний размер микрочастиц составляет менее чем около 10 мкм.

[0009] В одном варианте реализации изобретения, капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу. В одном варианте реализации изобретения, капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В одном варианте реализации изобретения, капсулу формируют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из природного желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.

[0010] В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция не содержит дополнительных вспомогательных веществ. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0011] В одном аспекте, данное описание относится к фармацевтической композиции в форме таблетки, содержащей Соединение 1:

композиция содержит около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 250 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 150 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 80 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 60 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 50 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит около 30 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0015] В одном варианте реализации изобретения, Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, находится в форме микрочастиц. В одном варианте реализации изобретения, средний размер микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 20 мкм. В одном варианте реализации изобретения, средний размер микрочастиц составляет от около 5 мкм до около 15 мкм. В одном варианте реализации изобретения, средний размер микрочастиц составляет менее чем около 10 мкм.

[0016] В одном варианте реализации изобретения, таблетку получают прессованием, формованием или экструзией. В одном варианте реализации изобретения, таблетку получают экструзией горячего расплава. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0017] В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция стабильна при 25 °С в течение по меньшей мере 1 месяца. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция стабильна при 25 °С в течение по меньшей мере 3 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция стабильна при 25 °С в течение по меньшей мере 6 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция

стабильна при 25 °С в течение по меньшей мере 9 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция стабильна при 25 °С в течение по меньшей мере 12 месяцев.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0018] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0019] Новые признаки данного изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ данного изобретения может быть достигнуто посредством ссылки на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты реализации, в которых применены принципы данного изобретения, и прилагаемые графические материалы:

[0020] На ФИГ. 1 показано Соединение 1 у пациентов с ВГКН после 14-дневной дозировки один раз в день на каждом уровне;

[0021] На ФИГ. 2 продемонстрировано ослабление АКТГ среди различных субъектов в связи с введением Соединения 1;

[0022] На ФИГ. 3 продемонстрировано снижение 17-ОНП в связи с введением Соединения 1;

[0023] На ФИГ. 4 продемонстрировано снижение Андростендиона в связи с введением Соединения 1;

[0024] На ФИГ. 5 продемонстрировано процент высвобождения Производственной Рецептуры А-1, А-2 и А-3 в среде 0,1 Н НСl + 1,0% ДСН, при 50 об/мин и 900 мл с использованием USP-II (Лопастная мешалка);

[0025] На ФИГ. 6 продемонстрировано процент высвобождения Производственной Рецептуры В-1, В-2 и В-3 в среде 0,1 Н НСl + 1,0% ДСН, при 50 об/мин и 900 мл с использованием USP-II (Лопастная мешалка); и

[0026] На ФИГ. 7 продемонстрировано процент высвобождения Производственной Рецептуры С-1, С-2 и С-3 в среде 0,1 Н НСl + 1,0% ДСН, при 50 об/мин и 900 мл с использованием USP-II (Лопастная мешалка).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0027] CRF имеет отношение к психическим расстройствам и неврологическим заболеваниям, включая депрессию и тревожное расстройство, а также следующие: болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, прогрессирующий надъядерный паралич, латеральный амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, мигрень, алкогольная и наркотическая зависимость и связанные с ней симптомы абстиненции, ожирение, метаболический синдром, врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), болезнь Кушинга, гипертония, инсульт, синдром раздраженного кишечника, вызванное стрессом изъязвление желудка, предменструальный синдром, сексуальная дисфункция, преждевременные роды, воспалительные расстройства, аллергии, рассеянный склероз, висцеральная боль, расстройства сна, опухоли гипофиза или эктопические опухоли гипофиза, синдром хронической усталости и фибромиалгия.

[0028] Подтипы рецепторов CRF, CRF1 и CRF2, идентифицированы и распределены в мозге гетерогенно, что предполагает потенциальное функциональное разнообразие. Например, широко распространенные мозговые рецепторы CRF1 сильно задействованы в возникновении эмоциональности, сопровождающей воздействие стрессовых факторов окружающей среды. Примечательно, что CRF1, а не CRF2, рецепторы, по-видимому, опосредуют отдельные анксиогенные типы поведения. Более дискретное перегородочное гипоталамическое распределение и наличие альтернативных эндогенных лигандов указывают на другую функциональную роль рецептора CRF2. Например, сообщается, что новый нейропептид семейства CRF, с преимущественным сродством к CRF2 рецепторам относительно CRF1, подавляет аппетит без создания профиля поведенческой активации, наблюдаемого при селективном агонизме CRF1. В других случаях, агонизм CRF2 вызывает эффекты, аналогичные тем, о которых сообщалось для антагонистов CRF1, или делецию гена CRF1. Например, в то время как агонисты CRF2 были предложены в качестве средств против ожирения, антагонисты CRF1 также могут служить важным средством лечения ожирения.

[0029] Лечение ВГКН основано на нормализации уровня гормонов и стероидов с применением различных лекарственных средств от диагностики в младенчестве и на протяжении взрослой жизни. Глюкокортикоиды являются современным стандартным средством лечения при ВГКН и применяются как для коррекции эндогенного дефицита кортизола, так и для снижения повышенных уровней АКТГ в гипофизе, что приводит к увеличению выработки андрогенов. В отличие от лечения болезни Аддисона (надпочечниковой недостаточности), при которой достаточно замены кортизола, лечение ВГКН также должно снижать выработку АКТГ, чтобы контролировать последующий избыток андрогенов. Таким образом, целью лечения глюкокортикоидами является замена

кортизола и супрессия АКТГ для предотвращения вирилизации и нарушения менструального цикла у женщин. Замена минералокортикоидами необходима для достижения нормальной активности ренина плазмы для поддержания нормального кровяного давления, электролитного баланса и состояния объема у пациентов с солевым истощением.

[0030] Режим лечения глюкокортикоидами должен поддерживать в норме физиологию, а также обеспечивать достаточное количество кортизола в случае событий, которые могут вызывать сильную стрессовую реакцию (например, интеркуррентное заболевание, физические упражнения, гипотония). Тщательный мониторинг также необходим, чтобы избежать развития синдрома Аддисона из-за недостаточного лечения. Чрезмерное лечение минералокортикоидами может вызвать гипертонию, в то время как недостаточное лечение может привести к пониженному кровяному давлению, потере соли, усталости и повышенной потребности в глюкокортикоидах. Типичные лабораторные тесты для мониторинга эффективности лечения включают измерение концентрации 17-ОНР, андростендиона, тестостерона, активности ренина и электролитов в плазме крови.

[0031] Взрослые пациенты с ВГКН имеют повышенную распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, гипертонию и резистентность к инсулину. Исследование большой когорты детей и взрослых пациентов с ВГКН (n=244) продемонстрировало, что при назначении пациентам различных схем лечения глюкокортикоидами, у них часто наблюдают недостаточный уровень гормонов и вышеупомянутые неблагоприятные состояния. Лечение ВГКН включает попытки нормализации дефицита кортизола с помощью глюкокортикоидов (обычно это гидрокортизон у детей, но часто более сильнодействующие препараты с узкими терапевтическими показателями, такие как дексаметазон у взрослых) и, при необходимости, при солевом истощении, минералокортикоидов (обычно флудрокортизон). Однако дозы глюкокортикоидов, необходимые для достижения достаточной супрессии избытка андрогенов, обычно значительно превышают нормальную физиологическую дозу, применяемую только для замены кортизола, как у пациентов с болезнью Аддисона. Такое повышенное воздействие глюкокортикоидов может привести к увеличению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, непереносимости глюкозы и снижению минеральной плотности костной ткани у пациентов с ВГКН.

[0032] Считается, что CRF является основным физиологическим регулятором базального и индуцированного стрессом высвобождения адренокортикотропного гормона («АКТГ»), β -эндорфина и других проопиомеланокортин («ПОМК»)-производных пептидов из передней доли гипофиза. Секреция CRF вызывает высвобождение АКТГ из

кортикотрофов в передней доле гипофиза посредством связывания с рецептором CRF1, членом семейства рецепторов, связанных с G-белком, класса В.

[0033] Благодаря физиологической значимости CRF1, разработка биологически активных малых молекул, обладающих значительной активностью связывания с рецептором CRF и способных конкурировать с рецептором CRF1, является приоритетной целью и предметом постоянных исследований и разработок для лечения тревожного расстройства, депрессии, синдрома раздраженного кишечника, посттравматического стрессового расстройства и наркотической зависимости.

[0034] Гормон гипофиза АКТГ, находящийся под контролем гипоталамического кортикотропин-рилизинг фактора (CRF), стимулирует усвоение холестерина и активирует синтез прегненолона, инициирующего образование стероидов в надпочечниках. Кора надпочечников состоит из трех зон, которые производят различные классы гормонов, многих из которых стимулирует АКТГ, задействуя холестерин. Недостаток данных ферментов в результате мутации или делеции приводит к увеличению концентрации субстрата. При наиболее распространенной форме ВГКН, являющейся результатом мутаций или делеций в гене CYP21 A2, кодирующем 21-гидроксилазу, андрогены сверхвырабатываются надпочечниками из-за накопления предшественников стероидов, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП). В таких случаях уровень 17-ОНП в плазме может в 10-1000 раз превышать нормальную концентрацию. Такое увеличение приводит к сверхвыработке андрогенов, в частности андростендиона, тестостерона и дигидрокситестостерона, вызывающих вирилизацию у женщин. Кроме того, дефицит 21-гидроксилазы при ВГКН обуславливает недостаточный биосинтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов, в частности кортизола и альдостерона. Кортизол является критическим регулятором секреции CRF в гипоталамусе и высвобождения АКТГ из гипофиза по принципу отрицательной обратной связи. Недостаточный синтез и высвобождение глюкокортикоидов устраняет ограничение на гипоталамус и гипофиз, что вызывает повышение уровня АКТГ. Чрезмерная стимуляция АКТГ вызывает гипертрофию пучковой зоны и сетчатой зоны надпочечников, что приводит к гиперплазии надпочечников.

[0035] В одном варианте реализации изобретения, антагонист рецептора CRF, пригодный для лечения ВГКН, представляет собой 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло(1,5-а)пиримидин.

Некоторые Определения

[0036] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Не смотря на то, что при практическом применении или испытании вариантов реализации, описанных в данном документе, могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, далее описаны определенные предпочтительные способы, устройства и материалы.

[0037] Как используется в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, употребление терминов в единственном числе предполагает также множественное число для данных терминов, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на «вспомогательное вещество» представляет собой ссылку на одно или более вспомогательных веществ и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

[0038] Термин «около» используется для указания того, что значение включает стандартный уровень ошибки для данного устройства или метода, которые используют для определения значения.

[0039] Использование термина «или» в формуле изобретения используется для обозначения «и/или», если явно не указано обозначение только альтернатив или альтернативы являются взаимоисключающими, хотя данное описание поддерживает определение, которое относится только к альтернативам и к «и/или».

[0040] Термины «включать», «иметь» и «содержать» являются неограничивающими связующими глаголами. Любые формы или времена одного или нескольких из данных глаголов, такие как «содержит», «содержащий», «имеет», «имеющий», «включает» и «включающий», также являются неограничивающими. Например, любой способ, который «содержит», «имеет» или «включает» одну или более стадий, не ограничивается только данной одной или более стадиями, а охватывает также другие неописанные стадии.

[0041] «Введение» при использовании в сочетании с терапевтическими средствами означает введение терапевтических средств системно или местно, непосредственно в или на поверхность ткани мишени, или введение терапевтического средства пациенту в результате чего терапевтическое средство положительно влияет ткань, на которую оно нацелено. «Введение» фармацевтической композиции может быть осуществлено путем инъекции, местного введения и перорального введения, или другими способами в отдельности или в сочетании с другими известными методами.

[0042] "Фармацевтически приемлемый", означает, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должно быть совместимо с другими ингредиентами указанной композиции и не вредно для реципиента.

[0043] Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую, по меньшей мере, один активный ингредиент, такой как Соединение 1, в результате чего композиция поддается исследованию на определенный, результативный результат у млекопитающего (например, не ограничиваясь этим, у человека). Специалисты в данной области техники поймут и оценят соответствующие методы для определения того, имеет ли активный ингредиент желаемый эффективный результат, основанный на потребности данного специалиста.

[0044] Термин «супрафизиологическое количество» описывает уровни гормонов, которые являются повышенными, по сравнению со средними уровнями у здоровых индивидуумов.

[0045] Термин «физиологическое количество» описывает средние уровни гормонов у здоровых индивидуумов.

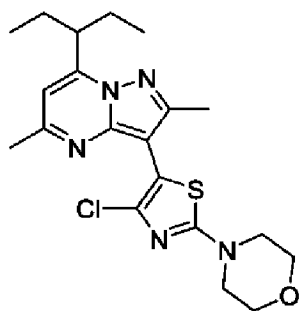
[0046] Как используется в данном документе, «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, который ожидается исследователем, ветеринаром, медицинским врачом или другим врачом, который включает одно или более из следующего: (1) предупреждение заболевания; например, предупреждение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не показывает патологию или симптоматику данного заболевания, (2) подавление заболевания; например, подавление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику указанного заболевания, состояния или расстройства (то есть прекращает дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики); и (3) облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть устраняет патологию и/или симптоматику).

