

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090637** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2020.06.29**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.09.10**

(51) Int. Cl. *A61K 31/137* (2006.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)  
*A61P 11/06* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)

**(54) СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИВЕФРИНА**

(31) **62/555,854**

(32) **2017.09.08**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/050223**

(87) **WO 2019/051387 2019.03.14**

(71) Заявитель:

**ИНСАЙГНИС ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК. (US)**

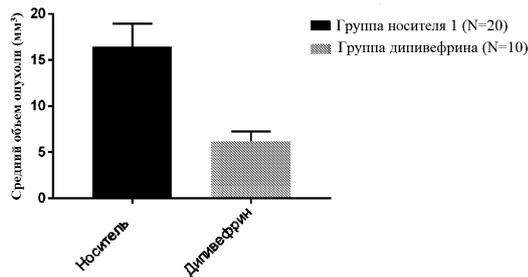
(72) Изобретатель:

**Чжан Минбао (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Глухарёва А.О.,  
Угрюмов В.М., Строкова О.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение обеспечивает способ системной доставки терапевтически эффективного количества эpineфрина субъекту, включающий оральное введение дипивефрина или соли дипивефрина субъекту. Изобретение также включает способ лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью *in vivo* системной доставки эpineфрина, включающий введение дипивефрина или соли дипивефрина субъекту, нуждающемуся в *in vivo* системной доставке эpineфрина. Заболевание может представлять собой респираторное заболевание, анафилаксию, рак или микробную инфекцию. Изобретение также включает орально растворимые таблетки дипивефрина или дипивефрина HCl.



**A1**

**202090637**

**202090637**

**A1**

## **СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИВЕФРИНА**

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/555,854, поданной 8 сентября 2017 г., которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Данное раскрытие относится к дипивефрину, пролекарству эпинефрина, и способам лечения с применением дипивефрина для безопасной и быстрой системной доставки эпинефрина.

[0002] Эпинефрин, также известный как адреналин, является гормоном и нейротрансмиттером, который вырабатывается как надпочечниками, так и некоторыми нейронами. Он широко используется, в инъекционной форме, для лечения анафилаксии, тяжелой аллергической реакции или приступов астмы и для восстановления нормального сердечного ритма при остановке сердца.

[0003] Было также показано, что эпинефрин, вводимый инъекцией, эффективен для профилактики и лечения рака. Патент США № 5925682 раскрывает, что инъекция млекопитающему эффективного количества эпинефрина приводит к значительному снижению опухолевого роста.

[0004] Регулярные физические упражнения, как было также показано, уменьшают риск широкого спектра типов рака и рецидива рака, включая рак молочной железы, рак толстой кишки и прямой кишки, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак яичников и рак легких. Один из механизмов данной защиты может заключаться в том, что физические упражнения стимулируют секрецию эпинефрина. Pedersen et al. (Cell Metabolism, 23, 1–9, March 8, 2016) наблюдали, что физические упражнения снижают частоту и рост опухолей более чем на 60% на нескольких моделях опухолей у мышей за счет прямой регуляции мобилизации и миграции NK-клеток эпинефрин- и IL-6-зависимым образом.

[0005] Биологические и фармакологические эффекты эпинефрина обусловлены его связыванием с альфа- и бета-адренергическими рецепторами. Распределение адренергических рецепторов в разных клетках объясняет множество эффектов эпинефрина. Связывание эпинефрина с альфа-рецепторами приводит к расширению кровеносных сосудов в скелетных мышцах и печени.

[0006] Эпинефрин может вызывать учащение пульса и артериального давления. Данные эффекты опасны и, следовательно, ограничивают доступное применение лечения эпинефрином.

[0007] Клиническая доза внутривенно вводимого эпинефрина обычно намного меньше, чем при внутримышечной или подкожной инъекции. Так, эффекты внутривенно вводимого эпинефрина отличаются от эффектов подкожной инъекции или медленной внутривенной инфузии соединения. Считается, что это связано с медленным всасыванием подкожно вводимого эпинефрина из-за местного сосудосуживающего действия лекарственного препарата. Фактически, эффекты подкожно вводимых доз, таких как от 0,5 до 1,5 мг эпинефрина, могут быть дублированы путем внутривенной инфузии всего лишь от 10 до 30 мкг/мин. Кроме того, эпинефрин нельзя вводить перорально.

[0008] Эпинефрин, принимаемый орально, плохо всасывается. Все лекарства, принимаемые орально, попадают в печень через воротную систему печени, прежде чем войти в большой круг кровообращения. Воротная система печени представляет собой систему прохождения венозной крови, оттекающей от верхних отделов желудочно-кишечного тракта, по которой молекулы, поглощаемые кишечником, попадают в вены, ведущие к печени. Эпинефрин представляет собой катехоламин, класс моноаминовых соединений, который имеет катехол и амин в боковой цепи. Известно, что эпинефрин инактивируется двумя ферментами - моноаминоксидазой (МАО) и катехол-О-метилтрансферазой (СОМТ). МАО окисляет амин боковой цепи, и СОМТ воздействует на катехиновую часть эпинефрина. МАО и СОМТ присутствуют в печени и кишечной стенке. Оба фермента очень активны и быстро разрушают перорально вводимый эпинефрин, прежде чем он достигнет большого круга кровообращения.

[0009] Было предпринято несколько безыгодных подходов для системной доставки эпинефрина при анафилаксии, например, ингаляционные, сублингвальные и интраназальные пути доставки. Было показано, что ингаляция эпинефрина при применении у детей неэффективна, поскольку необходимое количество ингаляций эпинефрина и плохой вкус вдыхаемого эпинефрина приводят к тому, что большинство детей не могут вдохнуть достаточное количество эпинефрина для быстрого и значительного достижения терапевтической концентрации. Исследование на кроликах показало, что эпинефрин, вводимый сублингвальным путем, может системно всасываться в количестве, эквивалентном количеству эпинефрина, вводимому внутримышечно (ИМ). Однако, эквивалентная сублингвальная доза (40 мг) была

приблизительно в 100 раз выше, чем обычная доза ИМ (0,3 мг). Большая доза необходима для сублингвального пути, вероятно, из-за ферментативного расщепления в слизистой оболочке под воздействием СОМТ, а также плохого транспорта в слизистой оболочке из-за сильной вазоконстрикции, вызванной самим эпинефрином.

[0010] Интраназальная доставка эпинефрина для анафилаксии был раскрыта в заявке на патент США 2015/0005356 A1 и в ссылках, приведенной в ней. Но, чтобы преодолеть ферментативное расщепление в слизистой оболочке под воздействием СОМТ, а также плохой транспорт в слизистой оболочке из-за сильной вазоконстрикции, вызванной самим эпинефрином, требуются обратимый ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (СОМТ) и вазодилататор, которые могут вызывать серьезные побочные эффекты. Назальный спрей с высокой нагрузочной дозой эпинефрина (5 мг), растворенного в физиологическом растворе, не содержащем обратимого ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (СОМТ) и вазодилататора, давали здоровым людям и сравнивали с вводимым внутримышечно эпинефрином в недавнем исследовании, проведенном Srisawat C. et al. Asian Pac. J. Allergy Immunol. (2016) 34:38-43. Исследование выявило пиковую концентрацию в плазме ( $T_{max}$ ), достигнутую через  $70 \pm 17$  минут.  $T_{max}$ , равное  $70 \pm 17$  минут, даже при более высокой нагрузочной дозе эпинефрина, недостаточно, чтобы быть полезным при анафилактическом шоке. Как это ни парадоксально, данные о фармакинетике (РК, pharmacokinetics) внутримышечной (intramuscular, IM) инъекции эпинефрина с  $T_{max}$ , равным  $67 \pm 43$  минут, также неприемлемы.

[0011] В данной области техники остается потребность в способах системной доставки эпинефрина, которые являются более безопасными и более удобными, чем современные инъекционные составы эпинефрина, для лечения различных заболеваний, таких как анафилаксия. Существует также потребность в способе доставки эпинефрина, который обеспечивает низкую системную абсорбцию, с тем чтобы уменьшить возникновение побочных эффектов.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Дипивефрин представляет собой дипивалоиловый эфир эпинефрина как пролекарство эпинефрина. Дипивефрин гидрохлорид был одобрен для глазного применения в виде 0,1% офтальмологического раствора, указанного в качестве начальной терапии для контроля внутриглазного давления при хронической открытоугольной глаукоме. Дипивефрин биотрансформируется в эпинефрин в месте

введения (глаз) путем ферментативного гидролиза с низкой системной абсорбцией эpineфрина.

[0013] Автор изобретения неожиданно обнаружил, что дипивефрин может безопасно и эффективно доставлять эpineфрин в большой круг кровообращения при оральном приеме.

[0014] Раскрыт способ системной доставки эpineфрина субъекту, включающий пероральное введение композиции дипивефрина субъекту.

[0015] Способ лечения анафилаксии включает пероральное введение композиции дипивефрина субъекту, испытывающему анафилаксию.

[0016] Способ лечения рака включает введение композиции дипивефрина субъекту, нуждающемуся в лечении рака.

[0017] Способ лечения микробной инфекции включает введение композиции дипивефрина субъекту, нуждающемуся в лечении микробной инфекции.

[0018] Описанные выше и другие признаки иллюстрируются следующими фигурами и подробным описанием.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0019] Ниже приводится краткое описание чертежей, которые представлены в целях иллюстрации примерных вариантов осуществления, раскрытых в данном описании, а не в целях его ограничения.

[0020] **ФИГ. 1** представляет собой график зависимости средней концентрации эpineфрина ( $c_{p1}$ ) в плазме от времени у мышей ( $N=3$ ) после перорального введения 21,2 мг/кг дипивефрина гидрохлорида (19,2 мг/кг свободного основания; эквивалентно 10 мг/кг рацемического эpineфрина).

[0021] **ФИГ. 2** представляет собой график зависимости средней концентрации эpineфрина в плазме от времени после внутрибрюшинного (intraperitoneal, IP) введения дипивефрина гидрохлорида в дозе 1,06 мг/кг (0,96 мг/кг свободного основания, что эквивалентно 0,5 мг/мл рацемического эpineфрина) у мышей ( $N=3$ ).

[0022] **ФИГ. 3А** представляет собой график зависимости средней концентрации эpineфрина в плазме от времени у мышей ( $N=3$ ) после внутримышечной (IM) инъекции дипивефрина гидрохлорида в дозе 0,636 мг (0,57 мг свободного основания, что эквивалентно 0,3 мг рацемического эpineфрина).

[0023] **ФИГ. 3В** представляет собой график зависимости средней концентрации эpineфрина в плазме от времени у мышей ( $N=3$ ) после внутримышечной (IM) инъекции эpineфрина битартрата в дозе 0,546 мг (0,3 мг свободного основания).

[0024] **ФИГ. 4** представляет собой график зависимости средней массы тела мышей всех групп лечения от дня исследования.

[0025] **ФИГ. 5** представляет собой гистограмму, показывающую средний объем опухоли V16F10 через 5 дней после инокуляции опухолевых клеток мышам.

[0026] **ФИГ. 6** представляет собой гистограмму, показывающую средний объем опухоли V16F10 через 14 дней после инокуляции опухолевых клеток мышам.

[0027] **ФИГ. 7** представляет собой гистограмму, показывающую средний объем опухоли V16F10 для лечения дипивефрином в сравнении с лечением носителем после установления опухоли.

[0028] **ФИГ. 8** представляет собой график, показывающий зависимость выживаемости в процентах от времени исследования (кривые Каплана-Мейера) для групп 1a, 1b и 2.

[0029] **ФИГ. 9** представляет собой график, показывающий уровни бактерий в крови через 4 часа после заражения метициллин-резистентной *Staphylococcus aureus* (MRSA).

[0030] **ФИГ. 10.** Влияние однократной пероральной дозы дипивефрина HCl на массу тела мыши при инфекции вирусом гриппа A/California/04/2009 H1N1pdm у мышей C57BL/6J. Одну дозу дипивефрина HCl вводили перорально (р.о.) через 24 часа после воздействия вируса в дозе 8,48 мг/кг. График показывает среднюю массу в процентах от начальной (день 0) массы тела  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ .

[0031] **ФИГ. 11.** Влияние однократной пероральной дозы дипивефрина HCl на вирусные титры в легких при инфекции вирусом гриппа A/California/04/2009 H1N1pdm у мышей C57BL/6J. Однократную дозу (8,48 мг/кг) дипивефрина HCl вводили перорально (р.о.) через 24 часа после воздействия вируса. Легочную ткань собирали у 3 мышей из каждой группы лечения на день 3 и день 6 после инокуляции и определяли титры вируса гриппа по конечной точке титрования.

[0032] **ФИГ. 12.** Зависимости средней концентрации эpineфрина в плазме от времени после однократного перорального дозирования перорального раствора дипивефрина HCl в дозе 63,6 мг и перорального раствора дипивефрина HCl в дозе 6,36 мг у кроликов.

[0033] **ФИГ. 13.** Зависимости средней концентрации эpineфрина в плазме от времени после однократного перорального дозирования оралью растворимой таблетки дипивефрина HCl в дозе 63,5 мг и оралью раствора дипивефрина HCl в дозе 63,6 мг у кроликов.

[0034] **ФИГ. 14.** Зависимости средней концентрации эpineфрина в плазме от времени после однократного перорального дозирования орально растворимой таблетки дипивефрина HCl в дозе 63,5 мг и внутримышечной инъекции эpineфрина в дозе 0,3 мг у кроликов.

[0035] **ФИГ. 15.** Зависимости средней концентрации эpineфрина в плазме от времени после однократного перорального дозирования орально растворимой таблетки дипивефрина HCl в дозе 5 мг и однократной стандартной внутримышечной (IM) инъекции эpineфрина в дозе 0,3 мг у собак породы бигль (перекрестный дизайн,  $N=3$ ).

[0036] **ФИГ. 16.** Зависимости средней концентрации эpineфрина в плазме от времени после однократного перорального дозирования орально растворимой таблетки дипивефрина HCl в дозах 5 мг и 63,5 у собак породы бигль (перекрестный дизайн,  $N=3$ ).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0037] Было установлено, что введение дипивефрина является эффективным для безопасной и быстрой системной доставки эpineфрина субъекту. Введение дипивефрина может осуществляться любым подходящим путем, например пероральным введением или инъекцией. Различные заболевания, такие как анафилаксия, рак и микробные инфекции, поддаются лечению системным эpineфрином, однако, безопасные и удобные способы введения эpineфрина людям представляли собой проблему. В частности, ограничивались введением эpineфрина инъекциями из-за отсутствия его оральной абсорбции, путем, который менее удобен, чем пероральное дозирование.

[0038] Автор изобретения неожиданно обнаружил, что дипивефрин может безопасно и эффективно доставлять эpineфрин в большой круг кровообращения при оральном приеме. Данный результат был неожиданным, поскольку, во-первых, хотя дипивефрин, в отличие от эpineфрина, не обладает свободной катехиновой группой, что делает его маловероятным субстратом катехол-О-метилтрансферазы (COMT), преобразование в эpineфрин через гидролиз сложного эфира при прохождении желудочно-кишечного тракта с последующей деградацией получающегося эpineфрина посредством COMT все еще ожидалось. Во-вторых, дипивефрин имеет ту же функциональную аминную группу боковой цепи, что и эpineфрин, которая может быть инактивирована той же самой присутствующей как в желудочно-кишечном тракте, так и в печени моноаминоксидазой (MAO), которая отвечает за оральную инактивацию эpineфрина. В-третьих, даже если дипивефрин достигает большого круга кровообращения после орального приема, нет никакой гарантии, что он будет биотрансформирован в эpineфрин таким способом, который был бы достаточно

своевременным и эффективным для того, чтобы он был эффективен в качестве терапевтического средства. Биотрансформация пролекарств *in vivo* требует присутствия соответствующих ферментов, которые часто являются видоспецифичными и тканеспецифичными. Поэтому автор изобретения с удивлением обнаружил, что дипивефрин может безопасно и эффективно доставлять эпифрин в большой круг кровообращения при пероральном введении.

[0039] Неожиданно было показано, что введение дипивефрина, даже пероральное введение, эффективно для безопасной и быстрой системной доставки эпинефрина субъекту и для лечения анафилаксии, рака и микробной инфекции.

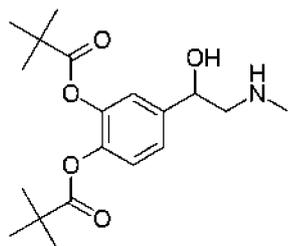
[0040] Настоящее изобретение обеспечивает композиции и способы, связанные с применением дипивефрина для лечения анафилаксии, рака или микробной инфекции у субъекта, предпочтительно, субъекта-человека, нуждающегося в таком лечении. Кроме того, настоящее раскрытие обеспечивает новые терапевтические подходы к лечению анафилаксии, рака или микробной инфекции, основанные на схемах лечения с использованием только дипивефрина, в качестве монотерапии, или в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством, таким как противораковое средство или противомикробное средство.

[0041] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения анафилаксии, рака или микробной инфекции, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции дипивефрина, содержащей дипивефрин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, полиморф, пролекарство, аналог или производное. В одном варианте осуществления композиция дипивефрина содержит дипивефрин свободное основание или дипивефрин гидрохлорид.

#### ТЕРМИНОЛОГИЯ

[0042] Как использовано в настоящем описании, термин «композиция дипивефрина» относится к композиции, содержащей дипивефрин (свободное основание), или может охватывать фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты, полиморфы, аналоги или производные дипивефрина, как описано ниже. Предпочтительная композиция дипивефрина содержит дипивефрин или дипивефрин гидрохлорид.

[0043] Структура дипивефрина показана в формуле (I).



(I)

[0044] Согласно номенклатуре IUPAC, дипивефрин называется 4-(1-гидрокси-2-(метиламино)этил)-1,2-фенилен-бис(2,2-диметилпропаноат). Синонимами дипивефрина являются [±] -3,4-дигидрокси-α-[(метиламино)метил]бензиловый спирт 3,4-дипивалат, 1-(3',4'-дипивалоилоксифенил)-2-метиламино-1-этанол, 4-[01-гидрокси-2-(метиламино)этил]-О-фенилен дивавалат, дипивалилэпинефрин и [2-(2,2-диметилпропаноилокси)-4-[01-гидрокси-2-(метиламино)этил]фенил]-2,2-диметилпропаноат. Дипивефрин имеет регистрационный номер CAS 52365-63-6. Дипивефрин гидрохлорид имеет регистрационный номер CAS 64019-93-8.

[0045] Дипивефрин и его фармацевтически приемлемые соли могут быть получены, например, в соответствии со способами, описанными в патенте США № 3809714, который настоящим включен посредством ссылки как содержащий указания, касающиеся синтеза дипивефрина.

[0046] Как использовано в настоящем описании, термин «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соль, образованную из, например, кислоты и основной группы композиции дипивефрина. Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, хлорангидрид, бромид, йодид, нитрат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, бесилат, гентизинант, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат и памоат (то есть 1,1'-метилден-бис(2-гидрокси-3-нафтоат)). В одном варианте осуществления изобретения соль дипивефрина представляет собой гидрохлоридную соль. Если явно не указано в контексте, «дипивефрин» включает фармацевтически приемлемые соли дипивефрина.

[0047] Термин «фармацевтически приемлемая соль» также относится к соли, полученной из композиции, имеющей кислотную функциональную группу, такую как функциональная группа карбоновой кислоты, и фармацевтически приемлемого неорганического или органического основания.

[0048] Термин «фармацевтически приемлемая соль» также относится к соли, полученной из композиции, имеющей основную функциональную группу, такую как аминная функциональная группа, и фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислоты.

[0049] «Активное средство» означает соединение (включая, например, дипивефрин), элемент или смесь, которое при введении субъекту, отдельно или в сочетании с другим соединением, элементом или смесью, оказывает, прямо или косвенно, физиологическое воздействие на субъект. Косвенное физиологическое воздействие может быть опосредовано метаболитом или другим косвенным механизмом.

[0050] Термины «вводить», «вводимое», «введенное» или «введение» относятся к любому способу предоставления активного средства (такого как дипивефрин или его фармацевтически приемлемая соль) субъекту или пациенту. Пути введения могут быть выполнены любым способом, известным специалистам в данной области техники. Такие способы включают пероральный, буккальный, внутривенный, подкожный, внутримышечный, трансдермальный и ингаляционный, сублингвальный, интраназальный. Пероральное введение является предпочтительным путем введения дипивефрина.

[0051] Термины «принимать орально» и «пероральное введение» относятся к способу подачи активного средства субъекту или пациенту через рот через желудочно-кишечный тракт (пищеварительный тракт, желудочно-кишечный тракт, ЖК тракт, ЖКТ, кишечник, пищеварительный канал) и используются взаимозаменяемо.

[0052] «Лекарственная форма» означает единицу введения активного средства. Примеры лекарственных форм включают таблетки, капсулы, оральные тонкие пленки, орально растворимые (или диспергируемые) лекарственные формы, опрыскивания, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, кремы, мази, суппозитории, ингаляционные формы, трансдермальные формы, интраназальный спрей и тому подобное.

[0053] «Орально растворимая (или диспергируемая) лекарственная форма» представляет собой твердую лекарственную форму, которая быстро диспергируется или растворяется, как правило, в течение нескольких секунд при помещении в рот. Орально растворимые лекарственные формы предназначены для быстрого диспергирования или быстрого растворения при контакте со слюной, что исключает необходимость жевания, глотания или приема твердой лекарственной формы с водой. Орально растворимая доза может способствовать абсорбции активных ингредиентов в желудке через щечную, подъязычную, ротоглоточную и пищеводную мембраны. В результате, орально

растворимая доза может обеспечить более быстрое начало действия и повышенную биологическую доступность, чем обычная твердая лекарственная форма.

[0054] «Фармацевтические композиции» представляют собой композиции, содержащие по меньшей мере одно активное средство, например, дипивефрин, и по меньшей мере одно другое вещество, такое как носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Фармацевтические композиции соответствуют стандартам надлежащей производственной практики (good manufacturing practice, GMP) Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США для лекарств, предназначенных для человека или не предназначенных для человека.

[0055] Термин «носитель», применяемый к фармацевтическим композициям, описанным в данном документе, относится к разбавителю, вспомогательному веществу или носителю, с которым поставляется активное соединение.

[0056] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, которое применимо при приготовлении фармацевтической композиции, которое обычно безопасно, нетоксично и не является биологически или иным образом нежелательным, и включает вспомогательное вещество, приемлемое для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у человека. «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», при использовании в настоящей заявке, включает как одно, так и несколько таких вспомогательных веществ.

[0057] «Пациент» представляет собой человека или животное, не являющееся человеком, которое нуждается в лечении. Медицинское лечение может включать лечение существующего состояния, такого как заболевание или расстройство, профилактическое или превентивное лечение или диагностическое лечение. В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком-пациентом. Пациентом также может быть домашнее животное (например, овцы, свиньи, лошади, коровы) или домашнее животное (собака, кошка).

[0058] Термин «субъект» включает человека или животное, не являющееся человеком. Например, способы и композиции, раскрытые в данном описании, могут быть использованы для доставки системного эпинефрина субъекту, нуждающемуся в этом. В конкретном варианте осуществления субъектом является человек. Субъектом также может быть домашнее животное (например, овцы, свиньи, лошади, коровы) или домашнее животное (собака, кошка).

[0059] «Терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означает такое количество фармацевтического средства, которое обеспечивает фармакологический эффект. Термин «терапевтически эффективное количество» включает, например, профилактически эффективное количество, то есть количество, эффективное для значительного снижения вероятности возникновения нарушения у пациента с риском развития нарушения. «Эффективное количество» дипивефрина представляет собой количество, необходимое для достижения желаемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без нежелательных побочных эффектов. Специалист в данной области техники выберет эффективное количество дипивефрина в зависимости от конкретного пациента и типа состояний, подлежащих лечению. Понятно, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» может варьироваться от пациента к пациенту из-за различий в общем состоянии субъекта, состоянии, подлежащем лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, и оценке назначающего врача. При обсуждении способа лечения раковой ткани эффективное количество включает количество, эффективное для оказания статистически значимого и благоприятного воздействия на скорость распространения рака у пациента во времени или на уровень биологического маркера рака.

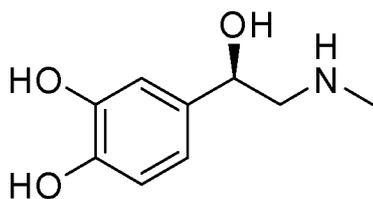
[0060] Термины «лечить» и «лечение» означают проведение терапии с целью уменьшения выраженности или частоты симптомов, устранения симптомов или первопричины, предотвращения появления симптомов или их первопричины, или улучшения или исправления ущерба из-за нарушения или заболевания. В некоторых вариантах осуществления «лечение» включает профилактическое лечение, при котором вводят количество дипивефрина, эффективное для значительного уменьшения пролиферации раковой ткани или уменьшения вероятности инфицирования микробным патогеном пациента. В некоторых вариантах осуществления лечение включает ингибирование наступления анафилаксии или уменьшение тяжести симптомов аллергии у субъекта, подвергшегося воздействию аллергена.

[0061] Используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения. Используемые в данном документе в единственном числе формы «a», «an» и «the» предназначены для включения форм множественного числа, включая «по меньшей мере одно», если в содержании четко не указано иное. «Или» означает «и/или». Используемый в данном описании термин «и/или» включает в себя любые и все комбинации одного или нескольких связанных перечисленных пунктов. Далее будет понятно, что термины

«содержит» и/или «содержащий» или «включает» и/или «включающий» при использовании в данном описании определяют наличие заявленных признаков, областей, целых чисел, стадий, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают наличия или добавления одного или более других признаков, областей, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

[0062] Если не указано иное, все термины (включая технические и научные термины), используемые в данном описании, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится данное раскрытие. Далее будет понятно, что термины, такие как те, которые определены в обычно используемых словарях, должны интерпретироваться как имеющие значение, которое соответствует их значению в контексте соответствующего уровня техники и настоящего раскрытия, и не будут интерпретироваться в идеализированном виде или чрезмерно формальном смысле, если явно не определено в данном описании.