[0047] Термины «лечить», «лечили», «лечение» или «лечащий», как используется в данном документе, относятся как к терапевтическому лечению в некоторых вариантах реализации изобретения, так и профилактическим или превентивным мерам в других вариантах реализации изобретения, где задача состоит в предотвращении или замедлении (уменьшении) нежелательного физиологического состояния, расстройства или

заболевания, или в получении полезных или желаемых клинических результатов. Для целей, описанных в данном документе, благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов; умаление степени состояния, расстройства или заболевания; стабилизацию (т. е., отсутствие ухудшения) состояния, расстройства или заболевания; задержку начала или замедление прогрессирования состояния, расстройства или заболевания; улучшение состояния, расстройства или болезненного состояния; и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую, или повышение или улучшение состояния, расстройства или заболевания. Лечение включает вызов клинически значимого результата без чрезмерных уровней побочных эффектов. Лечение также включает продление жизни по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Профилактическое преимущество лечения включает предупреждение состояния, замедление прогрессирования состояния, стабилизацию состояния, или уменьшение вероятности возникновения состояния. Как используется в данном документе, «лечить», «лечили», «лечение», или «лечащий» включают профилактику в некоторых вариантах реализации. [0048] В то время как предпочтительные варианты реализации данного изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалисту в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены в только качестве примера. Многочисленные варианты, изменения и замены будут очевидны специалистам в данной области техники без отступления от сущности данного изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам реализации изобретения, описанные в данном документе, могут быть использованы в практической реализации данного изобретения. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем данного изобретения, и что способы и структуры в пределах объема данной формулы и их эквиваленты охватываются ею.

Соединение

[0049] Соединение, описанное в данном документе, представляет собой 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин (или в альтернативном варианте 4-(4-хлор-5-(2,5-диметил-7-(пентан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)тиазол-2-ил)морфолин), его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват:



В некоторых вариантах реализации изобретения, 4-(4-хлор-5-(2,5-диметил-7-(пентан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)тиазол-2-ил)морфолин называют Соединением 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, 3-(4-хлор-2-(морфолин-4-ил)тиазол-5-ил)-7-(1-этилпропил)-2,5-диметилпиразоло(1,5-а)пиримидин называют Соединением 1.

Фармацевтические Композиции

[0050] Плохо растворимые лекарственные средства может быть трудно изготавливать с применением такой технологии, как влажное гранулирование с высоким усилием сдвига. Для оптимальной доставки плохо растворимых лекарственных средств могут потребоваться сложные технологии изготовления твердых растворов или аморфных дисперсий (например, экструзия горячего расплава или распылительная сушка), наночастичек или составов на основе липидов. Гидрофобные лекарственные вещества, которые можно считать плохо растворимыми в соответствии с критериями USP, также могут быть трудно гранулированы с водой и другими вспомогательными веществами, поскольку большинство вспомогательных веществ для составов с немедленным высвобождением могут быть водорастворимыми или набухающими в воде.

[0051] При изготовлении небольшой таблетки с высокой дозой лекарственного вещества, которое является плохо растворимым, может потребоваться высокая концентрация такого лекарственного вещества. Однако, если концентрация лекарственного средства увеличена выше определенного уровня, образование гранул может стать более трудным, и при определенном содержании лекарственного средства может стать невозможным.

[0052] В одном варианте реализации изобретения, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть предназначены для пациентов детского возраста. Следовательно, может быть необходимо сохранять фармацевтическую композицию настолько малой, насколько это возможно, чтобы облегчить проглатывание таблеток и, следовательно, повысить соблюдение пациентом схемы лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения, масса таблетки составляет менее 400 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, масса таблетки составляет менее 300 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, где дозировка составляет 200 мг, содержание

лекарственного средства в таблетке превышает 50%. В некоторых вариантах реализации изобретения, где дозировка составляет 200 мг, содержание лекарственного средства в таблетке превышает 66%. В некоторых вариантах реализации изобретения, где дозировка составляет 200 мг, содержание лекарственного средства в таблетке является максимально возможным.

[0053] В данном документе описана фармацевтическая композиция, содержащая Соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

Дозированная Форма

[0054] В некоторых вариантах реализации изобретения, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, представлены в виде единичной дозированной формы. Как используется в данном документе, «единичная дозированная форма» представляет собой композицию, содержащую количество Соединения 1, пригодное для введения животному субъекту, предпочтительно млекопитающему, в однократной дозе в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Однако, получение однократной или единичной дозированной формы не означает, что данную дозированную форму принимают один раз в день или один раз за курс терапии. Предполагается, что такие дозированные формы принимают один, два, три или более раз в день и могут вводить в виде инфузии в течение периода времени (например, от около 30 минут до около 2-6 часов), или вводить в виде непрерывной инфузии, и могут быть назначены более одного раза в течение курса терапии, хотя одноразовое введение специально не исключается.

[0055] Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, которое подлежит лечению (или предупреждению). Соответствующая доза и пригодная длительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, подходящая доза и режим лечения обеспечивает данную композицию (композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической выгоды (например, улучшенный клинический результат, такой как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная выживаемость без признаков заболевания и/или общая выживаемость, или ослабление тяжести симптомов. Оптимальные дозы, как правило, определяются с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы, веса тела, или объема крови пациента.

[0056] В некоторых вариантах реализации изобретения, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, составлены в виде пероральных дозированных форм. Пригодные пероральные лекарственные формы включают, например, таблетки, пилюли,

саше или капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит одно или более дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. См, например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания (2005) для списка фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Капсула

[0057] В некоторых вариантах реализации изобретения, фармацевтическая композиция изготовлена в виде капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция изготовлена в виде твердой желатиновой капсулы. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция изготовлена в виде мягкой желатиновой капсулы.

[0058] В некоторых вариантах реализации изобретения, капсулу формируют с применением материалов, которые включают, но не ограничиваются ими, природный или синтетический желатин, пектин, казеин, коллаген, белок, модифицированный крахмал, поливинилпирролидон, акриловые полимеры, производные целлюлозы и любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения, капсулу формируют с применением консервантов, красителей и матирующих веществ, ароматизаторов и подсластителей, сахаров, гастрорезистентных веществ или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации изобретения, капсула покрыта оболочкой. В некоторых вариантах реализации изобретения, оболочка, покрывающая капсулу, включает, но не ограничивается ими, оболочки с немедленным высвобождением, защитные оболочки, оболочки с энтеросолюбильным или отсроченным высвобождением, оболочки с замедленным высвобождением, барьерные оболочки, герметизирующие оболочки, или их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения, капсула по данному изобретению является твердой или мягкой. В некоторых вариантах реализации изобретения, капсула является цельной. В некоторых вариантах реализации изобретения, капсула распадается таким образом, что частицы разбрызгиваются на мягкую пищу и проглатываются без разжевывания. В некоторых вариантах реализации изобретения, форма и размер капсулы также варьируются. Примеры форм капсул включают, но не ограничиваются ими, круглую, овальную, трубчатую, продолговатую, скрученную, или нестандартную форму. Размер капсулы может варьироваться в соответствии с объемом частиц. В некоторых вариантах реализации изобретения, размер капсулы регулируется на основании объема частиц и порошков. Твердые или мягкие желатиновые капсулы могут быть изготовлены в соответствии с общепринятыми способами как единое целое, имеющее стандартную форму капсулы. Цельная мягкая желатиновая капсула, как

правило, может быть представлена, например, в размерах от 3 до 22 минимов (1 миним равен 0,0616 мл) и в форме овала, продолговатой или другой. Желатиновые капсулы также могут быть изготовлены в соответствии с обычными способами, например, в виде капсулы из двух частей из твердого желатина, запечатанной или незапечатанной, как правило, стандартной формы и различных стандартных размеров, условно обозначаемых как (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4), и (5). Наибольшее число соответствует наименьшему размеру. В некоторых вариантах реализации изобретения, фармацевтическую композицию, описанную в данном документе (например, капсулу) проглатывают целиком.

[0059] В некоторых вариантах реализации изобретения, данная капсула содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения, капсула не содержит дополнительных вспомогательных веществ.

[0060] В некоторых вариантах реализации изобретения, разрабатывают, изготавливают и продают капсулу для лекарственного вещества, которое является нерастворимым. В некоторых вариантах реализации изобретения, лекарственное вещество является нерастворимым, если его растворимость меньше, чем 0,002 мг/мл в воде. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная капсула имеет дозировку вплоть до 200 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, лекарственное вещество в капсуле немедленно высвобождается в среде растворения с использованием USP Apparatus I. В некоторых вариантах реализации изобретения, лекарственное вещество в капсуле немедленно высвобождается в среде растворения с использованием USP Apparatus II.

Таблетка

[0061] Нерастворимые лекарственные средства может быть трудно изготавливать с применением стандартной технологии, такой как влажное гранулирование с высоким усилением сдвига. Для оптимальной доставки нерастворимых лекарственных средств могут потребоваться сложные технологии изготовления твердых растворов или аморфных дисперсий (экструзия горячего расплава или распылительная сушка), нано-составов или составов на основе липидов. Гидрофобные лекарственные вещества, которые можно считать нерастворимыми в соответствии с критериями USP, могут быть известны как трудно гранулируемые с водой и другими вспомогательными веществами. Это происходит, вероятно, из-за того, что большинство известных вспомогательных веществ для состава с немедленным высвобождением являются водорастворимыми или набухающими в воде. При изготовлении таблетки с высокой дозой лекарственного вещества, которое является нерастворимым, может потребоваться высокая концентрация такого лекарственного вещества. Однако, если концентрация лекарственного средства

увеличена выше определенного уровня, образование гранул может стать все более трудным. Более того, при определенном содержании лекарственного средства оно может стать невозможным.

[0062] В некоторых вариантах реализации изобретения, фармацевтическая композиция изготовлена в виде таблетки.

[0063] В некоторых вариантах реализации изобретения, таблетку получают прессованием, формованием или экструзией, необязательно с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. В некоторых вариантах реализации изобретения, прессованные таблетки получают путем прессования Соединения 1 в свободно текущей форме, необязательно смешанного с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации изобретения, формованные таблетки получают путем формования смеси порошкообразного Соединения 1, увлажненного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах реализации изобретения, таблетку получают экструзией горячего расплава. В некоторых вариантах реализации изобретения, экструдированные таблетки получают путем продавливания смеси, содержащей Соединение 1 через отверстие или в пресс-форму в контролируемых условиях. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная таблетка имеет покрытие или является рифленой. В некоторых вариантах реализации изобретения, таблетку составляют таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, разрабатывают, изготавливают и продают таблетку для лекарственного вещества, которое является нерастворимым. В некоторых вариантах реализации изобретения, лекарственное вещество является нерастворимым, если его растворимость меньше, чем 0,002 мг/мл в воде. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная таблетка имеет дозировку вплоть до 200 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, лекарственное вещество в таблетке немедленно высвобождается в среде растворения с использованием USP Apparatus I. В некоторых вариантах реализации изобретения, лекарственное вещество в таблетке немедленно высвобождается в среде растворения с использованием USP Apparatus II.

[0064] В некоторых вариантах реализации изобретения, масса данной таблетки представляет собой менее чем около 1000 мг, менее чем около 800 мг, менее чем около 600 мг, менее чем около 400 мг или менее чем около 200 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная таблетка имеет дозировку более чем около 50 мг, более чем около 100 мг, более чем около 150 мг, более чем около 200 мг, или более чем около 250 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения, масса данной таблетки

данной таблетки растворяется в течение менее чем 60 минут в обычных средах растворения. В некоторых вариантах реализации изобретения, более чем около 80% данной таблетки растворяется в течение менее чем 60 минут в обычных средах растворения. В некоторых вариантах реализации изобретения, более чем 70% данной таблетки растворяется в течение 60 минут в обычных средах растворения.

[0065] В некоторых вариантах реализации изобретения, данную таблетку получают в промышленном масштабе.

[0066] В некоторых вариантах реализации изобретения, данная таблетка содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0067] В некоторых вариантах реализации изобретения, данная таблетка покрыта материалом покрытия, например, герметиком. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный материал покрытия является водорастворимым. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный материал покрытия содержит полимер, пластификатор, пигмент, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации изобретения, материал покрытия находится в форме пленочного покрытия, например, глянцевого пленочного покрытия, не зависящего от рН пленочного покрытия, водного пленочного покрытия, пленочного покрытия сухого порошка (например, пленочного покрытия полностью сухого порошка) или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный материал покрытия является высокоадгезивным. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный материал покрытия обеспечивает низкий уровень проникновения воды. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный материал покрытия обеспечивает барьер, защищающий от кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный материал покрытия позволяет немедленный распад для быстрого высвобождения Соединения 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный материал покрытия является окрашенным, бесцветным или белым. В некоторых вариантах реализации изобретения, данное покрытие представляет собой энтеросолюбильное покрытие. Типичные материалы покрытий включают, без ограничения, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, сополимер акрилат-метакриловой кислоты, сополимер метилметакрилата и метакриловой кислоты, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетат фталат, шеллак, ацетат тримеллитат целлюлозы, альгинат натрия, зеин, и любые их комбинации.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества

[0068] В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения, указанная композиция не содержит фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», как используется в данном документе, означает один или несколько совместимых твердых или инкапсулирующих веществ, которые пригодны для введения млекопитающему. Термин «совместимый», как используется в данном документе, означает, что компоненты композиции способны смешиваться с соединением по изобретению и друг с другом таким образом, что не существует никакого взаимодействия, которое могло бы существенно снизить фармацевтическую эффективность композиции при обычных условиях применения. В некоторых вариантах реализации изобретения, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество имеет достаточно высокую степень чистоты и достаточно низкую токсичность для его признания пригодным для введения предпочтительно животному, предпочтительно млекопитающему, которое подвергается лечению.