[0063] Дипивефрин представляет собой пролекарство эpineфрина, соединения, имеющего структуру (II), показанную ниже.



(II)

[0064] L-эpineфрин имеет регистрационный номер CAS 51-43-4.

[0065] В настоящем изобретении раскрыт способ системной доставки эpineфрина субъекту, включающий пероральное введение композиции дипивефрина субъекту.

[0066] В настоящем изобретении также раскрыт способ лечения заболевания, поддающегося лечению путем доставки системного адреналина *in vivo* субъекту, нуждающемуся в этом. Данный способ включает введение композиции дипивефрина субъекту, нуждающемуся в *in vivo* доставке системного эpineфрина. Неограничивающие примеры таких заболеваний включают аллергическую реакцию, анафилаксию, рак и микробные инфекции. Введение дипивефрина может осуществляться любым подходящим путем, включая пероральный, буккальный, внутривенный, подкожный, внутримышечный, местный, трансдермальный, сублингвальный, интраназальный и ингаляционный. Дипивефрин вводят в терапевтически эффективном количестве. Дипивефрин можно вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей дипивефрин. В некоторых вариантах осуществления введение представляет собой

пероральное введение и дипивефрин вводят в виде пероральной лекарственной формы, такой как пероральный раствор или суспензия, таблетка (например, орально растворимая/диспергируемая таблетка), капсула, вскрываемая капсула или порошок.

#### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНАФИЛАКСИИ

[0067] Способ может представлять собой способ лечения анафилаксии. Способ может включать введение терапевтически эффективного количества дипивефрина субъекту, страдающему анафилаксией. Способ также включает введение терапевтически эффективного количества дипивефрина субъекту, испытывающему менее выраженную аллергическую реакцию. В предпочтительных вариантах осуществления композиция дипивефрина вводится перорально, например, в виде оральной таблетки, капсулы, раствора, суспензии или орально растворимой пленки. В одном варианте осуществления композиция дипивефрина содержит дипивефрин свободное основание или дипивефрин гидрохлорид. Композицию дипивефрина можно вводить в количестве, достаточном для обеспечения терапевтически эффективного уровня эpineфрина в плазме у субъекта. Например, количество дипивефрина, достаточное для обеспечения уровня эpineфрина в плазме от 0,1 до 50 нг/мл.

[0068] В одном варианте осуществления оральная таблетка представляет собой орально растворимую таблетку или орально диспергируемую таблетку (англ. orally disintegrating tablet (ODT)). ODT представляет собой твердую лекарственную форму, содержащую лекарственные вещества, которые быстро растворяются или диспергируются, обычно в течение нескольких секунд, будучи положенной на язык. Характерные особенности, которые демонстрируют ODT, включают малую массу таблетки, небольшой размер таблетки, хорошо растворимые компоненты и быстрые растворение или распадаемость.

[0069] В одном варианте осуществления оральная таблетка представляет собой быстрорастворимую сублингвальную (подъязычную) таблетку. В некоторых вариантах осуществления оральная таблетка не является сублингвальной таблеткой.

[0070] Способ может включать введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции дипивефрина менее чем через 1 мин, менее чем через 2 мин, менее чем через 5 мин, менее чем через 10 мин, менее чем через 20 мин или менее чем через 30 мин после наступления анафилаксии.

[0071] Способ может включать введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции дипивефрина за 6 часов, за 5 часов, за 4 часа, за 3 часа, за 2 часа,

за 1 час, за 30 минут, за 10 минут до или за 5 минут до возможного воздействия триггера анафилаксии на субъекта.

[0072] «Триггер анафилаксии» означает вещество, вызывающее анафилактическую реакцию у субъекта. Примеры триггеров анафилаксии включают пищу, такую как арахис, орехи, рыба, молоко; некоторые лекарства, такие как антибиотики (пенициллины и цефалоспорины) и анальгетики (аспирин, ибупрофен); яд от насекомых, включая пчел, складчатокрылых ос, шершней, ос, шершней и огненных муравьев; и латекс из натурального каучука.

#### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

[0073] Способ может представлять собой способ лечения рака, включающий введение композиции дипивефрина субъекту, нуждающемуся в лечении рака. Рак может представлять собой, например, опухоль головного мозга, глиому, саркому, рак кожи, рак молочной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, аппендикулярный рак, рак мочеполовой системы, почечную карциному, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак полового члена, рак шейки матки, рак яичника, болезнь фон Гиппеля-Линдау, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, гепатоцеллюлярную карциному, рак желчного пузыря, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, нейроэндокринную опухоль, опухоль щитовидной железы, опухоль гипофиза, опухоль надпочечника, гематологическое злокачественное образование, лимфому, лейкемию или их комбинацию. Рак кожи может представлять собой меланому, базально-клеточный рак или плоскоклеточный рак кожи.

[0074] В одном варианте осуществления рак представляет собой почечно-клеточный рак.

[0075] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

[0076] В одном варианте осуществления рак представляет собой миелолейкоз (ОМЛ) или острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).

[0077] В одном варианте осуществления рак представляет собой В-клеточную лимфому.

[0078] В одном варианте осуществления рак представляет собой неходжкинскую В-клеточную лимфому.

[0079] В одном варианте осуществления рак представляет собой глиому.

[0080] Способ лечения рака может представлять собой комбинированную терапию. Как используется в данном описании, «комбинированная терапия» включает введение композиции дипивефрина по меньшей мере с одним противоопухолевым средством в дополнение к дипивефрину, как часть конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения положительного эффекта от совместного действия композиции дипивефрина и дополнительного противоопухолевого лечения.

[0081] Таким образом, способ лечения рака может включать в себя введение дипивефрина и по меньшей мере одного дополнительного противоопухолевого лечения субъекту, нуждающемуся в этом. Дополнительное противораковое лечение может представлять собой хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, эндокринную терапию, трансплантацию стволовых клеток, целенаправленную терапию молекулярного действия или биологическую терапию. Примеры химиотерапевтических средств включают антрациклины, такие как доксорубин и даунорубин, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, и химиотерапевтические препараты на основе платины, такие как цисплатин и оксалиплатин. Примеры эндокринной терапии включают тамоксифен, ингибиторы ароматазы и андрогенную депривационную терапию при раке предстательной железы. Примеры целенаправленной терапии молекулярного действия включают гормональную терапию, ингибиторы сигнальной трансдукции, модуляторы экспрессии генов, индукторы апоптоза, ингибиторы ангиогенеза, иммунотерапии, моноклональные антитела, доставляющие токсичные молекулы, противораковые вакцины и генную терапию. Примеры биологической терапии включают моноклональные антитела или MAb, цитокины, вакцины для лечения рака, терапию *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), онколитическую вирусную терапию, генную терапию и терапию адоптивного переноса Т-клеток.

[0082] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое лечение может представлять собой иммунотерапию, которая использует определенные части иммунной системы человека для борьбы с такими заболеваниями, как рак. Примеры иммунотерапии включают моноклональные антитела, ингибиторы иммунной контрольной точки, раковые вакцины, цитокины и иммуномодулирующие препараты (или IMiD), *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), имиквимод и их комбинации. Примеры терапии адоптивного клеточного переноса (adoptive cell transfer, ACT) включают терапию Т-клетками, модифицированными химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, CAR), такую как tisagenlecleucel, и терапию НК-клетками, модифицированными CAR.

[0083] В одном варианте осуществления раковая вакцина представляет собой sipuleucel-T, одобренную для рака простаты в Соединенных Штатах.

[0084] Настоящее изобретение, таким образом, обеспечивает способы, включающие комбинированную терапию.

[0085] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного активного средства. По меньшей мере одно дополнительное активное средство может представлять собой терапевтическое средство или нетерапевтическое средство. По меньшей мере одно дополнительное активное средство можно вводить в одной лекарственной форме с композицией дипивефрина или в лекарственной форме, отдельной от композиции дипивефрина. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство выбрано из группы, состоящей из алкилирующего средства, интеркалирующего средства, средства, связывающего тубулин, кортикостероида и их комбинаций.

[0086] По меньшей мере одно дополнительное активное средство может представлять собой терапевтическое средство, например, противораковое средство или химиотерапевтическое средство от рака, нетерапевтическое средство или их комбинации. Что касается терапевтических средств, благотворный эффект комбинации включает, но не ограничивается этим, совместное фармакокинетическое или фармакодинамическое воздействие, возникающее в результате комбинации терапевтически активных соединений. Что касается нетерапевтических средств, благотворный эффект комбинации может относиться к смягчению токсичности, побочного эффекта или неблагоприятного события, связанного с терапевтически активным средством в комбинации.

[0087] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой терапевтическое средство. В одном варианте осуществления терапевтическое средство представляет собой противораковое средство. В одном варианте осуществления противораковое средство представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (Bruton's tyrosine kinase, ВТК), такой как ибрутиниб. В одном варианте осуществления композицию дипивефрина вводят вместе с ибрутинибом в одной лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах. В одном варианте осуществления изобретения лекарственная форма представляет собой пероральную лекарственную форму. В другом варианте осуществления изобретения лекарственная форма пригодна для внутривенного введения.

[0088] В одном варианте осуществления противораковое средство представляет собой лекарственное средство, которое одобрено для применения при лечении лимфомы. Неограничивающие примеры таких лекарственных препаратов включают абитрексат (метотрексат), адцетрис (брентуксимаб ведотин), амбохлорин (хлорамбуцил), амбоклорин (хлорамуцил), арранон (неларабин), besenim (кармустин), белеодак (белиноостат), белиноостат, бендамустин гидрохлорид, бексар (тозитумомаб и йод I 131 тозитумомаб), ViCNU (кармустин), бленоксан (блеомицин), блеомицин, бретезомиб, брентуксимаб, ведотин, кармубрис (кармустин). Кармустин, хлорамбуцил, клафен (циклофосфамид), циклофосфамид, Цитоксан (циклофосфамид), денилейкин дифтитокс, ДероСут (липосомальный цитарабин), доксорубицин гидрохлорид, фолекс (метотрексат), фолотин (пралатрексат), ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идедалисиб, имбрувика (ибрутиниб), интрон А (рекомбинантный интерферон альфа-2b), истодакс (ромидепсин), леналидомид, лейкоран (хлорамбуцил), линфолизин (хлорамбуцил), липосомальный цитарабин, мехлорэтамина гидрохлорид, метотрексат, метотрексат LPF (метотрексат), мексат (метотрексат), мексат–AQ (метотрексат), мозобил (периксафор), мустарген (мехлорэтамина гидрохлорид), неларабин, неосар (циклофосфамид), онтак (денифлейкин дифтитокс), периксафор, пралатрексат, преднизон, рекомбинантный интерферон альфа-2b, ревлимид (леналидомид), ритуксан (ритуксимаб), ритуксимаб, ромидепсин, тоситумомаб и йод I 131 тоситумомаб, треанда (бендамустин гидрохлорид), вельбан (винбластин сульфат), велкаде (бортезомиб), велсар (винблазинсульфат), винбластинсульфат, винкасар PFS (винкрестинсульфат), винкрестинсульфат, вориноостат, зевалин (ибритумомаб триуксетан), золинза (вориноостат) и зиделиг (идедалисиб).

[0089] В одном варианте осуществления противораковое средство выбрано из ингибитора EZH2, например, EPZ-6438. В одном варианте осуществления противораковое средство выбрано из таксола, винкрестина, доксорубицина, темсиролимуса, карбоплатина, офатумумаба, ритуксимаба и их комбинаций.

[0090] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой ингибитор сигнального пути В-клеточного рецептора. В некоторых вариантах осуществления ингибитор сигнального пути В-клеточного рецептора представляет собой ингибитор CD79A, ингибитор CD79B, ингибитор CD 19, ингибитор Lyn, ингибитор Syk, ингибитор P13K, ингибитор Blnk, ингибитор PLC $\gamma$ , ингибитор PKC $\theta$  или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет

собой антитело, ингибитор сигнального пути В-клеточного рецептора, ингибитор PI3K, ингибитор IAP, ингибитор mTOR, радиоиммунотерапевтическое средство, средство, повреждающее ДНК, ингибитор протеасомы, ингибитор гистондеацетилазы, ингибитор протеинкиназы, ингибитор hedgehog-сигнального пути, ингибитор Hsp90, ингибитор теломеразы, ингибитор Jak1/2, ингибитор протеазы, ингибитор PKC, ингибитор PARP или их комбинацию.