[0069] Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включают:

- Аминокислоты, такие как аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин, и валин. В некоторых вариантах реализации изобретения данная аминокислота представляет собой аргинин. В некоторых вариантах реализации изобретения данная аминокислота представляет собой L-аргинин.
- Моносахариды, такие как глюкоза (декстроза), арабинозы, маннит, фруктоза (левулоза), и галактоза.
- Целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза.
- Твердые смазочные вещества, такие как тальк, стеариновая кислота, стеарат магния и стеарилфумарат натрия.
- Полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль.
- Эмульгаторы, такие как полисорбаты.
- Смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия, Tween[®], Span, алкилсульфаты, и алкилэтоксилат сульфаты.
- Катионные поверхностно-активные вещества, такие как цетримид, хлорид бензалкония и хлорид цетилпиридиния.

- Разбавители, такие как карбонат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция, крахмал, прежелатинизированный крахмал, карбонат натрия, маннит и лактоза.
- Связующие вещества, такие как крахмалы (кукурузный крахмал и картофельный крахмал), желатин, сахароза, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), поливинилпирролидон (ПВП) и гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ).
- Разрыхлители, такие как крахмал, и альгиновая кислота.
- Супер-разрыхлители, такие как ac-di-sol, натрий кроскармеллоза, натрий крахмалгликолят и кросповидон.
- Вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния.
- Красители, такие как красители FD&C.
- Подсластители и вкусовые добавки, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые отдушки.
- Консерванты, такие как хлорид бензалкония, ПГМБ, хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенилртути, нитрат фенилртути, парабены, и бензоат натрия.
- Агенты, поддерживающие изотоничность, такие как хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин.
- Антиоксиданты, такие как гидросульфит натрия, ацетонгидросульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, тиомочевина и ЭДТА.
- Регулятор pH, такой как NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl, и лимонная кислота.
- Криопротекторы, такие как фосфаты натрия или калия, лимонная кислота, винная кислота, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран.
- Поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия. Например, катионные поверхностно-активные вещества, такие как цетримид (включая тетрадецил триметил аммоний бромид с додецил и гексадецил соединениями), хлорид бензалкония и хлорид цетилпиридиния. Некоторые примеры анионных поверхностно-активных веществ представляют собой алкилсульфаты, алкилэтоксилатсульфаты, мыла, карбоксилат-ионы, сульфат-ионы и сульфонат-ионы. Некоторые примеры неионных поверхностно-активных веществ представляют собой производные полиоксиэтилена, производные полиоксипропилена, производные полиолов, сложные эфиры полиолов, сложные эфиры полиоксиэтилена, полочсамеры, глокол, сложные эфиры глицерина, производные сорбита, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ-40, ПЭГ-50, или ПЭГ-55) и сложные эфиры жирных спиртов.
- Органические материалы, такие как углеводы, модифицированные углеводы, лактоза (включая α-лактозу, моногидрат лактозы, высушенный распылительной сушкой или

безводную лактозу), крахмал, прежелатинизированный крахмал, сахарозв, маннит, сорбит, целлюлоза (включая порошкообразную целлюлозу и микрокристаллическую целлюлозу).

- Неорганические материалы, такие как фосфаты кальция (включая безводный двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция или трехосновный фосфат кальция).
- Совместно обрабатываемые разбавители.
- Добавки для прессования.
- Антиадгезивные агенты, такие как диоксид кремния и тальк.

Количества

[0070] В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 90 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 80 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до около 70 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, данная фармацевтическая композиция в форме таблетки или капсулы содержит от около 1 мг до

Соединение 1 составляют в виде капсулы или таблетки чтобы обеспечить T_{\max} у субъекта около 4 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения, Соединение 1 составляют в виде капсулы или таблетки чтобы обеспечить T_{\max} у субъекта около 3 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения, Соединение 1 составляют в виде капсулы или таблетки чтобы обеспечить T_{\max} у субъекта около 2 часов. В некоторых вариантах реализации изобретения, Соединение 1 составляют в виде капсулы или таблетки чтобы обеспечить T_{\max} у субъекта около 1 часа.

Стабильность

[0082] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, являются стабильными в различных условиях хранения включая холодильник, окружающую среду и ускоренные условия. Стабильный, как используется в данном документе, относится к фармацевтическим композициям, имеющим около 95% или более от начального количества Соединения 1 и около 5% мас./мас. или менее общего количества примесей или родственных веществ в конце данного периода хранения. Процентное содержание примесей рассчитывается исходя из количества примесей по отношению к количеству Соединения 1. Стабильность оценивали с помощью ВЭЖХ или любым другим известным способом тестирования. В некоторых вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 5% мас./мас., около 4% мас./мас., около 3% мас./мас., около 2,5% мас./мас., около 2% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 1% мас./мас., или около 0,5% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 5% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В еще других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 4% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В еще других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 3% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В еще других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 2% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ. В еще других вариантах реализации изобретения, стабильные фармацевтические композиции имеют около 1% мас./мас. общего количества примесей или родственных веществ.

[0083] В условиях холодильника, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, являются стабильными в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере, 2 месяцев, по меньшей мере, 3 месяцев, по меньшей мере, 6 месяцев, по меньшей мере, 9 месяцев, по меньшей мере, 12 месяцев, по меньшей мере, 15 месяцев, по меньшей мере, 18

месяцев, по меньшей мере, 24 месяцев, по меньшей мере, 30 месяцев и, по меньшей мере, 36 месяцев. В некоторых вариантах реализации изобретения, условия в холодильнике представляют собой 5 ± 5 °С. В некоторых вариантах реализации изобретения, условия в холодильнике представляют собой около 0 °С, около 0,1 °С, около 0,2 °С, около 0,3 °С, около 0,4 °С, около 0,5 °С, около 0,6 °С, около 0,7 °С, около 0,8 °С, около 0,9 °С, около 1 °С, около 1,1 °С, около 1,2 °С, около 1,3 °С, около 1,4 °С, около 1,5 °С, около 1,6 °С, около 1,7 °С, около 1,8 °С, около 1,9 °С, около 2 °С, около 2,1 °С, около 2,2 °С, около 2,3 °С, около 2,4 °С, около 2,5 °С, около 2,6 °С, около 2,7 °С, около 2,8 °С, около 2,9 °С, около 3 °С, около 3,1 °С, около 3,2 °С, около 3,3 °С, около 3,4 °С, около 3,5 °С, около 3,6 °С, около 3,7 °С, около 3,8 °С, около 3,9 °С, около 4 °С, около 4,1 °С, около 4,2 °С, около 4,3 °С, около 4,4 °С, около 4,5 °С, около 4,6 °С, около 4,7 °С, около 4,8 °С, около 4,9 °С, около 5 °С, около 5,1 °С, около 5,2 °С, около 5,3 °С, около 5,4 °С, около 5,5 °С, около 5,6 °С, около 5,7 °С, около 5,8 °С, около 5,9 °С, около 6 °С, около 6,1 °С, около 6,2 °С, около 6,3 °С, около 6,4 °С, около 6,5 °С, около 6,6 °С, около 6,7 °С, около 6,8 °С, около 6,9 °С, около 7 °С, около 7,1 °С, около 7,2 °С, около 7,3 °С, около 7,4 °С, около 7,5 °С, около 7,6 °С, около 7,7 °С, около 7,8 °С, около 7,9 °С, около 8 °С, около 8,1 °С, около 8,2 °С, около 8,3 °С, около 8,4 °С, около 8,5 °С, около 8,6 °С, около 8,7 °С, около 8,8 °С, около 8,9 °С, около 9 °С, около 9,1 °С, около 9,2 °С, около 9,3 °С, около 9,4 °С, около 9,5 °С, около 9,6 °С, около 9,7 °С, около 9,8 °С, около 9,9 °С, или около 10 °С. В ускоренных условиях, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, являются стабильными в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере, 2 месяцев, по меньшей мере, 3 месяцев, по меньшей мере, 4 месяцев, по меньшей мере, 5 месяцев, по меньшей мере, 6 месяцев, по меньшей мере, 7 месяцев, по меньшей мере, 8 месяцев, по меньшей мере, 9 месяцев, по меньшей мере, 10 месяцев, по меньшей мере, 11 месяцев, по меньшей мере, 12 месяцев, по меньшей мере, 18 месяцев, или по меньшей мере 24 месяцев. Ускоренные условия для фармацевтических композиций, описанных в данном документе, включают температуры, примерно равные или выше уровня окружающей среды (например, 25 ± 5 °С). В некоторых случаях, ускоренное условие представляет собой около 40 ± 2 °С. В некоторых случаях, ускоренное условие представляет собой около 35 °С, около 40 °С, около 45 °С, около 50 °С, около 55 °С, или около 60 °С. Ускоренные условия для фармацевтических композиций, описанных в данном документе, включают относительную влажность (ОВ), которая находится на уровне или выше уровня окружающей среды ($55\pm 10\%$ ОВ). В других случаях, ускоренное условие представляет собой выше, чем около 65% ОВ, около 70% ОВ, около 75% ОВ, или около 80% ОВ. В других случаях, ускоренное условие представляет собой около 40 °С или 60 °С при

влажности окружающей среды. В еще других случаях, ускоренное условие представляет собой около 40 ± 2 °C при $75 \pm 5\%$ ОВ.

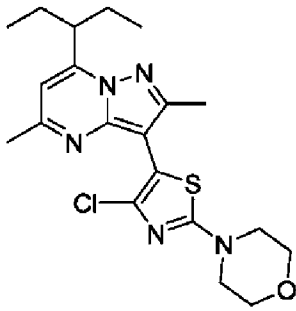
[0084] В некоторых вариантах реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при от около 5 ± 5 °C до около 25 ± 5 °C в течение по меньшей мере 12 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при около 5 ± 5 °C в течение по меньшей мере 12 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при около 25 ± 5 °C в течение по меньшей мере 12 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при около 5 ± 5 °C в течение по меньшей мере 24 месяцев. В одном варианте реализации изобретения, данные фармацевтические композиции стабильны при около 25 ± 5 °C в течение по меньшей мере 24 месяцев.

Способы Применения

[0085] В данном документе описан способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах реализации изобретения, ВГКН представляет собой классическую ВГКН. В некоторых вариантах реализации изобретения, ВГКН представляет собой неклассическую ВГКН. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, приводят к снижению уровня гормона. Такие гормоны включают дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол, кортизол, кортикостерон, альдостерон, прегненолон, 17α -гидрокси прегненолон, прогестерон, 17α -гидрокси прогестерон (17-ОНР), дегидроэпиандростерон, андростендиол, андростендион, тестостерон, дигидротестостерон, эстрон, эстрадиол, эстриол, и адренкортикотропный гормон (АКТГ). В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, приводят к снижению уровня 17α -гидрокси прогестерона (17-ОНР). В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, приводят к снижению уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ), также известного как кортикотропин.

[0086] Также в данном документе описан способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

- (i) измерение уровня гормона у субъекта, нуждающегося в этом;
- (ii) введение Соединения 1:



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

(iii) повторение стадий (i) и (ii) пока уровень гормона не достигнет предварительно определенного диапазона, с последующей поддерживающей терапией ежедневного дозирования Соединения 1.

[0087] В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой 17 α -гидроксипрогестерон (17-ОНР), адренокортикотропный гормон (АКТГ), тестостерон, или андростендион.

[0088] В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой 17-ОНР, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 200 нг/дл до около 400 нг/дл. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой 17-ОНР, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 400 нг/дл, менее чем около 350 нг/дл, менее чем около 300 нг/дл, менее чем около 250 нг/дл, или менее чем около 200 нг/дл.

[0089] В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой АКТГ, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 100 пг/мл. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой АКТГ, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 100 пг/мл, менее чем около 90 пг/мл или менее чем около 80 пг/мл.

[0090] В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой тестостерон, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 14 нг/дл до около 76 нг/дл. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой тестостерон, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 76 нг/дл, менее чем около 70 нг/дл, менее чем около 65 нг/дл, менее чем около 60 нг/дл, менее чем около 55 нг/дл, менее чем около 50 нг/дл, менее чем около 45 нг/дл, менее чем около 40 нг/дл, менее чем около 35 нг/дл, менее чем около 30 нг/дл, менее чем около 25 нг/дл, менее чем около 20 нг/дл, или менее чем около 15 нг/дл.

[0091] В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 30

нг/дл до около 200 нг/дл у мужчин. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 200 нг/дл, менее чем около 150 нг/дл, менее чем около 100 нг/дл, менее чем около 50 нг/дл, или менее чем около 30 нг/дл у мужчин.

[0092] В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет от около 40 нг/дл до около 150 нг/дл у женщин. В некоторых вариантах реализации изобретения, данный гормон представляет собой андростендион, и данный заранее определенный диапазон составляет менее чем около 150 нг/дл, менее чем около 100 нг/дл, менее чем около 50 нг/дл, менее чем около 50 нг/дл, или менее чем около 40 нг/дл у женщин.

[0093] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в два дня, один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах реализации изобретения, в способах, описанных в данном документе, Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения, в способах, описанных в данном документе, Соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вводят дважды в сутки.

[0094] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение один раз в сутки от около 1 мг до около 2000 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, в сутки вводят от около 100 мг до около 1600 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, в сутки вводят от около 200 мг до около 1600 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, в сутки вводят от около 200 мг до около 1200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, в сутки вводят от около 200 мг до около 1000 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, в сутки вводят от около 200 мг до около 800 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, в сутки вводят от около 100 мг до около 800 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых

фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, в сутки вводят менее чем около 200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0096] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, где субъект находится в сытом состоянии. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, где субъект находится в голодном состоянии.

[0097] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, перед сном.