[0091] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой ингибитор сигнального пути контрольной точки, включающий рецептор запрограммированной смерти 1 (PD-1) и его лиганды (PD-L1/2). В одном варианте осуществления способ включает комбинацию средства против PD-L1 и средства против PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор представляет собой средство против PD-L1, выбранное из BMS-936559/MDX-1105 (полностью человеческое, высокоаффинное, моноклональное иммуноглобулиновое (Ig) G4 антитело к PD-L1), MPDL3280A (сконструированное человеческое моноклональное антитело, нацеленное на PD-L1), MSB0010718C и MEDI473. В одном варианте осуществления ингибитор представляет собой средство против PD-1, выбранное из CT-011/пидилизумаба, BMS-936558/MDX-1106/ниволумаба и пембролизумаба. В одном варианте осуществления ингибитор выбран из BMS-936559/MDX-1105, MPDL3280A, MSB0010718C, MEDI473, CT-011/пидилизумаба, BMS-936558/MDX-1106/ниволумаба и пембролизумаба и комбинаций двух или более из любого из вышеперечисленных. В одном варианте осуществления ингибитор выбран из группы, состоящей из ипилимумаба, пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба и их комбинаций. В одном варианте осуществления ингибитор представляет собой антитело против CTLA-4. Примером антитела против CTLA-4 является ипилимумаб (торговое название Yervoy).

[0092] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из иммуномодулирующих лекарственных средств (IMid), способных стимулировать как NK-клетки, так и Т-клетки, таких как талидомид, леналидомид и помалидомид. В одном варианте осуществления комбинированная терапия также включает антитело против ингибиторного KIR рецептора (IPH-2102).

[0093] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой терапевтическое средство, выбранное из ингибиторов индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). В одном варианте осуществления

ингибитор выбран из группы, состоящей из индоксимода, INCB024360, NLG 919, пептида, производного IDO1, эпикадостата, GDC0919 или их комбинации.

[0094] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из ибрутиниба, ритуксимаба, доксорубицина, преднизолона, винкристина, велкейда и эверолимуса и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой терапевтическое средство, выбранное из циклофосфида, гидроксиданорубицина (также называемого доксорубицином или адриамицином™), винкристина (также называемого онковином™), преднизона, преднизолона и их комбинаций. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из BMS-936559/MDX-1105, MPDL3280A, MSB0010718C, MEDI473, CT-011/пидилизумаба, BMS-936558/MDX-1106/ниволумаба и пембролизумаба и комбинаций двух или более из любого из вышеперечисленных.

[0095] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное средство выбрано из хлорамбуцила, ифосфида, доксорубицина, месалазина, талидомида, леналидомида, темсиролимуса, эверолимуса, флударабина, фостаматиниба, паклитаксела, доцетаксела, офаттумумаба, ритуксимаба, дексаметазона, преднизона, CAL-101, ибритумумаба, тозитумумаба, бортезомиба, пентостатина, эндостатина или их комбинации.

[0096] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой моноклональное антитело, такое как, например, алемтузумаб, бевацизумаб, катумаксомаб, цетуксимаб, эдреколомаб, гемтузумаб, офатумумаб, панитумумаб, ритуксимаб, трастузумаб, эмулизумаб, эмулизумаб, эмулизумаб, муромаб-СВ3, натализумаб, адалимумаб, афелимомаб, цертолизумаб, пегол, голимумаб, инфликсимаб, базиликсимаб, канакинумаб, даклизумаб, меполизумаб, тоцилизумаб, устекинумаб, ибритумумаб, тиуксетан, тозитумома, абаговомаб, адекатумумаб, алемтузумаб, анти-CD30 моноклональное антитело Xmab2513, анти-MET моноклональное антитело MetMab, аполизумаб, апомаб, арцитумомаб, базиликсимаб, биспецифическое антитело 2B1, блинатумомаб, брентуксимаб ведотин, капромаб пандетид, киксутумумаб, клаудиксимаб, конатумумаб, дацетузумаб, деносумабум, экулизумаб, эпратузумаб, эртумакомаб, эторацизумаб, фигитумумаб, фрезолимумаб, галиксимаб, ганитумаб, гемтузумаб озогамин, фигитумумаб, фрезолимумаб, галиксимаб, ганитумаб, гемтузумаб озогамин,

глембатумаб, ибритумомаб, инотузумаб, озогамин, ипилимумаб, лексатумумаб, линтузумаб, линтузумаб, люкатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, моноклональное антитело СС49, нецитумумаб, нимотузумаб, офатумумаб, ореговомаб, пертузумаб, рамакурумаб, ранибизумаб, сиплизумаб, сонепцизумаб, танезумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тремелимумаб, тукотузумаб, целмолейкин, вельтузумаб, висилизумаб, волоциксімаб и залутумумаб, ритуксімаб, цертуксімаб, дараумумаб, ублитуксімаб (TG-1101), окаратузумаб (AME-133), обинутузумаб (GA-101).

[0097] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно дополнительное активное средство представляет собой цитокин, выбранный из группы, состоящей из интерферонов (INF) и интерлейкинов (IL). Примеры интерферонов включают INF-альфа. Примеры интерлейкинов включают IL-2 (альдеслейкин), IL-6, IL-12, IL-15 и IL-21.

[0098] В контексте комбинированной терапии введение композиции дипивефрина может быть одновременным или последовательным с введением одного или нескольких дополнительных активных средств. В другом варианте осуществления введение различных компонентов комбинированной терапии может осуществляться с разными временными частотами. Один или более дополнительных активных средств можно вводить до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения соединения по настоящему изобретению.

[0099] Одно или более дополнительных активных средств могут быть составлены для совместного введения с композицией дипивефрина в одной лекарственной форме, как описано более подробно в данном документе. Одно или более дополнительных активных средств можно вводить отдельно от лекарственной формы, которая содержит соединение по настоящему изобретению. Когда дополнительное активное средство вводят отдельно от композиции дипивефрина, путь его введения может быть таким же, что и для композиции дипивефрина, или другим путем введения.

[0100] Предпочтительно, введение композиции дипивефрина в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными средствами обеспечивает синергический ответ у субъекта, которого лечат. В данном контексте термин «синергический» относится к эффективности комбинации, являющейся более эффективной, чем

аддитивные эффекты любой отдельной терапии. Синергический эффект комбинированной терапии согласно раскрытию может позволить применение более низких доз и/или менее частое введение по меньшей мере одного активного средства в комбинации по сравнению с его дозой и/или частотой приема вне комбинации. Дополнительные благотворные эффекты комбинации могут проявляться в избегании или уменьшении неблагоприятных или нежелательных побочных эффектов, связанных с одиночным применением любой терапии из комбинации (также называемой монотерапией).

[0101] В одном варианте осуществления лекарственная форма композиции дипивефрина представляет собой пероральную лекарственную форму. В другом варианте осуществления лекарственная форма композиции дипивефрина является подходящей для внутривенного введения. В одном варианте осуществления, когда лекарственная форма является подходящей для внутривенного введения, введение осуществляется однократной инъекцией или с помощью капельного мешка.

[0102] В одном варианте осуществления стандартная схема химиотерапии включает одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ибрутиниба, ритуксимаба, доксорубицина, преднизолона, винкристина, велкейда, циклофосфоамида, дексаметазона и эверолимуса. В одном варианте осуществления стандартная схема химиотерапии выбрана из CHOP, (циклофосфамид, гидроксидоанорубицин, Oncovin™ (винкристин) и преднизон или преднизолон), COOP (циклофосамид, винкристин сульфат, преднизон), EPOCH (этопозинсульфин, предоксин, преддозин циклофосфамид, доксорубицин гидрохлорид, Hyper-CVAD (циклофосфамид, винкристин сульфат, доксорубицин гидрохлорид, дексаметазон), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), R-CHOP (ритуксимаб, циклофосамид, винкристин сульфат, прокарбазин гидрохлорид, преднизон) и R-CVP (ритуксимаб, циклофосамид, винкристин сульфат, преднизон).

[0103] В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения лимфомы с использованием комбинированной терапии, включающей композицию дипивефрина и схему химиотерапии для лечения лимфомы. В одном варианте осуществления схема химиотерапии представляет собой схему CHOP. В другом варианте осуществления схема химиотерапии выбрана из COOP, CVP, EPOCH, Hyper-CVAD, ICE, R-CHOP и R-CVP.

[0104] «Комбинированная терапия» также включает введение соединений по настоящему изобретению в дополнительной комбинации с немедикаментозными

терапиями (например, хирургическим вмешательством или лучевым лечением). Если комбинированная терапия дополнительно включает немедикаментозное лечение, то немедикаментозное лечение может проводиться в любое подходящее время, пока достигается благотворный эффект от совместного действия комбинации терапевтических соединений и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благотворный эффект все еще достигается, когда немедикаментозное лечение временно исключается из введения терапевтических соединений, возможно, на несколько дней или даже недель.

[0105] Немедикаментозное лечение может быть выбрано из химиотерапии, лучевой терапии, гормональной терапии, антиэстрогенной терапии, генной терапии и хирургического вмешательства. Например, немедикаментозная терапия представляет собой удаление яичника (например, для снижения уровня эстрогена в организме), торацентез (например, для удаления жидкости из грудной клетки), парацентез (например, для удаления жидкости из живота), хирургическую операцию по удалению или уменьшению ангиомиолипомы, трансплантацию легкого (и, возможно, с антибиотиком для предотвращения инфекции вследствие трансплантации) или кислородную терапию (например, через носовую канюлю, содержащую две маленькие пластиковые трубки или зубцы, которые помещены в обе ноздри, через маску для лица, которая надевается на нос и рот, или через небольшую трубку, вставляемую в дыхательные пути через переднюю часть шеи, также называемую транстрахеальной кислородной терапией).

#### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

[0106] Данное раскрытие относится к способу лечения микробной инфекции, включающему введение композиции дипивефрина субъекту, нуждающемуся в лечении микробной инфекции. Микробная инфекция может быть бактериальной, вирусной, грибковой или паразитарной инфекцией.

[0107] Бактериальная инфекция может представлять собой микобактериальную инфекцию; грамположительную бактериальную инфекцию, такую как инфекция *Spirochete*, инфекция *Staphylococcus*, инфекция *Streptococcus*, инфекция *Clostridium*, инфекция *Vibrio*, инфекция *Bacillus*, инфекция *Salmonella*, инфекция *Listeria* или инфекция *Corynebacterium*; или грамотрицательную бактериальную инфекцию, такую как инфекция *E. coli*, инфекция *Klebsiella pneumoniae*, инфекция *Acinetobacter baumannii*, инфекция *Pseudomonas aeruginosa*, инфекция *Neisseria gonorrhoeae* или инфекция *Yersinia pestis*, инфекция *Neisseria meningitidis*. Инфекция *Haemophilus influenzae B*, инфекция *Spirochete*

болезнь Лайма, *Mycobacterium leprae*, инфекция *Pneumococcus spp*, инфекция *Treponema pallidum*, инфекция *Legionella pneumophila*, инфекция *Brucella abortusinfection*, инфекция *Mycobacterium tuberculosis*, инфекция *Mycoplasma. Bacillus anthracis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitides* или *Pseudomonas aeruginosa*.

[0108] Вирусная инфекция может включать грипп, инфекцию вируса герпеса, инфекцию вируса денге, инфекцию вируса иммунодефицита человека, инфекцию вируса гепатита, инфекцию вируса Западного Нила, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию вируса бешенства, флавивирусную инфекцию, риновирусную инфекцию, папилломавирусную инфекцию, парамиксовирусную инфекцию, инфекцию, вызванную вирусом парагриппа, ретровирусную инфекцию или инфекцию, вызванную следующим вирусом: вирус Сендай, вирус лейкемии кошки, вирус Reo, вирус полиомиелита, парвоподобный вирус сыворотки человека, вирус обезьяньего гриппа 40, респираторно-синцитиальный вирус, вирус опухоли молочной железы мыши, вирус ветряной оспы, вирус денге, вирус краснухи, вирус кори, аденовирус, вирусы лейкемии Т-клеток человека, вирус Эпштейна-Барра, вирус лейкоза мыши, вирус паротита, вирус везикулярного стоматита, вирус Синдбиса, вирус лимфоцитарного хориоменингита или вирус синего языка.

[0109] Грибковая инфекция может представлять собой дрожжевую инфекцию или инфекцию нитчатым грибом. Примеры грибковой инфекции включают в себя системный кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и мукормикоз, *Microsporium*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* или *Candida Albicans*.

[0110] Паразитарная инфекция может включать в себя малярию и эндопаразитарную инфекцию от гельминтов или нитевидных нематод, инфекцию *acanthamoeba*, инфекцию *acanthamoeba keratitis*, африканскую сонную болезнь, альвеолярный эхинококкоз, амебиаз, американский трипаносомоз, анкилостомидоз, ангиостронгилёз, анисакиоз, аскаридоз, бабезиоз, балантидиаз, баламутия, байлизаскариаз, инфекцию от клопов, бихарзию, бластоцистную инфекцию *Hominis*, заражение вшами тела, капилляриоз, церкариальный дерматит, болезнь Шагаса, инфекцию *chilomastix mesnili*, клонорхоз, CLM, "Crabs", криптоспоридиоз, кожную форму синдрома *lava migrans*, циклоспориоз, цистицеркоз, инфекцию *cystoisospora*, инфекцию *dientamoeba fragilis*, дифиллоботриаз, инфекцию *dipylidium caninum*,

диروفилляриоз (инфекцию *dirofilaria*), DPDx, дракункулез, дипилидиоз, эхинококкоз, слоновость, инфекцию *entamoeba histolytica*, *entamoeba polecki*, энтеробиоз, фасциолез, фасциолопсидоз, филяриатоз, лямблиоз, гнатостомоз, драконттиаз, педикулез, гетерофиоз, нематодную инфекцию, эхинококкоз, гименолепидоз, кишечные аскариды, инфекцию *iodamoeba buetschlii*, инфекцию *isospora*, кала-азар, кератит, лейшманиоз, лоаоз, лимфатический филяриатоз, малярию, мироспорициоз, инфекцию *naegleria*, нейростистицеркоз, забытые паразитарные инфекции в США, забытую тропическую болезнь, глазную форму синдрома larva migrans, онхоцеркоз, описторхоз, парагонимоз, педикулез, pthiriasis, энтеробиоз, инфекцию *Plasmodium*, пневмонию *pneumocystis jirovecii*, инфекцию *pseudoterranova*, лобковые вши, инфекцию аскаридом енота, речную слепоту, sarpinia, саркокистоз, чесотку, шистосомоз, сонную болезнь, передаваемые через почву гельминты, стронгилоидоз, церкариоз, тениоз, тенидоз, токсокароз, трихинеллез, трихинез, трихомониаз, трихуриаз, трипаносомоз, висцеральную форму синдрома larva migrans, болезнь, передаваемую через воду, инфекцию, вызванную червем власоглав, зооноз или зоонозную инфекцию анкилостомы.

[0111] Способ лечения микробной инфекции может дополнительно представлять собой комбинированную терапию, включающую введение дипивефрина и по меньшей мере одного или более дополнительных видов химиотерапии, которые оказывают прямое ингибирующее действие на микробный патоген у субъекта, называемого в данном описании «противомикробным средством». Противомикробное средство может представлять собой антибиотик, противогрибковое средство, противовирусное средство, противопаразитное средство или их комбинацию.

[0112] Примеры антибиотиков включают бета-лактамный антибиотик, тетрациклин, сульфонамидный антибиотик, аминогликозидный антибиотик, макролидный антибиотик, фторхинолон и хинолоновый антибиотик. Примеры бета-лактамного антибиотика включают цефалоспорин, пенициллин, монобактам, карбапенем и карбацефем. Примеры аминогликозидного антибиотика включают стрептомицин, дигидрострептомицин, амикацин, апрамицин, арбекацин, астромицин, беканамицин, дибекацин, фрамицетин, гентамицин, гигромицин В, изепамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, паромомицин, родострептомицин, рибостамицин, сизомицин, спектиномицин, тобрамицин и вердамицин. Примеры фторхинолона включают цiproфлоксацин, клинафлоксацин, эноксацин, флероксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, спарфлоксацин и тровафлоксацин. Примеры хинолона включают циноксацин,

гареноксацин и налидиксовую кислоту. Примеры макролида включают азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, линкомицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин и спектиномицин. Примеры тетрациклина включают доксициклин, демеклоциклин, миноциклин, окситетрациклин, tetracycline и тетрациклин. Примеры сульфонамидного антибиотика включают сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфизоксазол, триметоприм-сульфаметоксазол.

[0113] Примеры противогрибкового средства включают амфотерицин В, кандидин, филипин, гамицин, натамицин, нистатин, римоцидин, бифоназол, бутконазол, клотримазол, эконазол, фентиконазол, изоконазол, кетоконазол, луликоназол, миконазол, омоконазол, оксиконазол, сертаконазол, сульконазол, тиоконазол, альбаконазол, эфинаконазол, эпоксиконазол, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол, пропиконазол, равуконазол, терконазол, вориконазол, абафунгин, аллиламины, анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин, ауронес, бензойную кислоту, циклопирокс, флуцитозин, гризеофульвин, галопротин, толнафтат, ундециленовую кислоту, кристаллический фиолетовый и бальзам Перу.

[0114] Примеры противовирусного средства, применимого при лечении вирусных инфекций, таких как грипп, включают ингибиторы нейраминидазы (например, осельтамивир и занамивир) и ингибиторы ионных каналов M2 (например, амантадин и римантадин) и средства, которые ингибируют репликацию вируса, транскрипцию, обратную транскрипцию или продукцию вирусных частиц. В одном варианте осуществления противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из следующих веществ: (+)-Каланолид А; (+)-Дигидрокаланолид А; 145U87; 2'-С-метил-7-дезааденозин; 2'-С-Метилцитидин; 2-нор-циклический GMP; 3,4-Дикаффоилхиновая кислота; 3-Гидроксиметилдикамфаноилхеллактон; 3-Гидроксифталоил-бета-лактоглобулин; 3-Нитрозобензамид; 4-Азидотимидин; 4-Метилдикамфаноилхеллактон; 524C79; 739W94; А 160621; А 315675; А 315677; А 5021, А 74259; А 7704; А 77003; А 80735; А 80987; А 91883А; А 98881; А-837093; Абакавир; АС 2; Ацетаминан Ацетилцистеин замбон; АСН 126445; АСН 126447; Ацикловир (например, пролонгированное высвобождение, контролируемое высвобождение, топикальный пластырь); Ацикловир-РМР; АСР НР; Актинохивин; AD 439; AD 519; Адамантиламид дипептид; Адефовир (например, дипивоксил); ADS J1; Афовирсен; AG 1284; AG 1350; AG 1478; AG 1859; AG 555; AG 6840; AG 6863; AG-021541; AGT-1; АНА 008; Aidfarel; AL 721; Аламифовир; Албуферон; Альбумин/альфа-интерферон; Алдеслейкин; ALN RSV01; Аловудин; Альфа НГА; Альфа IPDX; Альфа-антитрипсин; Алвирцепт судотокс;

Альвоцидиб; ALX 0019; ALX 404C; AM 285; AM 365; Амантадин; AMD 070; AMD 3329; AMD 3465; AMD 8664; Амдоксовир; Амидиномицин; Аминопептидаза; Амитивир; Амплиген; Ампренавир; AMZ 0026; ANA 971; ANA 975; Анкривирок; Андрографис; анти-CCR5-моноклональное антитело; анти-CCR5/CXCR4 овечьё моноклональное антитело; конъюгат анти-CD3 моноклонального антитела CD4IgG; анти-CD4-моноклональное антитело; анти-CD7-моноклональное антитело; анти-CD8-моноклональное антитело; моноклональное антитело против CMV; Анти-гепатит В рибозим; Каталитическое антитело против ВИЧ; Иммунотоксин против ВИЧ (IVAX); Анти-ВИЧ-1 человеческое моноклональное; антитело 2FS; Анти-ВИЧ-1 человеческое моноклональное; антитело 2G12; Анти-ВИЧ-1 человеческое моноклональное; антитело 4E10; Антинеопластон AS2 1 (например, перорально); Антитело против RSV (Intracel, Corp.); Антисмысловый олигонуклеотид PB2; AUG; AOP-RANTES; Афидиколин; Аплавирок; Априцитабин; AQ 148; AR 132; AR 177; ARB 95214; ARB 97265; ARB 97268; Арбидол; ARQ 323; Артеметер; Атермизинин; Артесунат; AS 101; AT 61; Атазанавир; Атевиридин; Аторвастатин; AV 1101; AV 2921; AV 2923; AV 2925; AV 2927; Аварол; AVI 4065; AVR 118; AXD 455; Azidodideoxyguanosine; Азодикарбонамид; Бафиломицин A1; Байкалин; Бавитуксимаб; BAY 414109; BAY 439695; BAY 504798; BAY Z 4305; BB 10010; BB 2116; BCH 10652; BCH 371; BCH 527; BCTP; BCX 140; BCX 1591; BCX 1827; BCX 1898; BCX 1923; BEA; BEA 005; Белленамин; Бенаномицин А; Бензалконий (например, хлорид); Бензалконий хлорид/октоксинол 9 (например, вагинальный гель); Beta-D-FDOC; Beta-L-ddC; Beta-L-FddC; Беривимат; BG 777; BGP 15; BILA 2185 BS; BILN 303 SE; BILR 355; BIRM ECA 10-142; BIVN 401; BL 1743; BLX 833 (например, контролируемое высвобождение); BM 510836; BMS 181167-02; BMS 181184; BMS 182193; BMS 186318; BMS 187071; BMS 488043; BMS 806; BMY 27709; Бочепревир (SCH 503034); Брекранавир; Брефельдин А; Бреквинар; Бривудин; BRL 47923DP; BSL 4; BST 500L; BTA 188; BTA 798; C 1605; C 2507; C31G; Кальций спирулан; Канвентол; Каправирин; Карбендазит; Карбоциклический деазааденозин; Полимерный гель Карбопол; Карбовир; CC 3052; Слитый токсин CD4; CD4 IgG; CD4-рициновая цепь А; Цельгозивир; CellSept; Сульфат целлюлозы; Цефарантин; Цеплен; CF 1743; CFY 196; CGA 137053; CGP 35269; CGP 49689; CGP 53437; CGP 53820; CGP 57813; CGP 61783; CGP 64222; CGP 70726; CGP 75136; CGP 75176; CGP 75355; Хлорохин (например, фосфат); CI 1012; CI 1013; Цидофовир; Цилупревир (BILN 2061); Цивацир; Цивамид; CL 190038; CL 387626; Клевудин; CMV 423; CMX 001; CNBA-Na; CNJ 102; Пептид из яда кобры; Коллоидное серебро; Конокурвон; Козалан; Костатолид; CP 1018161; CP 38; CP

51; CPFDD; CpG 10101; CRL 1072; Crofelemer; CS 8958; CS 92; CT 2576; CTC 96; Куркумин; Курдлан сульфат; Циановирин-Н; Циклоспорин; СУТ 99007; Цитарабин; Цитомегаловирусный иммуноглобулин; DAB486интерлейкин-2; DABO 1220; Дакопафант; DAP 30; DAP 32; Давивирин; Дарунавир; D-аспартат-бета-гидроксамат; DB 340; DDCDP-DG; DDGA; Деазааденозин; Деаззанепланоцин А; DEB 025; DEBIO-025; Делавирдин; Делмитид; Денилейкин дифтитокс; Деоксифторгуанозин; DES 6; Дексельвучитабин; Декстран сульфат; Декстрин 2-сульфат; DG 35; Диданозин; Дидезоксиаденозин; Дидеоксигуанозин; Дидезокситимидин; Дидокс; Дигидроартемизинин; Дигидрокостатолит; Динитрохлорбензол; DL 110; DMP 323; DMP 850; DMP 851; DmTr-ODN12; Докозанол; DP 107; DPC 082; DPC 083; DPC 681; DPC 684; DPC 961; DPC 963; Дроксинавир; DUP 925; DYE; E 913; EB-Фоскарнет; Эдодекин Альфа; Эдоксудин; E-EPSEU; Эфавиренз; EGS 21; EHC 18; EHT 899; Элвучитабин; EM 1421; EM 2487; Эмивирин; Эмтрицитабин; Эмтрицитабин/тенофовир дисопроксилфумарат; EMZ 702; Энфувиртид; Энтекавир; полученный из эозинофилов нейтрализующий агент; Эпизиастин В; ET 007; Этанерцепт; Эфирный липидный аналог; Etoviram; Этравирин; F 105; F 36; F 50003; Фамцикловир; Ингибитор лиганда Fas; Фазудил; Фаттивирацин А1; FEAU; Феглимицин; Фелвизумаб; FGI 345; Фиацитабин; Фиалуридин; FLG; Флоксуридин; Флутимид; Флувастатин (например, натрий); Fornivirsen; Фосальвудин тидоксил; Фозампренавир; Фоскарнет натрия; Фоцивудин; FP 21399; F-PBT; FPMRA; FPMPPAR; FR 191512; FR 198248; Галактансульфат; Ганцикловир; GAP 31; GCA 186; GCPK; GE 20372A; GE 20372B; GEM 122; GEM 132; GEM 144; GEM 92; GEM 93; Гемцитабин (например, гидрохлорид); женьшень; Гламолек; Глутатионарсенноксид; Glycovir; Глицирризин; GMDP; GO 6976; GO 7716; GO 7775; Госсипол; GPG-NH2; GPI 1485; GPI 2A; GPs 0193; GR 137615; GR 137615; GR 92938X; GS 2838; GS 2992; GS 3333; GS 3435; GS 4071; GS 438; GS 7340; GS 9005; GS 9132; GS 9160; GS 930; GW 275175; GW 5950X; HB 19; HBT 946; HCV 086; HCV 371; HCV AB 68; HCV-796; HCV-SM; HE 2000; HE 317; Иммуноглобулин против гепатита В; Иммуноглобулин против гепатита С; Нерех С; НЕРТ; Гептазим; HGS-H/A27; HI 236; HI 240; HI 244; HI 280; HI 346; HI 443; HI 445; Гистамин; Гистамин дигидрохлорид (например, для инъекций, перорально); ДНК-вакцина против ВИЧ (Antigen Express, Inc.); Иммунный глобулин ВИЧ; ВИЧ-иммунная плазма; HL 9; НОЕ ВАУ 793; HRG 214; HS 058; НуМах-НЕРС; Гидроксикарбамид; Гидроксихлорохин; Гиперицин; I 152; IAZT; ICN 17261; IDN 6556; Идоксуридин; IM28; Имиквимод; ImmStat; ImmuDyn; Immunocal; Imreg 1; Инкадроновая кислота; INCB 9471; Индинавир; Инфликсимаб; Пептид Zn<sup>2+</sup>палец