[0098] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 4 часов до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 3 часов до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 2 часов до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 1 часа до сна. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за менее чем около 30 минут до сна.

[0099] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, вечером.

[0100] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в около 11 часов ночи. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в около 10 часов ночи. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в около 9 часов

ночи. В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в около 8 часов ночи.

[0101] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, во время или перед ожидаемым циркадным высвобождением адренкортикотропного гормона (АКТГ). В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, включают введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, за 3-4 часа до ожидаемого циркадного высвобождения адренкортикотропного гормона (АКТГ).

Комбинированная терапия

[0102] В данном документе описан способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение комбинации Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; и глюкокортикоида. В некоторых вариантах реализации изобретения, количество вводимого глюкокортикоида уменьшают по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0103] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, уменьшают количество вводимого глюкокортикоида от супрафизиологического количества до физиологического количества.

[0104] В некоторых вариантах реализации изобретения, способы, описанные в данном документе, уменьшают симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз. В некоторых вариантах реализации изобретения, указанные симптомы, связанные с глюкокортикоидной терапией высоких доз, представляют собой ожирение, резистентность к инсулину, метаболические нарушения, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания или остеопороз.

[0105] В некоторых вариантах реализации изобретения, количество вводимого глюкокортикоида уменьшают на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 80, или около 90% по сравнению со способом, не включающим введение Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации изобретения, количество вводимого глюкокортикоида уменьшают на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, или около 60% по сравнению со

[0110] В некоторых вариантах реализации изобретения, указанный глюкокортикоид представляет собой беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, или триамцинолон. В некоторых вариантах реализации изобретения, указанный глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон.

[0111] В некоторых вариантах реализации изобретения, указанный глюкокортикоид представляет собой гидрокортизон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 15-25 мг/сутки.

[0112] В некоторых вариантах реализации изобретения, указанный глюкокортикоид представляет собой преднизон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 5-7,5 мг/сутки.

[0113] В некоторых вариантах реализации изобретения, указанный глюкокортикоид представляет собой преднизолон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 4-6 мг/сутки.

[0114] В некоторых вариантах реализации изобретения, указанный глюкокортикоид представляет собой дексаметазон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 0,25-0,5 мг/сутки.

[0115] В данном документе описан способ лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение комбинации Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата; глюкокортикоида, и необязательно минералокортикоида. В некоторых вариантах реализации изобретения, указанный минералокортикоид представляет собой флудрокортизон и вводимая доза меньше рекомендуемой дозы на 0,05-0,2 мг/сутки.

ПРИМЕРЫ

[0116] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение, но не должны быть истолкованы как каким-либо образом ограничивающие его объем. В частности, условия обработки являются лишь примерами и могут легко варьироваться обычным специалистом в данной области техники.

[0117] Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в пригодном порядке, если не указано иное или иным образом явно противоречит контексту.

Использование любого и всех примеров или указания на примеры (например, «такой как») в данном описании, предназначено только для лучшего освещения данного изобретения и не накладывает ограничения на объем данного изобретения, если не заявлено иное. Если не указано иное, технические и научные термины, используемые в данном документе,

имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

Пример 1: Фармацевтическая Композиция

[0118] Данная фармацевтическая композиция изготовлена в виде белых твердых желатиновых капсул размера 1, содержащих 200 мг Соединения 1, измельченного до среднего размера 10 микрон или менее. Данная фармацевтическая композиция не содержит дополнительных вспомогательных веществ.

Пример 2: Стабильность Фармацевтической Композиции

Резюме Данных Стабильности

[0119] Резюме исследований стабильности фармацевтической композиции представлены в Таблице 1. Фармацевтическая композиция представляет собой Соединение 1 полностью заполняющее капсулу размера 0 без добавления вспомогательных веществ, в 3-х конфигурациях дозировки: 1-мг, 5-мг, и 50-мг. Капсулы были упакованы в блистер из пленки на основе поливинилхлорида (ПВХ).

[0120] При долгосрочных и ускоренных условиях, не наблюдалось значимой тенденции в трех партиях для любого из оцененных атрибутов на протяжении всего исследования устойчивости.

Таблица 1. Обзор Стабильности

Номер партии	Дозировка	УС	Условия оценки стабильности	Имеющиеся данные
#1	1 мг	Блистерная упаковка на основе ПВХ	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев
#2	5 мг	Блистерная упаковка на основе ПВХ	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев
#3	50 мг	Блистерная упаковка на основе ПВХ	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев
#4	200 мг	75-мл ПЭВП флакон	25 °C/60% ОВ	1 месяц
			40 °C/75% ОВ	9 месяцев
#5	200 мг	30-мл ПЭВП флакон	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев
#6	200 мг	30-мл ПЭВП флакон	25 °C/60% ОВ	6 месяцев
			40 °C/75% ОВ	6 месяцев

УС = Упаковочная система; КЗД = Крышка с защитой от детей; ДИ = Дата изготовления;
 ПЭВП = полиэтилен высокой плотности; ПВХ = поливинил хлорид

Протоколы Стабильности

[0121] Протокол стабильности для различных фармацевтических композиций приведен в Таблице 2, 3, и 4.

Таблица 2. Протокол Стабильности

Испытание	Критерии Приемки	Время (месяцы)			
		T ₀	1	3	6
Внешний вид	Синяя капсула размера 0, содержащая порошок желтого цвета, блистерная упаковка и фольга подкладки нетронутые	X	A,B	A,B	A,B
Анализ	Отчет (% заявленного содержания)	X	A,B	A,B	A,B
Родственные вещества	Отчет ОВУ и % каждого отдельного вещества и общее содержание	X	A,B	A,B	A,B
Расщепление	Отчет	X	A,B	A,B	A,B

ОВУ = относительное время удержания

X-испытания, проведенные во время начала исследования

A-образцы, которые хранили в долгосрочных условиях 25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % ОВ

B-образцы, которые хранили в ускоренных условиях 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % ОВ

Таблица 3. Протокол Стабильности (200-мг капсулы в 30 мл бутылках из ПЭВП)

Испытание	Критерии Приемки	Время (месяцы)			
		T ₀	1	3	6
Внешний вид	Белая капсула размера 1, содержащая порошок от сероватого до желтого цвета	X	A,B	A,B	A,B
Анализ (%ЗС)	90.0 – 110.0	X	A,B	A,B	A,B
Родственные вещества					
Любая Неуказанная Примесь (%)	≤1.0	X	A,B	A,B	A,B
Общее Содержание Примесей (%)	≤2.0				
Расщепление (мин)	НБЧ 15	X	A,B	A,B	A,B
Активность Воды	Отчет результата	X	A,B	A,B	A,B

ЗС = заявленное содержание; НБЧ = не более чем

X-испытания, проведенные во время начала исследования

A-образцы, которые хранили в долгосрочных условиях 25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % ОВ

B-образцы, которые хранили в ускоренных условиях 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % ОВ

Таблица 4.

Протокол Стабильности (200-мг капсулы в 30 мл бутылках из ПЭВП) для Партий для использования в Клиническом исследовании Фазы 2

Испытание	Критерии Приемки	Время (месяцы)					
		T ₀	1	3	6	9	12
Внешний вид	Белая капсула размера 1, содержащая порошок от сероватого до желтого цвета	X	B	A,B	A,B	A	A
Анализ (%ЗС)	90.0 – 110.0	X	B	A,B	A,B	A	A
Родственные вещества Любая Неуказанная Примесь (%) Общее Содержание Примесей (%)	≤1.0 ≤2.0	X	B	A,B	A,B	A	A
Расщепление (%)	НБЧ 15	X	B	A,B	A,B	A	A
Активность Воды	Отчет результата	X	н/т	н/т	н/т	A	A
Подсчет Микроорганизмов Общее Число Аэробных Микроорганизмов (КОЕ/г) Общее Суммарное Число Дрожжей и Плесени (КОЕ/г)	НБЧ 2000 КОЕ/г НБЧ 200 КОЕ/г	X	н/т	н/т	н/т	A	A
Испытание на конкретные микроорганизмы E. Coli (/г)	Отсутствует	X	н/т	н/т	н/т	A	A

КОЕ = колониеобразующие единицы; ЗС = заявленное содержание; н/т = не требуется;

НБЧ = не более чем

X-испытания, проведенные во время начала исследования

A-образцы, которые хранили в долгосрочных условиях 25 ± 2 °C/ 60 ± 5 % ОВ

B-образцы, которые хранили в ускоренных условиях 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 % ОВ

[0122] Приложенные данные показывают, что данная фармацевтическая композиция является стабильной в течение как минимум 6 месяцев (конец исследования). Никакие неблагоприятные тенденции не наблюдались при долгосрочных и ускоренных условиях. Результаты анализа были согласующимися на всем протяжении исследования и в ходе исследования устойчивости не были обнаружены какие-либо новые виды родственных веществ. Документированные результаты стабильности для партий, хранимых в конфигурации блистерной упаковки, считаются благоприятными для обновленной конфигурации упаковки, бутылки 30-мл из ПЭВП, индукционно запаиваемой прокладки и крышки с защитой от вскрытия детьми. В любой конфигурации отсутствуют вспомогательные вещества, и обе конфигурации обеспечивают защиту от света.

Пример 3: Клинические исследования Фазы 1

[0123] Соединение 1 было исследовано во 2 Фазе исследований 1 среди здоровых взрослых добровольцев.

[0124] Исследование 1 было первым исследованием на людях, в котором исследовали безопасность, переносимость и ФК одиночных повышающихся доз Соединения 1, вводимого перорально здоровым взрослым субъектам. Оценки безопасности и переносимости были сделаны в широком диапазоне единичных пероральных доз, а увеличение дозы не проводилось до тех пор, пока данные о безопасности предшествующих доз не были рассмотрены. Данные данного исследования были использованы для отбора доз для Исследования 2.

[0125] Во 2 части исследовании многократных доз, Исследование 2, определяли безопасность и переносимость многократных ежедневных доз Соединения 1, и исследовали влияние на биомаркеры релевантности для лечения алкогольной зависимости. В Части В исследовали взаимодействие Соединения 1 с мидазоломом (субстратом цитохрома P450 3 A4 [CYP3 A4]), и определяли, является ли Соединение 1 значительно ингибирующим метаболизм лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3 A4.

[0126] В Исследовании 1, Соединение 1 вводили здоровым взрослым субъектам в виде единой пероральной дозы 2, 10, 50, 150, 400, или 800 мг в сытом состоянии и 150 мг в голодном состоянии. Абсорбция происходила относительно поздно, достигая пика C_{max} между 4 и 6 часами после дозировки в сытом состоянии.

[0127] В Таблице 5 представлено резюме параметров ФК на каждом уровне дозы. Когда Соединение 1 вводили в сытом состоянии, медианное время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) представляло собой от 4 до 6 часов. Медианное T_{max} представляло собой 10,05 часов когда Соединение 1 вводили в голодном состоянии при 150 мг, и варьировало в диапазоне от 6 до 12 часов, что свидетельствует о возможном замедленном поглощении в голодном состоянии. Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) после однократной пероральной дозы (в сытом и голодном состоянии) представлял собой между 31 и 44 часами, и варьировал от 11 до 101 часов. Кажущийся объём распределения (V_z/F) был большой и, по видимому, сильно варьировал с наибольшей изменчивостью, наблюдаемой при 2 наивысших уровнях доз 400 мг и 800 мг.

Таблица 5.***Резюме фармакокинетических параметров Соединения 1 После Однократного Перорального Введения Дозы у Здоровых Добровольцев (все После Еды)***

Параметры ФК	Среднее геометрическое (КВ%)					
	Аналит = Соединение 1 в Плазме					
	1					
	2 мг	10 мг	50 мг	150 мг	400 мг	800 мг
N	6	6	6	6	6	6
C_{max} (нг/мл)	0.867 (53)	3.01 (87)	19.5 (39)	93.4 (22)	207 (92)	382 (110)
T_{max}^a (ч)	6.00 (4.00-6.00)	4.00 (2.00 -6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	4.00 (3.00 - 6.00)	6.00 (4.00 - 6.00)
$t_{1/2}^b$ (ч)	NC (NC)	NC (NC)	31 (10.8-53.4)	29.2 (20.0 - 41.5)	44.2 (20.2 - 101)	41.9 (24.1 - 67.8)
$AUC_{0-1_{посл}}$ нг•ч/мл	NC (NC)	NC (NC)	152 (60)	891 (26)	2300 (103)	4390 (100)
$AUC_{0-\infty}$ нг•ч/мл	НВ (НВ)	НВ (НВ)	165 (64)	956 (25)	2580 (93)	4850 (95)
CL/F (л/ч)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	302 (64)	157 (25)	155 (93)	165 (95)
V_z/F (л)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	13500 (45)	6620 (38)	9890 (212)	9970 (144)
V_{ss}/F (л)	НВ (НВ)	НВ (НВ)	8080 (36)	4600 (33)	6580 (152)	6820 (120)

AUC = площадь под кривой концентрации в плазме от времени; CL/F = клиренс при пероральном приеме; C_{max} = максимальная концентрация в плазме; КВ = коэффициент вариации; НВ = не вычислимо; $t_{1/2}$ = период полувыведения; T_{max} = время достижения максимальной концентрации в плазме; V_{ss}/F = объем распределения в стационарном состоянии; V_z/F = объем распределения в терминальной фазе

a Медиана (диапазон)

b Среднее геометрическое (диапазон)

[0128] В рамках данного исследования увеличения разовой дозы, исследование ФК эффекта пищи было проведено с целью изучения экспозиции Соединения 1 в сытом и голодном состояниях при уровне дозы 150 мг. Всего 6 субъектам вводили 150 мг Соединения 1 в каждой из данных 2 групп дозирования. Из данных 6 субъектов, 4 субъекта получали Соединение 1 в той же дозе в сытом и голодном состояниях. Введение Соединения 1 в голодном состоянии приводило к гораздо более плоскому среднему профилю концентрация-время (т. е., со значительно более низкой абсорбцией) по сравнению со средним профилем при той же дозе, вводимой в течение 5 минут после стандартного завтрака. Средние значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} для дозы 150-мг в сытом состоянии составляли примерно 3- и 11-кратно выше, чем в голодном состоянии, соответственно. В таблице 6 представлено резюме параметров ФК на уровне дозы 150 мг при условиях сытого и голодного состояния.