матриксного белка гриппа; Ингенола триацетат; Инофилл Б; Инозин пранохекс; Интерферон; Интерферон альфа-2а; Интерферон альфа-2b (например, ингаляционный); Интерферон альфакон-1; Интерферон альфа (например, замедленное высвобождение, интраназально, Омниферон); Интерферон альфа-2b (например, контролируемое высвобождение или трансдермальный); Генная терапия интерфероном альфа-2b; Интерферон альфа-n3; Интерферон бета-1а; Интерферон бета-1b; Интерферон гамма-1b; Интерферон омега; Интерферон тау; Интерлейкин 10 (например, человеческий рекомбинант); Рецептор интерлейкина-1 типа I; Интерлейкин-13; Интерлейкин-15; Интерлейкин-16; Агонист интерлейкина-2; Интерлейкин-4; IPdR: Ипилимумаб; Изаторибин; ISIS 13312; ISIS 14803; Iso ddA; ITI 002; ITI 011; ITMN-191; JBP 485; JCA 304; JE 2147; JM 1596; JM 2763; JTK 003; JTK 109; JTK 303; K 12; K 37; K 42; Камизол кетоксал; Kijimicin; Кистамицин; KKKI 538; KM 043; KNI 102; KNI 241; KNI 272; KNI 413; KNI 684; Kootikuppala; KP 1461; KPC 2; KPE 00001113; KPE 02003002; KRH 1120; L 689502; L 693549; L 696229; L 696474; L 696661; L 697639; L 697661; L 708906; L 731988; L 732801; L 734005; L 735882; L 738372; L 738684; L 738872; L 739594; L 748496; L 754394; L 756423; L 870810; L HAS ara AMP; Лактоферрин; Ламивудин; Ламивудин/абакавир; Ламивудин/зидовудин; Ламивудин/зидовудин/абакавир; Лазинавир; LB 71116; LB 71148; LB 71262; LB 71350; LB 80380; LB 84451; L-цикориевая кислота; Лецитинизированная супероксиддисмутаза; Лефлуноמיד; Лентинан; Инъекция лейкоцитарного интерлейкина (CEL-SCI Corp.); Лейкотриен В4-LTB4; Левцикloserин; Левофлоксацин; Лекситромицин; Корень солодки; Липосомный ODG-PFA-OMe; Сукцинат лития; Лобукавир; Лоденозин; Лопинавир; Ловастатин; Ловирид; Луфиронил; LY 180299; LY 214624; LY 253963; LY 289612; LY 296242; LY 296416; LY 309391; LY 309840; LY 3111912; LY 314163; LY 314177; LY 316683; LY 326188; LY 326594; LY 326620; LY 338387; LY 343804; LY 354400; LY 355455; LY 366094; LY 366405; LY 368177; LY 73497; Лизоцим; M 40401; M4N; Madu; Маннан Сульфат; MAP 30; Maraviroe; Марибавир; Мазопросол; MB-Focarnet; MC 207044; MC 207044; MC 207685; MC 867 mCDS71; MDI-P; MDL 101028; MDL 20610; MDL 27393; MDL 73660; MDL 74428; MDL 74695; MDL 74968; MDX 240; ME 3738; ME 609; MEDI 488; Medusa интерферон; MEN 10690; MEN 10979; MER N5075A; Меримеподиб (VX-497); Мет-энкефалин; Метисазон; Мевастатин; MGN 3; Michellamine B; Миглустат; Расторопша; Митохинон; MIV 150; MIV 210; Mivotilate; MK 0518; MK 944A; MM 1; MMS 1; MOL 0275; Моноклональное антитело 1F7; Моноклональное антитело 2F5; Моноклональное антитело 3F12; Моноклональное антитело 447-52D; Моноклональное антитело 50-61A;

Моноклональное антитело В4; Моноклональное антитело HNK20; Моноклональное антитело NM01; Мопиридон; Мороксидин; Мотавизумаб; Мотексафин гадолиний; Моценавир; MPC 531; MRK 1; MS 1060; MS 1126; MS 8209; MS 888; MSC 127; MSH 143; МТСН 2; МТР-РЕ; Мурабутид; MV 026048; MX 313; Микофенолят мофетил; Микофенотическая кислота; Навуридин; NB 001; Налфинавир (например, мезилат); Конъюгат неомицин В-аргинин; Neotripterifordin; Невирапин; NIM 811; Нитазоксанид; Оксид азота (например, ProStrakan); Nitrodeazauridine; NM 01; NM 49; NM 55; N-нонил-DNJ; NNY-RANTES; Нонакин; NOV 205; NP 06; NP 77A; NPC 15437; NSC 158393; NSC 158393; NSC 20625; NS 287474; NSC 4493; NSC 615985; NSC 620055; NSC 624151; NSC 624321; NSC 627708; NSC 651016; NSC 667952; NSC 708199; NV 01; NV-08 Октоксинал 9; OCX 0191; OH 1; ОКУ 40; ОКУ 41; Олтипраз; OMaciclovir; Опавиралин; OPT TL3; Oragen; ORI 9020; Осельтамивир; Оксетаноцин; Оксотиазолидин карбоксилат; P 56; PA 344/PA 344B; Палинавир; Паливизумаб; ПАМБАЕЕГ; Папуамид А; PBS 119; PC 1250; PC 515; PCL 016; PD 0084430; PD 144795; PD 153103; PD 157945; PD 169277; PD 171277; PD 171791; PD 173606; PD 173638; PD 177298; PD 178390; PD 178392; PD 190497; Pegaldesleukin; Пегинтерферон альфа-2a; Пегинтерферон альфа-2b; ПЭГинтерферон альфакон-1; Пегилированный интерферон; Пегилированный тималфазин; Пелдезин; PEN 203; Пенцикловир; Пентозан полисульфат; Пентоксифиллин; Пептид Т; Перамивир; ПЕТТ 4; PF-03491390; PG 301029; PG 36; Феллодендрин; Фосфатидилламивудин; Фосфатидилзалцитабин; Фосфатидилзидовудин; Фосфазид; Фосфиновый циклокреатин; Пиносильвин; Пиродавир; PL 2500; Плеконарил; Плериксафор; PM 104; PM 19; PM 523; PM 92131; PM 94006; PEDAP; PMS 601; PMTG; PMTI; PN 355; PNU 103657; PNU 142721; Подофиллтоксин; Поли ICLC; Полиадениловая полиуриловая кислота; Полисахарид К; PP 29; PPB 2; PPL 100; Прадефовир; Прадимицин А; Прастерон; PRO 140; PRO 2000; PRO 367; PRO 542; Пробукол (Vyrex Corp.); Пропагерманиум; Простратин; Псевдогиперицин; PSI 5004; PSI-6130; РТПР; РТХ 111; Пириферон; Q 8045; QM 96521; QM 96639; AR 435; Quinbene; Хиноксапептин А; Хиноксапептин В; QYL-438; QYL-609; QYL-685; QYL-769; R 1518; R 1626; R 170591; R 18893; R 61837; R 71762; R 803; R 82150; R 82913; R 851; R 87366; R 91767; R 944; R 95288; R-1626; R7128; Ралуридин; Раматробан; Ранпирназ; RB 2121; RBC CD4; RD 30028; RD 42024; RD 42138; RD 42217; RD 42227; RD 62198; RD 65071; RD6 Y664; Регавирумаб; Резиквимод; Резобен; Респираторно-синцитиальный вирус иммуноглобулина; Ретроген; REV 123; RFI 641; Рибавирин; Рилпивирин; Ремантадин; Ритонавир; RKS 1443; RO 0334649; RO 247429; RO 250236; RO 316840; RO 54445; Робустафлавон; Ролипрам; Росиглитазон; RP 70034;

RP 71955; RPI 312; RPI 856; RPR 103611; RPR 106868; RPR 111423; RS 654; RS 980; RSV 604; Рубитекан; Рупинтривир; S 1360; S 2720; S 9a; SA 1042; SA 8443; Саквинавир (например, мезилат); Сарграмостим; S 180922; SB 205700; SB 206343; SB 73; SC 49483; SC 55099; SCH 350634; SCH 6; Лимонник; SCV 07; SCY-635; SD 894; S-DABO; SDF 1; SDZ 282870; SDZ 283053; SDZ 283471; SDZ 89104; SDZ PRI 053; SE 063; Семапимод; Севирумаб; SF 950; SF 953; Сиамицин 1; Сиамицин 2; SICAM-1; Сифувиртид; СИГА 246; Силипид, Симвастатин, Симвастатин гидроксильная кислота, аммониевая соль; Сизофиран; SJ 3366; SK 034; SKF 108922; СКИ 1695; SO 324; Лаурилсульфат натрия; Солутеин; Соривудин (например, тропический); SP 10; SP 1093V; Спарфосиновая кислота; SPC 3; SPD 756; SpecifEx-Нер В; SPI 119; SPL 2992; SPL 7013; SPV 30; SR 10204; SR 10208; SR 11335; SR 3745A; SR 3773; SR 3775; SR 3784; SR 3785; SR 3785; SR 41476; SRL 172; SRR SB3; ST 135647; Стахифлин и Сталимицин; Стампидин; Статолон; Ставудин; Steponin; Суксдорфин; Сульфатированная мальтогептаоза; Супероксиддисмутаза; Сурамин (например, натрий); Sy 801; T 1100; T 118; T 22; T 30695; T 611; T 705; T4GEN; Такрин; TAK 220; TAK 652; TAK 779; Талвиралин; TAP 29; Taribavarin; TASP; Теклейкин; Текогалан (например, натрий); TEI 2306; Телапревир (VX-950); Тельбивудин; Телинавир; Темасгразин; Тенидап; Тенофовир; Тенофовир дизопроксилфумарат; ТГГ II 23А; TH 9407; TH 9411; Талидомид; Тиофосфоноформная кислота; Тиовир; Тималфазин (например, задаксин); Тимоктонан; Тимозин фракция 5; Тимотринан; Экстракт вилочковой железы; tICAM-1; Тифувиртид; Тиларгинин; Типранавир; Тивицикловир; Тивирапин; TJ 41; TJ 9; TL 3024; TMC 126; Ингибитор TNF-альфа; TNK 6123; TNX 355; Тодоксин; TOFA; Томегловир; Трансформирующий фактор роста-альфа; Trat; Трековирсен; Тремакапра; Трихосантин; Трицирибин; Triconal; Трифлуридин; Тримидокс; Тродускемин; Тромантадин; Тровирдин; Тукарезол; Туникамицин; Тувирумаб; U 103017; U 75875; U 78036; U 80493; U 81749; U 88204E; U 96988; U 9843; UA 926; Убенимекс; UC 10; UC 16; UC 38; UC 42; UC 68; UC 70; UC 781; UC 81; UC 82; UIC 94003; Ukrain; UL36ANTI; UMJD 828; Урсодезоксихолевая кислота; UT 231B; Валацикловир; Валганцикловир; Валопицитабин (NM 238); Валопицитабин (NM-238); Валторцитабин; Varicella zoster иммунный глобулин; VB 19038; Веснаринон; VF 1634; VGV 1; VGX 410; Викривирок; Видарабин; Винкристин (например, сульфат); VIR 101; Viraprexin; Вироден; Виростат; экстракт из Viscum album; VP 50406; VRT 21493; VRX 496; VX 10166; VX 10217; VX 10493; VX 11106; WF 10; WHI 05; WHI 07; WIN 49569; WIN 49611; WM 5; WR 151327; ХК 216; ХК 234; XN 482; XP 951; XQ 9302; XR 835; XTL 2125; XTL 6865; XU 348; XU 430; Y-ART-3; YHI 1; YK FH312; Z 100; Z 15;

Зальцитабин; Занамивир; Зидовудин (например, димер фосфат-диданозин); имитаторы зидовудина трифосфата; ZX 0610; ZX 0620; ZX 0791; ZX 0792; ZX 0793; ZX 0851; ZY II и их комбинации.

[0115] В одном варианте осуществления противовирусное средство выбрано из группы, состоящей из Абакавира, Ацикловира (ацикловира), Адефовира, Амантадина, Ампренавира (агенеразы), Амплигена, Арбидола, Атазанавира, Атриплы, Балавира, Идофовира, Комбивира, Долутегавирира, Делавирдина, Диданозина, Докозанола, Эдоксудина, Эфавиренца, Эмтрицитабина, Энфувиртида, Энтекавира, Ecoliever, Фамцикловира, фиксированной комбинации доз (антиретровирусной), Фомивирзена, Фозампренавира, Фоскарнета, Фосфонета, ингибитора слияния, Ганцикловира, Ибацитабина, Имуновира, Идоксуридина, Имиквимода, Индинавира, Инозина, ингибитора интегразы, Интерферона типа III, Интерферона типа II, Интерферона типа I, Интерферона, Ламивудина, Лопинавира, Ловирида, Маравирока, Мороксидина, Метизазона, Нелфинавира, Невирапина, Нексавира, Нитазоксанида, Нивезонинферона, Нуклеозидных аналогов, Новира, Осельтамивира, Пегинтерферона альфа-2а, пенцикловира, Перамивира, Плеконарила, Подофиллотоксина, ингибитора протеазы, Ралтегравира, инвертора обратной транскриптазы, Рибавирина, Римантадина, Ритонавира, Пирамидина, Саквинавира, Софосбувира, Ставудина, Синергического энхансера (антиретровирусный), Телапревира, Тенофовира, Тенофовира дисопроксила, Типранавира, Трифлуридина, Тризивира, Тромантадина, Трувада, Валацикловира (Вальтрекс), Валганцикловира, Викривирока, Видарабина, Вирамидина, Залцитабина, Занамивира (реленза), Зидовудина и их комбинаций.