Таблица 6. Резюме фармакокинетических параметров Соединения 1 После Однократного Перорального Введения Дозы у Здоровых Добровольцев - После Еды в сравнении с Голодным Состоянием

Параметры Фармакокинетики	Среднее геометрическое (КВ%)	
	Аналит = Соединение 1 в Плазме	
	150 мг После еды	150 мг Натощак
N	6	6
C_{max} (нг/мл)	93.4 (22)	8.22 (83)
T_{max}^a (ч)	4.00 (3.00 – 6.00)	10.05 (6.00 – 12.00)
$t_{1/2}^b$ (ч)	29.2 (20.0 – 41.5)	38.4 (24.2 – 88.5)
$AUC_{0-t_{посл}}$ (нг•ч/мл)	891 (26)	288 (48)
$AUC_{0-\infty}$ нг•ч/мл	956 (25)	331 (44)
CL/F (л/ч)	157 (25)	454 (44)
V_z/F (л)	6620 (38)	25100 (81)
V_{ss}/F (л)	4600 (33)	25200 (68)

AUC = площадь под кривой концентрации в плазме от времени; CL/F = кажущийся общий клиренс;

C_{max} = максимальная концентрация в плазме; КВ = коэффициент вариации; N = количество субъектов; НВ = не вычислимо; ФК = фармакокинетика; T_{max} = время достижения максимальной концентрации в плазме; $t_{1/2}$ = период полувыведения; V_{ss}/F = кажущийся объем распределения в стационарном состоянии во время терминальной фазы после внесосудистого введения; V_z/F = кажущийся объем распределения во время терминальной фазы после внесосудистого введения.

a Медиана (диапазон)

b Среднее геометрическое (диапазон)

[0129] Параметры ФК $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} были проанализированы отдельно на пропорциональность дозы для Соединения 1, от 50 до 800 мг при введении в сытом

состоянии. Результаты анализа показали, что для каждого удвоения дозы, $AUC_{0-\infty}$ ожидается увеличение в 1,74 раза большее, чем можно было бы ожидать при пропорциональности дозы. C_{max} оказалась большей, чем пропорциональная дозе, но формальный тест был неоднозначным, так как 90% доверительный интервал частично был в пределах интервала 0,8 - 1,25. Заключение пропорциональности дозе среди вводимых доз в сытом состоянии не могло быть сделано на основании $AUC_{0-\infty}$ или C_{max} .

[0130] ФК также оценивали в исследовании многократных доз, увеличения доз, Исследования 2. В части А данного исследования, субъекты были разделены на 3 когорты и получали 50, 150, или 200 мг Соединения 1 или плацебо в течение 14 последовательных дней (по крайней мере 6 субъектов получали Соединение 1 и 2 субъекта получали плацебо в каждой группе). Концентрации в крови Соединения 1 были близки к уровням стабильного состояния после 2 недель дозирования и коэффициент накопления составлял от 2,51 до 3,65. В части В исследовали взаимодействие Соединения 1 с мидазоломом (субстратом CYP3 A4), определяя тем самым существенно ли данное соединение ингибирует метаболизм лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3 A4. Последовательно собирали образцы крови для определения концентрации исследуемого препарата в плазме после введения однократной дозы Соединения 1 и в стабильном состоянии. Все дозирования происходили в сытом состоянии. Также была проведена оценка суточных уровней кортизола, а также, в условиях клэмп-глюкозы, до и в течение периода дозирования.

[0131] Суммарные профили концентрация-время Соединения 1 показали, что поглощение умеренно задерживалось с C_{max} , достигающейся в среднем через 5 часов после перорального приема препарата. В соответствии с исследованием единичной дозы (Исследование 1), концентрации, по видимому, снижались би-экспоненциальным образом, характеризуемым быстрым снижением в течение первых 24 часов. После многократного суточного приема в течение 2 недель, $t_{1/2}$ Соединения 1 превышает 100 часов; таким образом, коэффициент накопления Соединения 1 был между 2,51 и 3,65 (см Таблицу 7). T_{max} оказался согласующимся при всех дозах. Суммарный период полувыведения, нормализованный к массе CL/F и F/V были согласующимися при 150 и 200 мг. Однако, значения для данных последних 2-х параметров при уровне дозы 50 мг были почти в два раза выше. Изменчивость (КВ%) для кажущегося клиренса и объема распределения были большими и не уменьшались с нормализацией к массе.

Таблица 7. Резюме некомпартментных фармакокинетических параметров Соединения 1 После Однократных (День 1) и Многократных (День 14) Пероральных доз 50 мг, 150 мг, и 200 мг Соединения 1 в Части А указанного Исследования

	Среднее геометрическое (КВ%)					
	50 мг День 1	150 мг День 1	200 мг День 1	50 мг День 14	150 мг День 14	200 мг День 14
N	8	9	7	8	9	6
C_{max} (нг/мл)	22.7 (59)	127 (52)	143 (62)	50.3 (56)	222 (58)	314 (93)
T_{max}^a (ч)	4.52 (3.00 – 10.00)	5.00 (5.00 - 6.00)	5.00 (2.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.03)	5.00 (3.00 - 5.00)
Эффективный $t_{1/2}^b$ (ч)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	37.7 (27.4)	32.7 (29.7)	52.0
$AUC_{0-\infty}$ (нг•ч/мл)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	980 (53.8)	4680 (104)	5660 (122)
$AUC_{0-24ч}$ (нг•ч/мл)	97.6 (58)	590 (56)	559 (55°)	273 (56)	1480 (66)	2040 (98)
C_{avg} (нг/мл)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	11.4 (56)	61.7 (66)	85.0 (98)
CL_{aa}/F (л/ч)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	183 (56)	101 (66)	98 (98)
Вес-норм						
Cl_{aa}/F (л/ч/кг)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	2.88 (46.9)	1.42 (72.9)	1.50 (89.9)
V_z/F (л)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	33500 (90)	17600 (59)	16300 (76)
V_{ss}/F (л)	НВ НВ	НВ НВ	НВ НВ	12900 (91)	6170 (40)	5080 (78)
Вес-норм						
V_{ss}/F (л/кг)	НВ НВ НВ	НВ НВ НВ	НВ НВ НВ	204 (71.3) 2.80	86.5 (41.0) 2.51	77.4 (68.6) 3.65
K_H	НВ	НВ	НВ	(27.4)	(29.7)	(34.4)

AUC = площадь под кривой концентрации в плазме от времени; CL/F = кажущийся клиренс; C_{max} = максимальная концентрация в плазме; K_H = коэффициент накопления рассчитанный как AUC_{0-24} Дня 14/ AUC_{0-24} Дня 1; $t_{1/2}$ = терминальный период полувыведения; эффективный $t_{1/2}$ = период полувыведения рассчитанный по коэффициенту накопления; T_{max} = время достижения максимальной концентрации в плазме; V_{ss}/F = объем распределения в стационарном состоянии; V_z/F = объем распределения в терминальной фазе; Вес-норм = нормализовано к весу

a Медиана (диапазон)

b Среднее геометрическое (диапазон)

с n = 6, Выпадающий Субъект 306 не включен в расчет сводных статистических данных.

[0132] В Таблице 8 представлены результаты оценки пропорциональности дозе для AUC_{0-24} и C_{max} среди исследуемого диапазона доз. Для AUC_{0-24} и C_{max} , скорректированный средний наклон на День 1 и День 14 был выше значения 1, предполагая, немного большее, чем пропорциональное увеличение значений AUC_{0-24} и C_{max} с увеличением дозы.

Таблица 8. Резюме Оценки Пропорциональности Дозе, Вычисленные в Степенной Модели для Соединения 1 в Плазме

Параметр	День	Средний Уклон	Среднеквадратичная Погрешность	90% ДИ для Уклона	КВ%
AUC_{0-24} (нг ч/мл)	1	1.40	0.194	(1.069, 1.737)	59.3
	14	1.48	0.221	(1.104, 1.864)	69.1
C_{max} (нг/мл)	1	1.41	0.185	(1.092, 1.728)	57.5
	14	1.33	0.210	(0.972, 1.693)	64.8

AUC = площадь под кривой концентрации в плазме от времени; C_{max} = максимальная концентрация в плазме

Безопасность

[0133] Безопасность Соединения 1 оценивали в 2 исследованиях Фазы 1 у здоровых взрослых добровольцев (Исследование 1 и Исследование 2). В обоих исследованиях оценивали нежелательные явления (НЯ), клинические лабораторные исследования, жизненно важные признаки (артериальное давление в положении лёжа на спине и частота пульса) и электрокардиограммы (ЭКГ). В целом, в Исследовании 1, Соединение 1 хорошо переносилось. Соединение 1, при введении в виде многократных доз до 200 мг, как правило, хорошо переносилось в исследуемой здоровой популяции субъектов.

[0134] В Исследовании 1 были исследованы эффекты на значимых биомаркерах для лечения алкогольной зависимости. Пять кластеров Вопросника Addiction Research Center Inventory (ARCI-49) были использованы для сравнения эффекта Соединения 1 с плацебо: Шкала Группы Морфина-Фенамина измеряющая эйфорию; Шкала Группы Лизергиновой-кислоты-Диэтиламида оценивающая дисфорические и соматические изменения; Шкала Группы Пентобарбитала-Аминазина-Алкоголя измеряющая седацию; Шкала Группы Фенамина (BG) измеряющая интеллектуальную эффективность и энергию; Шкала Группы Амфетамина измеряющая эффекты влияния d-амфетамина, соответственно. Не

наблюдалось систематического характера или реакция на дозу для отличия от базовой линии или для разницы по сравнению с плацебо в каждом кластере.

[0135] Таким образом, одиночные, пероральные дозы до 800 мг и многократные дозы до 200 мг Соединения 1 были хорошо переносимыми здоровыми мужскими и женскими субъектами.

Пример 4: Клинические исследования многократных доз, увеличения доз Фазы 2

[0136] Когорта А Исследования Фазы 2 включает 6-недельное исследование многократных доз, увеличения доз Соединения 1 для лечения взрослых с классической ВГКН. После обследования пациенты, удовлетворяющие критериям, будут включены в 6-недельный период лечения с последующим 4-недельным отмывочным периодом/периодом последующего наблюдения.

[0137] Данная когорта будет состоять приблизительно из 9 пациентов, которые будут принимать Соединение 1 ежедневно в течение 6 недель. Соединение 1 будут вводить в виде пероральной суточной дозы. У пациентов будут проводить определение Соединения 1 титрованием среди трех возрастающих дозировок с интервалом в 2 недели. Пациенты будут получать оценки ФК/ФД в течение ночи, выполненные в начале исследования, которые включают оценку в течение ночи перед введением дозы и оценку в течение ночи для ФК/ФД после введения первой дозы. В конце каждого 2-недельного периода дозирования пациенты возвращаются для однократного посещения в течение ночи для оценок стационарных ФК/ФД. Последующее амбулаторное посещение произойдет через 30 дней после введения последней дозы. После завершения начальной когорты (Когорта А), исследование перейдет к схеме многократных нарастающих доз (МНД), включающей до 3 последовательных когорт (Когорты В, С и D) для дополнительной оценки безопасности, ФК и ФД для различных режимов дозирования SPR001 и определения оптимального режима дозирования. Каждая когорта будет проходить 2-недельный подготовительный период, 2-недельный период лечения и 30-дневный отмывочный период/период последующего наблюдения. Во время подготовительного периода, который будет проходить во время обследования, субъекты будут регистрировать в бумажном дневнике каждую дозу принимаемого глюкокортикоидного лекарства, время каждого приема пищи и время, когда они ложились спать и просыпались каждый день, чтобы обеспечить соблюдение фонового уровня глюкокортикоидов и стабильность их распорядка дня.

[0138] Пациенты в Когорте В будут получать исследуемый препарат в дозе 200 мг два раза в день, с дозой утром и дозой вечером, во время еды или употребления стандартизированного перекуса. Для Когорт С и D уровень дозы, а также частота и время

дозирования будут определены на основе промежуточных данных предыдущих когорт. Однако уровень дозы каждой последующей когорты будет ограничен вдвое дневным уровнем дозы предыдущей когорты.

Схема Исследования

- Тип Исследования: Интервенционный
- Основная Цель: Лечение
- Фаза Исследования: Фаза 2
- Интервенционная Модель Исследования: Последовательное назначение
- Количество Когорт: До 4
- Маскировка: Нет маскировки
- Размещение: Нерандомизированное
- Зачисление: До около 27 [Ожидаемое количество]

Разветвления и Вмешательства

Группы	Назначенные Вмешательства
Экспериментальная: Когорта А Первой когорте из 9 пациентов будут вводить Соединение 1 при дозировке 200 мг каждый день в течение 2 недель и повышать до 600 мг в сутки в течение 2 недель и до 1000 мг в сутки в течение 2 недель.	Лекарственное Средство: Соединение 1 капсулы 200 мг
Экспериментальная: Когорта В Пациентам Когорты В будут вводить Соединение 1 при дозировке 200 мг дважды в день (2 р/сут) в течение 2 недель.	Лекарственное Средство: Соединение 1 капсулы 200 мг
Экспериментальная: Когорта С Дозу/режим дозирования для Когорты С будут определены на основе промежуточного обзора данных безопасности и ФК/ФД из предыдущих Когорт.	Лекарственное Средство: Соединение 1 капсулы 50 мг или 200 мг
Экспериментальная: Когорта D Дозу/режим дозирования для Когорты С будут определены на основе промежуточного обзора данных безопасности и ФК/ФД из предыдущих Когорт.	Лекарственное Средство: Соединение 1 капсулы 50 мг или 200 мг

Критерии Эффективности

Первичный Критерий Эффективности:

1. Оценить безопасность Соединения 1 у пациентов с ВГКН.
2. Оценить эффективность Соединения 1 у субъектов с классическим ВГКН, измеренную в процентном и абсолютном изменении 17-ОНР по сравнению с исходным уровнем.

Вторичный Критерий Эффективности:

3. Исследовать дозу (дозы) Соединения 1, которые вызывают изменения в фармакодинамике концентрации АКТГ, андростендиона и тестостерона в плазме, измеренную в абсолютном и процентном изменении от базовой линии в зависимости от дозы.
4. Определить фармакокинетику Соединения 1 у пациентов с ВГКН.
5. Изучить возможные связи между фармакодинамикой и фармакокинетикой.

Поисковой

7. Исследовать дозу (дозы) Соединения 1, которые вызывают изменения в фармакодинамике биомаркеров в моче, измеренную в абсолютном и процентном изменении от базовой линии в зависимости от дозы.

Пригодность

- Минимальный возраст: 18 лет
- Максимальный возраст:
- Пол: Все
- Гендерный: №
- Допускаются здоровые добровольцы: №
- Критерии: Включение

Критерии:*Критерии Включения:*

- пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет или старше.
- Документированный диагноз классической ВГКН из-за дефицита 21-гидроксилазы
- Повышенный 17-ОНР при скрининге
- На стабильном режиме замены глюкокортикоидов в течение как минимум 30 дней

Критерии Исключения:

- Клинически значимое неустойчивое состояние, болезнь или хроническое заболевание
- Клинически значимое психическое расстройство.
- Клинически значимое абнормальное лабораторное заключение или оценка
- История двусторонней адреналэктомии или гипопитуитаризма
- Беременные или кормящие женщины

- Использование любого другого исследуемого препарата в течение 30 дней
- Неспособность понять и соблюдать процедуры исследования, понять риски, и/или нежелание предоставить письменное информированное согласие.

Результаты:

Исследование Фазы 2 показало, что Соединение 1 в целом хорошо переносимо. В Исследовании был установлен диапазон безопасных доз после изучения широкого спектра доз (5-кратный диапазон) (см. ФИГ. 1).

[0139] Что касается реакции уровня пациента на Соединение 1, 80% показали снижение АКТГ (см. ФИГ. 2). Как правило, ослабление АКТГ свидетельствует о взаимодействии с мишенью и функциональном антагонизме CRF1. 80% испытуемых пациентов продемонстрировали снижение АКТГ. 70% субъектов продемонстрировали снижение АКТГ более чем на 25%. 40% субъектов находились в нормальном диапазоне после лечения.

[0140] Снижение 17-ОНР демонстрирует «контроль» заболевания на основе стандартных принципов клинической рекомендации. Это позволяет снизить дозы стероидов. 80% субъектов продемонстрировали снижение 17-ОНР (см. ФИГ. 3). 50% субъектов продемонстрировали снижение 17-ОНР более чем на 25%. 50% субъектов находились в пределах диапазона клинической рекомендации (1200 нг/дл) после лечения.

Соединение 1 угнетает утренний рост А4, что указывает на способность контролировать избыточное продуцирование андрогенов и связанные с этим симптомы (см. ФИГ. 4). 100% субъектов продемонстрировали снижение Андростендиона (при различных дозах). 60% субъектов продемонстрировали снижение Андростендиона более чем на 25%. 50% субъектов находились в пределах диапазона нормальных значений после лечения.

Пример 5: Разработка Состава

[0141] Задачи данного эксперимента заключались в том, чтобы (1) оценить различные составы для получения таблетки с ядром с немедленным высвобождением 200 мг Соединения 1; (2) оценить профили растворения таблеток Соединения 1 в процессе влажной грануляции и в грануляции с Гелуциром 48/16 и/или с Витамин Е ТПГС; и (3) оценить растворение таблеток/капсул в различных биологически релевантных средах и условиях погружения, чтобы сравнить растворение АФИ в капсуле.

Экспериментальные Результаты

[0142] Разработку состава таблеток Соединения 1 проводили в два этапа.

[0143] На первом этапе производства были изготовлены две пробные композиции с немедленным высвобождением. Первое испытание заключалось в грануляции Соединения 1 с использованием Гелуцира (10%) и включало наполнители и разрыхлители. В составе

не использовали поверхностно-активные вещества. Гранулы были окончательно смешаны и спрессованы при весе таблетки 500 мг. Никаких трудностей при грануляции и прессовании не наблюдалось. Второе испытание включало влажную грануляцию с ГПЦ в качестве связующего с наполнителями и разрыхлителями. Лаурилсульфат натрия использовали в качестве поверхностно-активного вещества в концентрации 1%. Гранулы были более мягкими по сравнению с первым испытанием, а конечная смесь обладала плохой сыпучестью. Содержание наполнителя в гранулированной части было увеличено для улучшения отклонения сыпучести и массы при прессовании. Таблетки прессовали при весе таблетки 600 мг. Первые и вторые пробные партии были испытаны на растворение в различных биологически релевантных средах - ИЖС (имитированный желудочный сок), ИКЖ (имитированная кишечная жидкость), ГолИКЖ (имитированная кишечная жидкость в голодном состоянии) и СытИКЖ (имитированная кишечная жидкость в сытом состоянии).

[0144] На втором этапе производства были изготовлены два дополнительных состава с Гелуциром и Витамина Е ТПГС в процентном отношении 8% и с высокой концентрацией лаурилсульфата натрия. Процентное содержание сурфактанта было увеличено до 7%. Таблетки прессовали при весе таблетки 570 мг. В процессе производства трудностей не наблюдалось. Дальнейшее исследование включало производство с высокой концентрацией Гелуцира (25%). Из-за высокой концентрации Гелуцира в составе, невозможно было спрессовать гранулы, и они были вручную помещены в капсулы 0 размера.

[0145] Было рекомендовано дополнительное развитие процесса влажной грануляции, поскольку сыпучесть была плохой, а размер частиц гранул не был оптимальным. Гранулы из состава для влажной грануляции также демонстрировали отклонение массы во время прессования.

[0146] Высвобождение в ИКЖ и ГолИКЖ было очень низким, в пределах от 0,5% до 3% за 60 минут для составов с Гелуциром и ГПЦ. Высвобождение в ИЖС и СытИКЖ было выше и варьировалось от 11-16% в течение 60 минут. Более высокое высвобождение в ИЖС и СытИКЖ, возможно, связано с присутствием поверхностно-активных веществ в данных средах. Тем не менее, растворение в биологически релевантных средах не показывало улучшения с липидными вспомогательными веществами или высокой концентрацией поверхностно-активных веществ. Высвобождение в ИКЖ и СытИКЖ было ниже 2%, в ИЖС около 15% и 10% в СытИКЖ через 60 минут. Не наблюдалось улучшения растворения при высокой концентрации Гелуцира в составе капсулы. Сравнение растворения АФИ в капсуле и различных составов не показало какого-либо

улучшения растворения. Исследование ФК на животных также проводилось с составом влажной грануляции и составом, содержащим Гелуцир. Исследования растворения и рК указывают на то, что текущий подход к составу может не быть пригодным для улучшения биодоступности Соединения 1 или минимизации пищевого эффекта. Другой подход к составу рекомендуется для Соединения 1 в исследованиях Фазы 2/3.

Пример 6: Предварительный Состав Таблетки

[0147] Цель общих экспериментов заключалась в разработке, изготовлении и коммерциализации небольшой таблетки или капсулы для нерастворимого лекарственного вещества (растворимость менее 0,002 мг/мл в воде и при всех физиологических значениях рН в диапазоне от 1,2 до 7,5) и дозировки до 200 мг. Таблетка должна немедленно высвободиться в среду растворения с использованием USP Apparatus I или II.

Критерии Успеха

1. Масса таблетки менее чем 400 мг при дозировке 200 мг.
2. Более чем 70% растворяется в течение 60 минут в обычных средах растворения.

Общая Методика Производства

[0148] Соответствующие вспомогательные вещества просеивали вручную и затем смешивали в сухом виде. Добавляли раствор связующего и смесь подвергали влажной грануляции. Затем гранулы подвергали влажному измельчению и высушивали.

Полученные гранулы подвергали сухому измельчению и добавляли к другим соответствующим гранулам и вспомогательным веществам. Затем данную смесь прессовали в таблетки до целевого веса таблетки.

[0149] Грануляция была разработана с участием минимального количества и числа вспомогательных веществ. Для грануляции применяли по меньшей мере 90% Соединения 1 с поверхностно-активным веществом и со связующим веществом, а в некоторых случаях - с суперразрыхлителем. После того, как грануляция была успешно завершена, были добавлены другие вспомогательные вещества, для обеспечения прессования. Данные вспомогательные вещества включали добавку для прессования, смазывающее вещество, средство против прилипания и суперразрыхлитель.

[0150] Две смеси были гранулированы. Одна смесь содержала 95% Соединения 1, 1% лаурилсульфата натрия и 4% ГПЦ-EXF. Вторая смесь содержала 91% Соединения 1, 1% лаурилсульфата натрия (поверхностно-активное вещество и смачивающий агент), 6% ПВП (водорастворимое связующее) и 2% Ac-di-sol (набухающий в воде суперразрыхлитель).

[0151] Гранулы, состоящие из ГПЦ-EXF (связующее вещество), дополнительно смешивали с SiO₂ (средство, улучшающее текучесть и средство против прилипания), ас-

di-sol (набухающий в воде разрыхлитель) и стеаратом магния (смазывающее вещество). К таблеткам добавляли разное количество МКЦ (0, 10 и 20%). Все три состава (90%, 81% и 71% DL) быстро растворялись, и не было никаких существенных изменений в ускоренных условиях стабильности в условиях открытой емкости. Грануляцию с ПВП в качестве связующего проводили повторно три раза. Первый состав гранул состоял из 93% Соединения 1, 6% ПВП и 1% ДСН. Данный состав продемонстрировал худшие производственные характеристики (текучесть гранул), однако таблетки продемонстрировали приемлемое растворение. Дополнительное изучение стабильности не проводилось.

[0152] Вторая грануляция (идентичная первой) имела приемлемые производственные характеристики (хорошая текучесть и сжатие), однако растворение происходило несколько медленнее, и были значительные изменения в процессе изучения стабильности в очень стрессовых условиях.

[0153] Третий состав гранул состоял из 91% Соединения 1, 6% ПВП, 1% ДСН и 2% Ac-di-sol в качестве внутригранулярного суперразрыхлителя. Гранулы дополнительно смешивали с SiO₂ (средство, улучшающее текучесть и средство против прилипания), ac-di-sol (набухающий в воде разрыхлитель) и стеаратом магния (смазывающее вещество). К таблеткам добавляли разное количество МКЦ (0, 10 и 20%). Все три состава (86%, 77% и 68% DL) быстро растворялись.

[0154] Это демонстрирует, что таблетка Соединения 1 с растворимостью в воде менее 0,002 мг/мл, при поддержании содержания лекарственного средства выше 50%, удовлетворительно растворяется в обычных средах для растворения (1% ДСН и USP apparatus II). Таблетка была изготовлена с применением обычного способа влажного гранулирования с высоким сдвигом.

Таблица 10. Краткое изложение растворимости Соединения 1 в различных водных средах (n=2, 24 часа при комнатной температуре)

Водная среда	pH Равновесия	Растворимость мг/мл	Стандартное отклонение (n=2)	Описание
Вода	7.78	0.0003	0.0000	Нерастворимое
0.1 ННСІ	1.06	0.0018	0.0000	Нерастворимое
0.01 ННСІ	2.06	0.0004	0.0000	Нерастворимое
0.001 ННСІ	3.36	0.0003	0.0000	Нерастворимое
pH 4.5 Ацетат (USP)	4.65	0.0005	0.0000	Нерастворимое
pH 6.0 Фосфат (USP)	6.08	0.0002	0.0000	Нерастворимое
pH 7.5 Фосфат (USP)	7.57	0.0006	0.0000	Нерастворимое
0.1 Н NaOH	11.65	0.0002	0.0000	Нерастворимое
ИЖС	2.25	0.0204	0.0001	Нерастворимое
ГолИКЖ	6.73	0.0036	0.0000	Нерастворимое
ГолИКЖ	5.16	0.0104	0.0000	Нерастворимое

Пример 7: Состав Таблетки А

[0155] Три состава были приготовлены с применением влажной грануляции с обычными гранулами и ПВП К30 в качестве связующего (см. Таблицу 11). Гранулы разбавляли МКЦ РН102 с содержанием лекарственного средства 95%, 85% и 75%, соответственно.