[0116] Примеры противопаразитарных средств включают Бефениум, Диэтилкарбамазин, Ивермектин, Никлозамид, Пиперазин, Празиквантел, Пирантел, Пирвиниум, Альбендазол, Флубендазол, Мебендазол, Тиабендазол, Бензилбензоит, Бензил бензоат/дисульфирам, Линдан, Малатион, Перметрин, бензиловый спирт, Пиперонилбутоксид/пиретрины, Спинозад и Кротамитон.

[0117] Дипивефрин, использованный в любом из способов, раскрытых в данном описании, может представлять собой свободное основание или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно, соль дипивефрина представляет собой кислотно-аддитивную соль, например, гидрохлорид дипивефрина. Дипивефрин может представлять собой рацемический дипивефрин или оптически очищенный D- или L-дипивефрин, предпочтительно L-дипивефрин.

[0118] Кроме того, дипивефрин может быть изотопно помечен фармацевтически приемлемой изотопной меткой. Примеры изотопов, подходящих для включения в изотопно-меченый дипивефрин, или его соль или производное, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ ; углерод, такой как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; хлор, такой как  $^{36}\text{Cl}$ ; азот, такой как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ ; и кислород, такой как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ . Изотопно-меченый дипивефрин может быть получен обычными способами, известными специалистам в данной области техники.

[0119] Некоторые изотопно-меченые дипивефрины, например те, которые содержат радиоактивный изотоп, являются применимыми при изучении распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, то есть  $^3\text{H}$ , и углерод-14, то есть  $^{14}\text{C}$ , являются особенно подходящими для данной цели с точки зрения легкости их включения и готовых способов из детектирования. Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть  $^2\text{H}$ , может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, например, увеличенного периода полупериода существования *in vivo* или возможности применения пониженных доз, и поэтому в некоторых случаях они могут быть предпочтительными. Замена испускающими позитроны изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезной в исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

[0120] Также раскрыта композиция, содержащая дипивефрин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, полиморф, аналог, пролекарство или его производное. Композиция может быть подходящей для фармацевтического применения и может быть в виде фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может иметь любую подходящую форму и может представлять собой таблетку, капсулу, лиофилизированное твердое вещество, раствор, суспензию или их комбинацию. Фармацевтическая композиция может представлять собой лекарственную форму для внутривенного, инъекционного, местного или перорального введения. Фармацевтическая композиция может представлять собой лекарственную форму, предназначенную для парентерального введения, например, лиофилизированное твердое вещество, требующее восстановления перед введением, или восстановленный раствор лиофилизированного твердого вещества. Фармацевтическая композиция может представлять собой пероральную лекарственную форму в виде таблетки или капсулы. В предпочтительном воплощении дипивефрин составлен в любую пероральную

лекарственную форму, включая твердую, полутвердую, жидкую, порошковую, саше и тому подобное. Твердые пероральные лекарственные формы могут включать, например, таблетку, капсулу (твердую или мягкую) или субъединицы и тому подобное. «Субъединица» включает минитаблетку, шарик, сфероид, микросферу, семя, гранулу, каплету, микрокапсулу, гранулу, частицу и тому подобное, которые могут обеспечить пероральную лекарственную форму отдельно или в сочетании с другими субъединицами. Типичные полутвердые или жидкие лекарственные формы включают суспензию, раствор, эмульсию и тому подобное. Твердые пероральные лекарственные формы также могут включать орально растворимые/диспергируемые лекарственные формы (ODT). Типичные ODT включают орально растворимые/диспергируемые таблетки, орально растворимые пленки и лекарственные формы, предназначенные для сублингвальной/лингвальной/буккальной доставки, такие как быстрорастворимые/диспергируемые сублингвальные таблетки и пленки.

[0121] Пероральная лекарственная форма может быть составлена для определенного типа высвобождения, включая немедленное высвобождение, контролируемое высвобождение, замедленное высвобождение или пролонгированное высвобождение.

[0122] Фармацевтическая композиция, содержащая композицию дипивефрина, может применяться в любом из способов, раскрытых в данном описании.

[0123] Композиция дипивефрина обычно присутствует в фармацевтической композиции в терапевтически эффективном количестве. Используемый в данном описании термин «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, которое при введении пациенту приводит к заметной пользе для пациента. Эффективное количество композиции дипивефрина может составлять от около 0,001 мг/кг до около 1000 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 250 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг; или любой диапазон, в котором нижний предел диапазона составляет любое количество от 0,001 мг/г до 900 мг/кг и верхний предел диапазона составляет любое количество от 0,1 мг/кг до 1000 мг/кг (например, 0,005 мг/кг и 200 мг/кг, 0,5 мг/кг и 20 мг/кг). Эффективные дозы также будут варьироваться, как известно специалистам в данной области техники, в зависимости от заболеваний, которые лечат, пути введения, применения вспомогательного вещества и возможности совместного применения с другими терапевтическими способами лечения, такими как применение других средств.

[0124] Фармацевтические композиции могут быть получены способом, включающим комбинирование дипивефрина с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. Таким образом, раскрытие дополнительно охватывает использование вышеописанной композиции дипивефрина при изготовлении фармацевтической композиции. Вспомогательные вещества могут быть добавлены для облегчения производства, повышения стабильности, улучшения характеристик продукта, улучшения биодоступности, повышения приемлемости для пациента и т. д. Фармацевтические вспомогательные вещества включают носители, наполнители, связующие вещества, дезинтегрирующие вещества, смазывающие вещества, глиданты, гранулирующее средство, добавки для сжатия, красители, подсластители, консерванты, суспендирующие средства, диспергирующие средства, пленкообразователи, ароматизаторы, печатные краски, буферные средства, регуляторы pH, маскирующие вкус средства и т. д. В некоторых случаях один материал будет соответствовать двум или более из вышеуказанных общих классификаций.

[0125] Также раскрыта комбинированная фармацевтическая композиция, включающая дипивефрин и по меньшей мере одно другое активное средство и по меньшей мере одно фармацевтическое вспомогательное вещество.

[0126] При осуществлении способов лечения или применения, обеспеченных в настоящей заявке, терапевтически эффективные количества соединений, раскрытых в данном описании, вводят млекопитающему, имеющему заболевание, нарушение или состояние, подлежащее лечению. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее является человеком. Терапевтически эффективные количества соединений могут варьироваться в зависимости от соединений, серьезности заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта и других факторов.

[0127] Термин «комбинация», используемый в настоящем документе, означает продукт, который получен в результате смешивания или объединения дипивефрина и любых дополнительных терапевтических средств и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации. Термин «фиксированная комбинация» означает, что дипивефрин и дополнительные терапевтические средства вводят одновременно в форме единого целого или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что дипивефрин и дополнительные терапевтические средства вводят в виде отдельных единиц или лекарственных форм одновременно, параллельно или последовательно без конкретных ограничений по времени, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее

также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

[0128] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация и/или композиция, описанная в данной заявке, также включает одно или более регулирующих рН средств или буферных веществ, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидрокси-метиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количестве, необходимом для поддержания рН композиции в приемлемом диапазоне.

[0129] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация и/или композиции также включают одну или более солей в количестве, необходимом для приведения осмоляльности композиции в приемлемый диапазон. Такие соли включают соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония, и хлорид-, цитрат-, аскорбат-, борат-, фосфат-, бикарбонат-, сульфат-, тиосульфат- или бисульфит-анионы; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

[0130] Фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, могут быть введены субъекту несколькими путями введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, сублингвальный, топикальный, ректальный, ингаляционный или трансдермальный пути введения. Фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, включают, но не ограничиваются ими, водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, лекарственные формы с немедленным высвобождением, лекарственные формы с контролируемым высвобождением, быстроплавящиеся лекарственные формы, таблетки, капсулы, пилюли, лекарственные формы с отсроченным высвобождением, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением, лекарственные формы, состоящие из множества частиц, и смешанные лекарственные формы с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением.

[0131] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация и/или композиции, включающие соединение, описанное в данной заявке, изготовлены стандартными способами, такими как, в качестве примера только, обычное смешивание,

растворение, грануляция, дражирование, растирание в порошок, эмульгирование, инкапсулирование, захвата или прессование.

[0132] «Противовспенивающие средства» уменьшают пенообразование во время обработки, которое может привести к коагуляции водных дисперсий, пузырькам в конечной оболочке или в целом ухудшить процесс обработки. Иллюстративные противовспенивающие агенты включают силиконовые эмульсии или сорбит сесквиолеат.

[0133] «Антиоксиданты» включают, например, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), аскорбат натрия, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия и токоферол. В определенных вариантах осуществления антиоксиданты повышают химическую стабильность, если это необходимо.

[0134] В некоторых вариантах осуществления композиции, обеспеченные в данной заявке, также включают один или более консервантов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают содержащие ртуть вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и четвертичные аммониевые соединения, такие как бензалконийхлорид, цетилтриметиламмония бромид, цетилпиридиния хлорид и парабены.

[0135] В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, могут быть улучшены с помощью антиоксидантов, металл-хелатирующих средств, тиолсодержащих соединений и других общих стабилизирующих средств. Примеры таких стабилизирующих средств включают, но не ограничиваются ими: (a) от около 0,5% до около 2% масс./об. глицерина, (b) от около 0,1% до около 1% масс./об. метионина, (c) около 0,1% до около 2% масс./об. монотиоглицерина, (d) от около 1 мМ до около 10 мМ EDTA, от около 0,01% до около 2% масс./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003% до около 0,02% масс./об. полисорбата 80, (г) от 0,001% до 0,05% масс./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) сульфат декстрана, (k) циклодекстрины, (l) полисульфат пентозана и другие гепариноиды, (m) циклодекстрины, (l) пентозанполисульфат и другие гепариноиды, (m) бивалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

[0136] «Связующие вещества» наделяют когезивными свойствами и включают, например, альгиновую кислоту и ее соли; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel®), этилцеллюлоза (например, Ethocel®) и микрокристаллическая

целлюлоза (например, Avicel®); микрокристаллическую декстрозу; амилозу; алюмосиликат магния; кислоты полисахаридов; бентониты; желатин; сополимер поливинилпирролидона и винилацетата; кросповидон; повидон; крахмал; прежелатинизированный крахмал; трагант, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dірас®), глюкоза, декстроза, патока, маннит, сорбит, ксилит (например, Хулітаb®) и лактоза; природную или синтетическую камедь, такую как аравийская камедь, трагантовая камедь, гхатти камедь, слизь шелухи (іsapol husks), поливинилпирролидон (например, Polycіdone ® CL, Kollіdon® CL, Polypласdone ® XL-10), арабогалактан лиственницы, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и тому подобное.

[0137] «Носитель» или «вещества-носители» включают любые обычно применяемые в фармацевтике вспомогательные вещества и должны быть выбраны на основе совместимости с соединениями, раскрытыми в данном описании, такими как соединения дипивефрина, и характеристик профиля высвобождения желаемой лекарственной формы. Примеры веществ-носителей включают, например, связующие вещества, суспендирующие средства, дезинтегрирующие средства, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, увлажняющие средства, лубриканты, разбавители и тому подобное. «Фармацевтически совместимые вещества-носители» включают, но без ограничения, аравийскую камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, поливинилпирролидон (PVP), холестерин, сложные эфиры холестерина, казеинат натрия, соевый лецитин, таурохолевую кислоту, фосфатидилхолин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикалийфосфат, целлюлозу и конъюгаты целлюлозы, сахара, стеароиллактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал и тому подобное. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[0138] «Диспергирующие средства» и/или «модулирующие вязкость средства» включают материал, который контролирует диффузию и однородность лекарственного средства в жидкой среде, или в способе грануляции, или в способе смешивания. В некоторых вариантах осуществления данные средства также облегчают эффективность

нанесения оболочки или эрозии матрицы. Примеры средств, способствующих диффузии/диспергирующих средств включают, например, гидрофильные полимеры, электролиты, Tween® 60 или 80, ПЭГ, поливинилпирролидон (PVP; коммерчески известный как Plasdone®) и диспергирующие средства на основе углеводов, такие как, например, гидроксипропилцеллюлозы (например, НРС, НРС-SL и НРС-L), гидроксипропилметилцеллюлозы (например, НРМС К100, НРМС К4М, НРМС К15М и НРМС К100М), натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС), некристаллическая целлюлоза, силикат магния и алюминия, триэтанолламин, поливиниловый спирт (PVA), сополимер винилпирролидона и винилацетата (s630), полимер на основе 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как тилоксапол), полуксамеры (например, Pluronic F68®, F88® и F108®, которые являются блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида); и полуксамины (например, Tetronic 908®, также известный как Poloxamine 908®, который является тетрафункциональным блоксополимером, полученным при последовательном добавлении пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Corporation, Parsippany, NJ)), поливинилпирролидон К12, поливинилпирролидон К30, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (S-630), полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль может иметь молекулярную массу от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 5400, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, полисорбат-80, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и аравийская камедь, гуаровая камедь, ксантаны, включая ксантановую камедь, сахара, целлюлозы, такие как, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтокселированный сорбитан натрия, полиэтокселированный сорбитан монолаурат, повидон, карбомеры, поливиниловый спирт (ПВС), альгинаты, хитозаны и их комбинации. Пластификаторы, такие как целлюлоза или триэтилцеллюлоза, также могут быть использованы в качестве диспергирующих средств. Диспергирующие средства, особенно полезные в липосомальных дисперсиях и самоэмульгирующихся дисперсиях, представляют собой димиристоилфосфатидилхолин, природный фосфатидилхолин из яиц, природный фосфатидилглицерин из яиц, холестерин и изопропилмирилат.