Таблица 11. Производственные Рецептуры А

Материал	А-1		А-2		А-3	
	%мас./мас.	мг/таблетка	%мас./мас.	мг/таблетка	%мас./мас.	мг/таблетка
Стандартно Гранулированный						
Соединение 1	93	200.00	93	200.00	93	200.00
Повидон Компендиальный [plasdoneK29/32]	6	12.90	6	12.90	6	12.90
Kolliphor® мелкодисперсный ДСН	1	2.15	1	2.15	1	2.15
Экстрагранулированный						
Стандартные гранулы	95	215.05	85	215.05	75	215.05
Микрокристаллическая Целлюлоза РН102	-	0.00	10	25.30	20	57.35
Кроскармеллоза натрия, Компендиальная	3	6.79	3	7.59	3	8.60
Диоксид кремния (Aerosil200Pharma)	1	2.26	1	2.53	1	2.87
LIGAMEDMF-2-V Стеарат Магния	1	2.26	1	2.53	1	2.87
Целевая Масса Таблетки (мг)		226.37		253.00		286.73

[0156] Соединение 1, Повидон и лаурилсульфат натрия смешивали для получения сухой смеси. К сухой смеси добавляли воду и подвергали влажной грануляции при скорости вращения лопастного колеса около 550-560 об/мин. Влажные гранулы затем просеивали и высушивали. Сухие гранулы просеивали, после чего гранулы прессовали в таблетки.

[0157] В контрольных испытаниях процесса каждая таблетка была удовлетворительной. Результаты растворения А-1 и А-3 демонстрируют похожие кривые, тогда как для А-2 оно происходило несколько медленнее, чем два других в первых нескольких точках (см. Таблицу 12 и Фиг. 5).

Таблица 12. Растворение для Производственных Рецептур А

Растворение в среде 0.1 Н НСІ + 1.0% ДСН при 50 об/мин и 900 мл с использованием USP-II (Paddle)			
Временные точки (минут)	А-1	А-2	А-3
5 минут	48.4	35.0	46.7
10 минут	58.3	48.2	56.4
15 минут	65.2	55.9	62.2
20 минут	70.4	61.3	65.9
30 минут	78.1	68.3	71.9
45 минут	85.6	77.4	79.3
60 минут	91.5	84.1	85.1
90 минут	98.5	92.6	91.9
120 минут	100.5	97.2	95.6

Пример 8: Состав Таблетки В

[0158] Три состава были приготовлены с применением влажной грануляции с обычными гранулами и ПВП К30 в качестве связующего (см. Таблицу 13). Гранулы разбавляли МКЦ РН102 с содержанием лекарственного средства 95%, 85% и 75%, соответственно.

Таблица 13. Производственные Рецептуры В

Материал	В-1		В-2		В-3	
	%мас./мас.	мг/таблетка	%мас./мас.	мг/таблетка	%мас./мас.	мг/таблетка
Стандартно Гранулированный						
Соединение 1	93	200.00	93	200.00	93	200.00
Повидон Компендиальный [plasdoneK29/32]	6	12.90	6	12.90	6	12.90
Kolliphor® мелкодисперсный ДСН	1	2.15	1	2.15	1	2.15
Экстрагранулированный						
Стандартные гранулы	95	215.05	85	215.05	75	215.05
Микрокристаллическая Целлюлоза РН102	-	0.00	10	25.30	20	57.35
Кроскармеллоза натрия, Компендиальная	3	6.79	3	7.59	3	8.60
Диоксид кремния (Aerosil200Pharma)	1	2.26	1	2.53	1	2.87
LIGAMEDMF-2-V Стеарат Магния	1	2.26	1	2.53	1	2.87
Целевая Масса Таблетки (мг)		226.37		253.00		286.73

[0159] Соединение 1, Повидон и лаурилсульфат натрия смешивали для получения сухой смеси. К сухой смеси добавляли воду и подвергали влажной грануляции при скорости вращения лопастного колеса около 600-610 об/мин. Влажные гранулы затем просеивали и высушивали. Сухие гранулы просеивали, после чего гранулы прессовали в таблетки.

[0160] Результаты растворения показали более медленное растворение, чем у предыдущих таблеток, что может быть вызвано большим количеством гранул и более высокой твердостью (см. Таблицу 14 и Фиг. 6).

Таблица 14. Растворение для Производственных Рецептур В

Растворение в среде 0.1 Н НСl + 1.0% ДСН при 50 об/мин и 900 мл с использованием USP-II (Paddle)			
Временные точки (минут)	В-1	В-2	В-3
5 минут	9.4	13.7	20.4
10 минут	21.2	33.3	47.0
15 минут	28.6	47.8	56.4
20 минут	34.7	54.3	61.9
30 минут	41.8	62.0	68.2
45 минут	49.5	70.1	74.4
60 минут	56.3	75.8	78.8
90 минут	66.9	84.0	84.3
120 минут	74.8	89.5	87.4

Пример 9: Состав Таблетки С

[0161] Три состава были приготовлены с применением влажной грануляции с обычными гранулами и ПВП К30 в качестве связующего, и 2% кроскармеллозы натрия (см. Таблицу 15).

Таблица 15. Производственные Рецептуры С

Название Материала	С-1		С-2		С-3	
	%мас./мас.	мг/таблетка	%мас./мас.	мг/таблетка	%мас./мас.	мг/таблетка
Стандартно Гранулированный						
С07102401-F	91	200	91	200	91	200
Повидон Компендиальный [pladoneK29/32]	6	13.2	6	13.2	6	13.2
Kolliphor® мелкодисперсный ДСН	1	2.2	1	2.2	1	2.2
Кроскармеллоза натрия, Компендиальная	2	4.4	2	4.4	2	4.4
Экстрагранулированный						
Стандартные гранулы	95	219.78	85	219.78	75	219.78
Микрокристаллическая Целлюлоза РН102	-	-	10	25.86	20	58.61
Кроскармеллоза натрия, Компендиальная	3	6.94	3	7.76	3	8.79
Диоксид кремния (Aerosil200Pharma)	1	2.31	1	2.59	1	2.93
LIGAMEDMF-2-V Стеарат Магния	1	2.31	1	2.59	1	2.93
Целевая Масса Таблетки (мг)		231.36		258.60		293.06

[0162] Соединение 1, Повидон, кроскармеллозу натрия и лаурилсульфат натрия смешивали для получения сухой смеси. К сухой смеси добавляли воду и подвергали влажной грануляции при скорости вращения лопастного колеса около 600-610 об/мин. Влажные гранулы затем просеивали и высушивали. Сухие гранулы просеивали, после чего гранулы прессовали в таблетки.

[0163] Результаты растворения показали более быстрое растворение, чем у других таблеток, что может быть вызвано дополнительным количеством кроскармеллозы натрия (см. Таблицу 16 и Фиг. 7).

Таблица 16. Растворение для Производственных Рецептур С

Растворение в среде 0.1 Н НСІ + 1.0% ДСН при 50 об/мин и 900 мл с использованием USP-II (Paddle)			
Временные точки (минут)	1806DFP2555-02А	1806DFP2555-02В	1806DFP2555-02С
5 минут	26.3	25.1	26.2
10 минут	66.3	62.7	65.8
15 минут	79.9	81.7	77.8
20 минут	85.4	89.3	83.6
30 минут	90.6	94.9	88.5
45 минут	94.2	98.3	92.4
60 минут	95.4	99.6	94.1
90 минут	95.3	100.2	95.0
120 минут	95.5	100.4	95.7
250 об/мин /5 мин	95.6	100.5	98.0

Пример 10: Состав Таблетки D

[0164] Два состава были приготовлены с применением влажной грануляции (см. Таблицу 17).

Таблица 17. Производственные Рецептуры D

Название Материала	D-1			D-2		
	%мас./мас.	мг/таблетка	Состав партии	%мас./мас.	мг/таблетка	Состав партии
C07102401-F	71.25	200.000	570.00	77.35	200.000	546.00
Klucel™EXF PHARM Гидроксипропилцеллюлоза	3.00	8.421	24.00	-	-	-
Повидон Компендиальный [plasdoneK29/32]	-	-	-	5.10	13.187	36.00
Kolliphor® мелкодисперсный ДСН	0.75	2.105	6.00	0.85	2.198	6.00
Кроскармеллоза натрия, Компендиальная	-	-	-	1.70	4.396	12.00
Экстрагранулированный материал						
Микрокристаллическая Целлюлоза PH102	20.00	56.140	160.00	10.00	25.856	70.59
Кроскармеллоза натрия, Компендиальная	3.00	8.421	24.00	3.00	7.757	21.18
Диоксид кремния (Aerosil200Pharma)	1.00	2.807	8.00	1.00	2.586	7.06
LIGAMEDMF-2-V Стеарат Магния ^{tearate}	1.00	2.807	8.00	1.00	2.586	7.06
Целевая Масса Таблетки (мг)		280.701	800.00		258.566	705.89

[0165] Соединение 1, Повидон, кроскармеллозу натрия и лаурилсульфат натрия смешивали для получения сухой смеси. К сухой смеси добавляли воду и подвергали влажной грануляции при скорости вращения лопастного колеса около 600-610 об/мин.

Влажные гранулы затем просеивали и высушивали. Сухие гранулы просеивали, после чего гранулы прессовали в таблетки.

[0166] Профиль высвобождения Состава D-1 и D2 был аналогичен предыдущим составам без существенных изменений (см. Таблицу 18).

Таблица 18. Растворение для Производственных Рецептур C

Растворение в среде 0.1 Н НСl + 1.0% ДСН при 50 об/мин и 900 мл с использованием USP-II (Paddle)		
Временные точки (минут)	D-1	D-2
5 минут	18.7	30.6
10 минут	43.8	72.1
15 минут	56.9	85.1
20 минут	65.2	91.5
30 минут	73.9	96.4
45 минут	81.9	99.9
60 минут	87.1	101.3
90 минут	92.4	102.3
120 минут	95.6	-
250 об/мин /5 мин	99.4	100.9

[0167] Оба состава демонстрируют более быстрый профиль высвобождения в средах ИЖС (см. Таблицу 19).

Таблица 19. Растворение для Производственных Рецептур C в среде ИЖС

Растворение в среде ИЖС при 60 об/мин и 900 мл с использованием USP-II (Paddle)			
Временные точки (минут)	D-1	D-2	Капсула с Соединением 1
5 минут	10.8	7.0	0.3
10 минут	18.4	11.0	1.9
15 минут	21.3	11.8	4.2
20 минут	23.4	12.2	6.5
30 минут	24.4	12.4	9.4
45 минут	26.1	12.8	13.6
60 минут	25.7	13.0	15.1
90 минут	27.9	13.1	15.5
120 минут	28.2	13.2	15.2
250 об/мин /5 мин	28.0	13.2	15.8

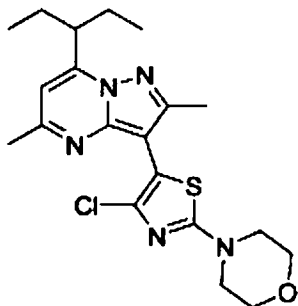
[0168] В то время как предпочтительные варианты реализации данного изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалисту в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены в только качестве примера.

Многочисленные варианты, изменения и замены будут очевидны специалистам в данной

области техники без отступления от сущности данного изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам реализации изобретения, описанные в данном документе, могут быть использованы в практической реализации данного изобретения. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем данного изобретения, и что способы и структуры в пределах объема данной формулы и их эквиваленты охватываются ею.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

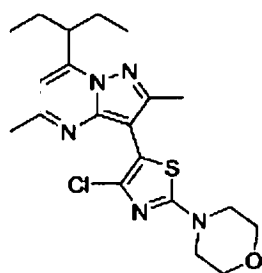
1. Фармацевтическая композиция в форме капсулы, содержащая Соединение 1:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 1 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
3. Фармацевтическая композиция по пп. 1-2, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 5 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 500 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 400 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

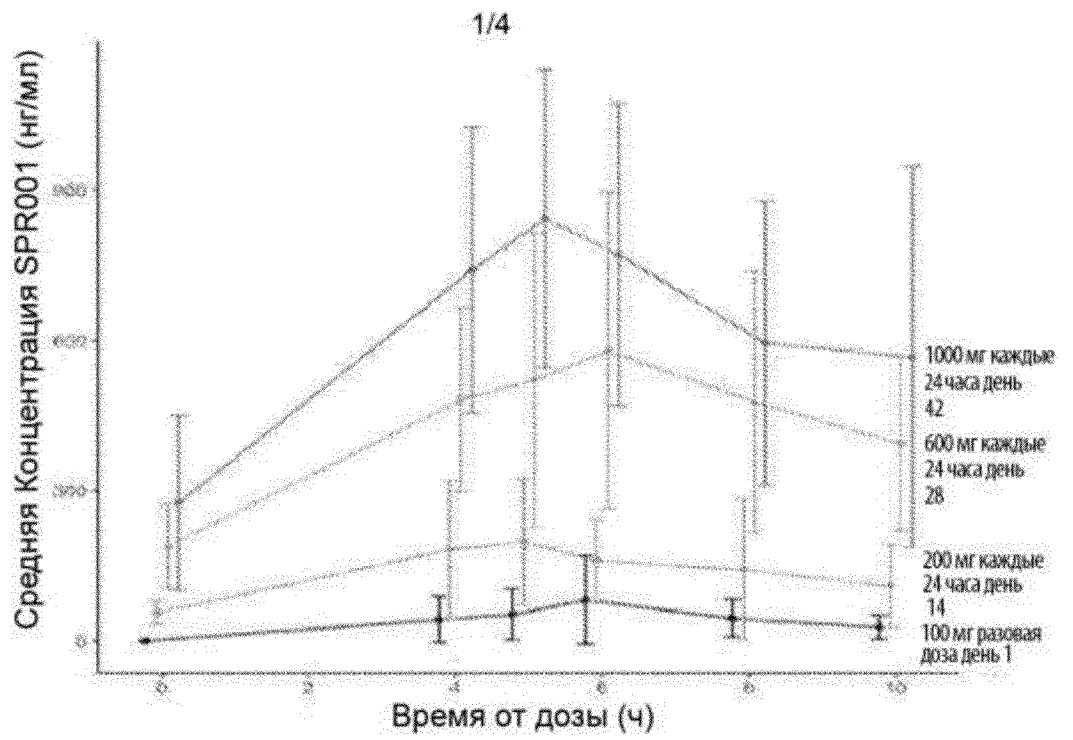
21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 30 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват находится в форме микрочастиц.
23. Фармацевтическая композиция по п. 22, отличающаяся тем, что средний размер микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 20 мкм.
24. Фармацевтическая композиция по пп. 22-23, отличающаяся тем, что средний размер микрочастиц составляет от около 5 мкм до около 15 мкм.
25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-24, отличающаяся тем, что средний размер микрочастиц составляет менее чем около 10 мкм.
26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-25, отличающаяся тем, что указанная капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.
27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-25, отличающаяся тем, что указанная капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу.
28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, отличающаяся тем, что капсулу формируют с применением материалов, выбранных из группы, состоящей из природного желатина, синтетического желатина, пектина, казеина, коллагена, белка, модифицированного крахмала, поливинилпирролидона, акриловых полимеров, производных целлюлозы и любых их комбинаций.
29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-28, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция не содержит дополнительных вспомогательных веществ.
30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-28, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно включает одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
31. Фармацевтическая композиция в форме таблетки, содержащая Соединение 1:



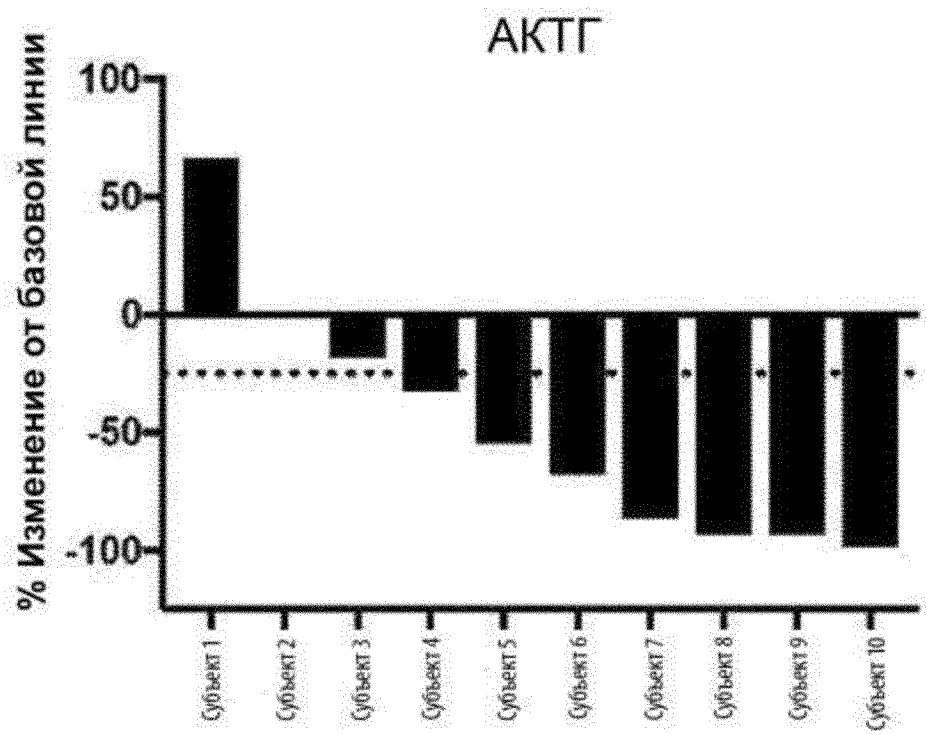
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-35, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 300 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-35, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 250 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
45. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-35, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 200 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
46. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-35, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 150 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
47. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-36, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 100 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
48. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-36, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 80 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
49. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-36, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 60 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
50. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-36, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 50 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
51. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-36, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 30 мг Соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-50, отличающаяся тем, что Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват находится в форме микрочастиц.
52. Фармацевтическая композиция по п. 51, отличающаяся тем, что средний размер микрочастиц составляет от около 1 мкм до около 20 мкм.

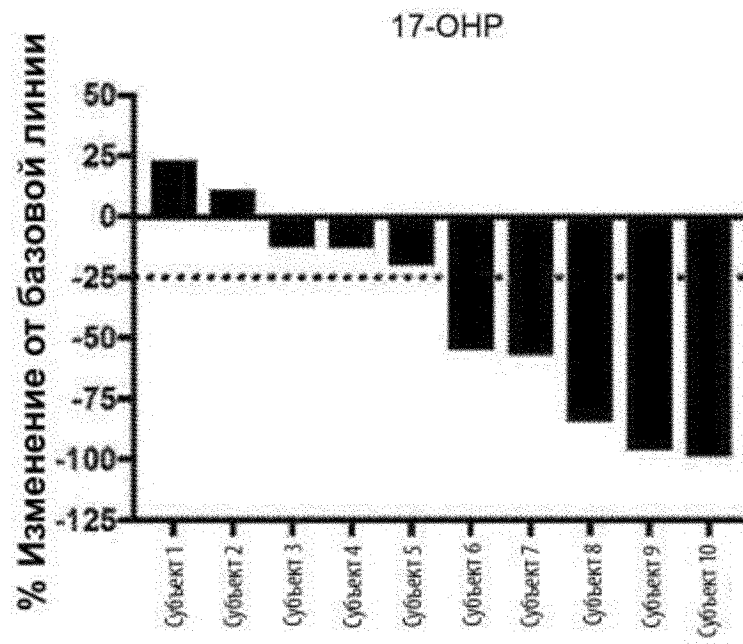
53. Фармацевтическая композиция по пп. 51-52, отличающаяся тем, что средний размер микрочастиц составляет от около 5 мкм до около 15 мкм.
54. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-53, отличающаяся тем, что средний размер микрочастиц составляет менее чем около 10 мкм.
55. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-54, отличающаяся тем, что таблетку получают прессованием, формованием или экструзией.
56. Фармацевтическая композиция по п. 55, отличающаяся тем, что таблетку получают экструзией горячего расплава.
57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-56, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно включает одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
58. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-57, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция является стабильной при 25 °С в течение по меньшей мере 1 месяца.
59. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-58, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция является стабильной при 25 °С в течение по меньшей мере 3 месяцев.
60. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-59, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция является стабильной при 25 °С в течение по меньшей мере 6 месяцев.
61. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-60, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция является стабильной при 25 °С в течение по меньшей мере 9 месяцев.
62. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-61, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция является стабильной при 25 °С в течение по меньшей мере 12 месяцев.



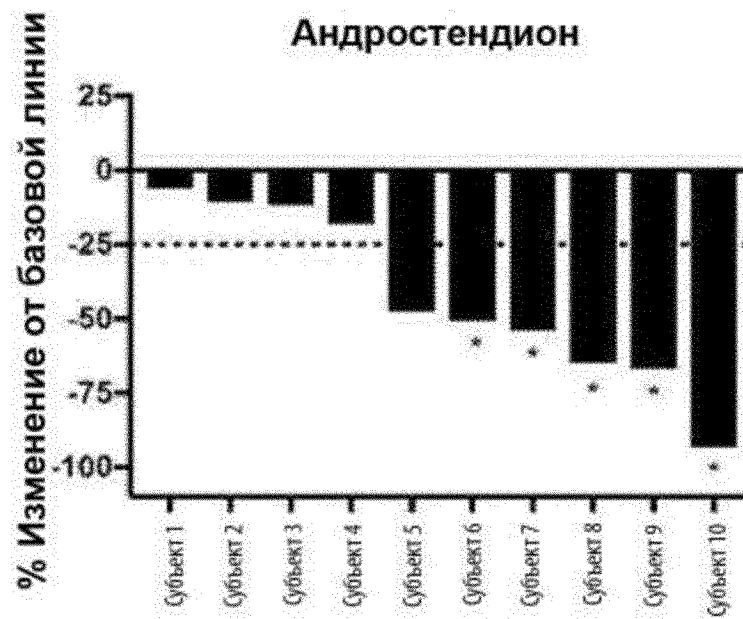
Фиг. 1



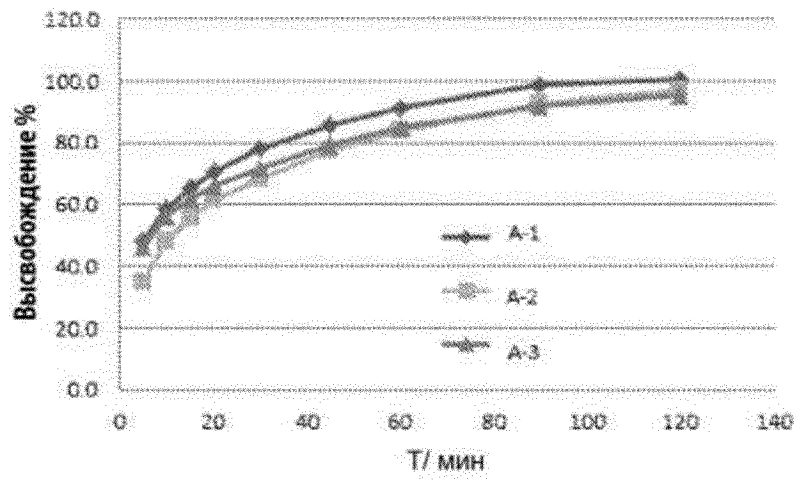
Фиг. 2



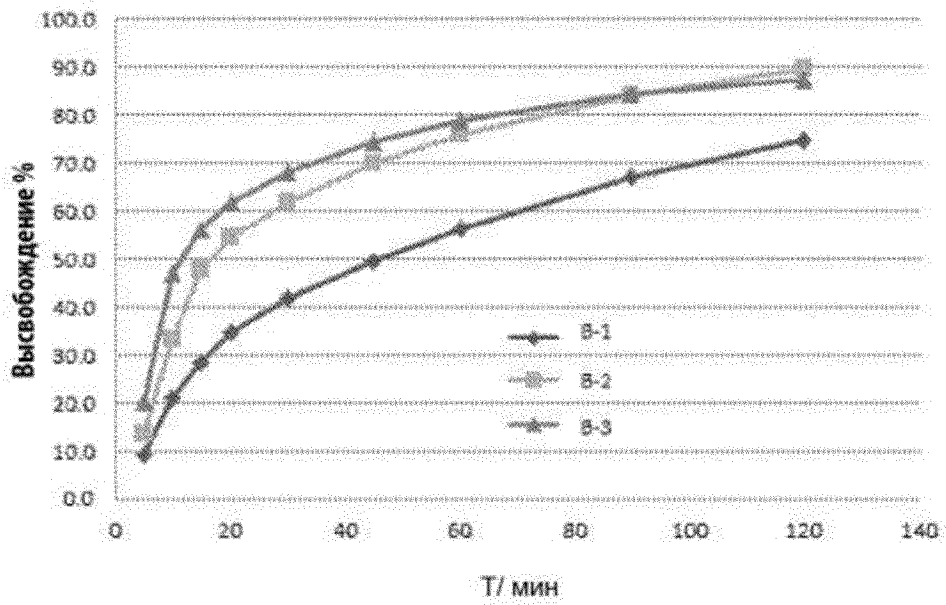
Фиг. 3



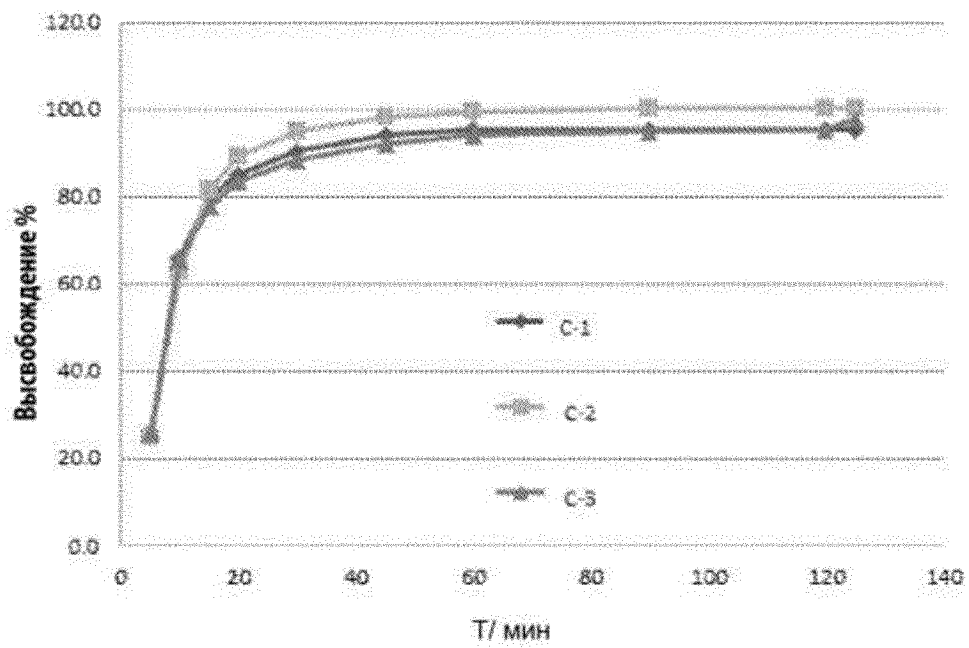
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7