[0139] Комбинации одного или более средств, способствующих эрозии, с одним или более средств, способствующих диффузии, могут быть также использованы в композициях по настоящему изобретению.

[0140] Термин «разбавитель» относится к химическим соединениям, которые используются для разбавления представляющего интерес соединения перед доставкой. Разбавители можно использовать для стабилизации соединений, так как они могут обеспечить более стабильное окружение. Соли, растворенные в забуференных растворах (которые также могут обеспечивать контроль или поддержание pH), используются в качестве разбавителей в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, забуференный фосфатом солевой раствор. В некоторых вариантах осуществления разбавители увеличивают объем композиции для облегчения прессования или создают достаточный объем для гомогенной смеси для заполнения капсул. Такие соединения включают, например, лактозу, крахмал, маннит, сорбит, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel®; двухосновный фосфат кальция, дикальция фосфат; безводную лактозу, высушенную распылением лактозу; прежелатинизированный крахмал, прессуемый сахар, такой как Di-Pac® (Amstar); маннит, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, разбавители на основе сахарозы, кондитерский сахар; моноосновный моногидрат сульфата кальция, дегидрат сульфата кальция; тригидрат сульфата кальция, декстраты; гидролизованные твердые вещества злаков, амилозу; порошковую целлюлозу, карбонат кальция; глицин, каолин; маннит, хлорид натрия; инозит, бентонит и тому подобное.

[0141] Термин «дезинтегрировать» включает как растворение, так и диспергирование лекарственной формы при контакте с желудочно-кишечной жидкостью. «Дезинтегрирующие средства или дезинтеграторы» облегчают распад или дезинтеграцию вещества. Примеры дезинтегрирующих средств включают крахмал, например, крахмал природного происхождения, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или натрия крахмалгликолят, такой как Promogel® или Explotab®, целлюлозу, такую как древесный продукт, метилкристаллическая целлюлоза, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлоза, кроскармеллоза или поперечносшитая целлюлоза, такая как поперечносшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Ac-Di-Sol®), поперечносшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечносшитая кроскармеллоза,

поперечносшитый крахмал, такой как натрия крахмалгликолят; поперечносшитый полимер, такой как кросповидон, поперечносшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия, глину, такую как Veegum® HV (алюмосиликат магния), камедь, такую как агар, гуаровая камедь, камедь плодов рожкового дерева, камедь карайи, пектин или трагантовая камедь, натрия крахмалгликолят, бентонит, природную губку, поверхностно-активное вещество, смолу, такую как катионообменная смола, мякоть цитруса, натрия лаурилсульфат, натрия лаурилсульфат в комбинации с крахмалом и тому подобное.

[0142] «Абсорбция лекарственного средства» или «абсорбция» обычно относится к процессу передвижения лекарственного средства из области введения лекарственного средства через барьер в кровеносный сосуд или участок действия, например, лекарственное средство движется из желудочно-кишечного тракта в воротную вену или лимфатическую систему и лекарственное средство диффундирует в кровоток через ткани под языком или через слизистую оболочку полости рта.

[0143] «Энтеросолюбильное покрытие» представляет собой вещество, которое сохраняется по существу в неизменном виде в желудке, но растворяется и высвобождает лекарственное средство в тонкой кишке или толстой кишке. Как правило, энтеросолюбильное покрытие включает полимерный материал, который препятствует высвобождению в среде с низкими значениями pH в желудке, но который ионизируется при более высоких значениях pH, обычно pH от 6 до 7 и, таким образом, растворяется в достаточной степени в тонкой кишке или толстой кишке для высвобождения там активного средства.

[0144] «Вещества, способствующие эрозии» включают материалы, которые регулируют эрозию конкретного вещества в желудочно-кишечной жидкости. Вещества, способствующие эрозии, в целом известны специалистам в данной области техники. Примеры веществ, способствующих эрозии, включают, например, гидрофильные полимеры, электролиты, белки, пептиды и аминокислоты.

[0145] «Наполнители» включают соединения, такие как лактоза, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, порошковая целлюлоза, декстроза, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, сахароза, ксилит, лактитол, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и тому подобное.

[0146] «Вкусовые агенты» и/или «подсластители», применяемые в лекарственных формах, описанных в данной заявке, включают, например, сироп акации, ацесульфам

калия, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварские сливки, ягоды, черную смородину, ириски, цитрат кальция, камфору, карамель, вишню, вишню со сливками, шоколад, корицу, «жевательную резинку», цитрус, цитрусовый пунш, цитрусовые сливки, сладкую вату, какао, колу, свежую вишню, свежий цитрус, цикламат, декстрозу, эвкалипт, эвгенол, фруктозу, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, сироп солодки (лакрица), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимон со сливками, моноаммоний глирризинат (MagnaSweet®), мальтол, маннит, кленовый зефир, ментол, мяту со сливками, смесь ягод, неогесперидин DC, неотам, апельсин, грушу, персик, перечную мяту, перечную мяту со сливками, порошок Prosweet®, малину, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбит, зеленую мяту, зеленую мяту со сливками, землянику, землянику со сливками, стевию, сукралозу, сахарозу, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннит, талин, силитол, сукралозу, сорбит, швейцарские сливки, тагатозу, мандарин, тауматин, «тутти-фрутти», ваниль, грецкий орех, арбуз, дикую вишню, гаультерию, ксилитол или любую комбинацию данных ароматизаторов, например, анис-ментол, вишню-анис, корица-апельсин, вишню-корицу, шоколад-мяту, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-сливки, ваниль-мята и их смеси.

[0147] «Смазывающие средства» и «глиданты» представляют собой соединения, которые предотвращают, уменьшают или слипание адгезию или трение материалов. Примеры смазывающих средств включают, например, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, натрия стеарилфумарат, углеводород, такой как минеральное масло или гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрогенизированное соевое масло (Sterotex®), высшие жирные кислоты и соли щелочных и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеараты натрия, глицерин, тальк, воски, Stearowet®, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль (например, PEG-4000) или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, олеат натрия, бензоат натрия, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат магния или натрия, коллоидный кремнезем, такой как Syloid™, Cab-O-Sil®, крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и тому подобное.

[0148] «Измеряемая концентрация в сыворотке» или «измеряемая концентрация в плазме» описывает концентрацию в сыворотке крови или плазме крови, обычно измеряемую в мг, мкг, нг или пг/мл. «Фармакодинамика» относится к факторам, которые определяют биологический ответ, наблюдаемый в зависимости от концентрации

лекарственного средства в месте действия терапевтического средства на мл, дл или л сыворотки крови, абсорбированного в кровотоке после введения. Измеряемые концентрации в плазме, использованные в данном контексте, обычно измеряются в нг/мл или мкг/мл.

[0149] «Фармакокинетика» относится к факторам, которые определяют достижение и поддержание соответствующей концентрации лекарственного средства в месте действия.

[0150] «Пластификаторы» представляют собой соединения, используемые для смягчения микроинкапсулирующего материала или пленочных покрытий с целью уменьшения их хрупкости. Подходящие пластификаторы включают, например, полиэтиленгликоли, такие как ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 1450, ПЭГ 3350 и ПЭГ 800, стеариновую кислоту, пропиленгликоль, олеиновую кислоту, триэтилцеллюлозу и триацетин. В некоторых вариантах осуществления пластификаторы могут также функционировать в качестве диспергирующих средств или увлажняющих средств.

[0151] «Солюбилизаторы» включают соединения, такие как триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, витамин Е TPGS, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилциклодекстрины, каптизол, этанол, n-бутанол, изопропиловый спирт, холестерин, соли желчных кислот, полиэтиленгликоль 200-600, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид и тому подобное.

[0152] «Стабилизаторы» включают соединения, такие как любые антиокислительные средства, буферы, кислоты, консерванты и тому подобное.

[0153] «Стационарное состояние», использованное в данном контексте, представляет собой состояние, при котором количество введенного лекарственного средства равно количеству выведенного лекарственного средства в течение одного интервала между дозированиями, что приводит к «плато» или постоянному воздействию лекарственного средства в плазме.

[0154] «Суспендирующие средства» включают соединения, такие как поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, сополимер винилпирролидона и винилацетата (S630), полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль может иметь молекулярную массу от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 5400, натрий-

карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидропропилметилцеллюлоза, ацетат-стеарат гидроксиметилцеллюлозы, полисорбат-80, гидроксиметилцеллюлоза, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагантовая камедь и аравийская камедь, гуаровая камедь, ксантаны, включая ксантановую камедь, сахара, целлюлозы, такие как, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтиоксилированный монолаурат сорбита, полиэтиоксилированный сорбитан монолаурат, повидон и тому подобное.

[0155] «Поверхностно-активные вещества» включают соединения, такие как лаурилсульфат натрия, докузат натрия, Tween 60 или 80, триацетин, витамин E TPGS, моноолеат сорбита, полиоксиэтилен сорбита моноолеат, полисорбаты, полаксомеры, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например, Pluronic® (BASF) и тому подобное. Некоторые другие поверхностно-активные вещества включают эфиры полиоксиэтилена и глицеридов жирных кислот и растительные масла, например, полиоксиэтилен (60) гидрированное касторовое масло; и алкиловые эфиры полиоксиэтилена и алкифениловые эфиры, например, октоксинол 10, октоксинол 40. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества включены для повышения физической стабильности или в других целях.

[0156] «Повышающие вязкость средства» включают, например, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбомер, поливиниловый спирт, альгинаты, аравийскую камедь, хитозаны и их комбинации.

[0157] «Увлажняющие средства» включают соединения, такие как олеиновая кислота, глицерина моностеарат, моноолеат сорбита, сорбитан монолаурат, триэтаноламин олеат, моноолеат полиоксиэтилен сорбита, монолаурат полиоксиэтилен сорбита, докузат натрия, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, триацетин, Твин-80, витамин E TPGS, соли аммония и тому подобное.

#### СОСТАВЫ

[0158] Составы композиций дипивефрина включают составы, подходящие для перорального, парентерального (включая подкожное, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутрисуставное и интрамедуллярное), внутрибрюшинного, трансмукозального, трансдермального, ректального, легочного, назального и

топикального (включая дермальное, трансбуккальное, сублингвальное и внутриглазное) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и заболевания реципиента. Составы могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Все способы включают в себя стадию приведения в контакт соединения предмета раскрытия или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, гидрата, пролекарства, аналогов и производных («активный ингредиент») с носителем, который состоит из одного или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, составы готовят путем равномерного и тесного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с тем и другим, а затем, если необходимо, формования продукта в желаемый состав.

[0159] Составы композиций дипивефрина, подходящих для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле или субмикронных частиц, суспендированных в водной или неводной жидкости, или комплексов с циклодекстринами. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

[0160] Фармацевтические препараты композиций дипивефрина, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметично закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены путем прессования в соответствующей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими веществами, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть изготовлены формовкой в соответствующей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты оболочкой или на них могут быть нанесены пометки, и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение из них

активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или лубрикантами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как нелетучие масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Дополнительно могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже снабжены подходящими покрытиями. Для данной цели могут быть использованы концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбопильный гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лакировочный раствор и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены в покрытия таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

[0161] Фармацевтические препараты композиций дипивефрина могут быть приготовлены для орального введения в виде орально растворимых таблеток или орально диспергируемых таблеток (orally disintegrating tablets, ODT) отличаются от традиционных таблеток тем, что они предназначены для растворения на языке или диспергирования в ротовой полости, а не для проглатывания целиком. ODT служит в качестве альтернативной лекарственной формы для пациентов, которые испытывают дисфагию (затрудненное глотание), или для которых соблюдение приема является известной проблемой, и, следовательно, более легкая для приема лекарственная форма обеспечивает прием лекарственного препарата. ODT также характеризуются более быстрым началом действия из-за всасывания перед попаданием в желудок и потенциально улучшенной фармакокинетикой, чем таблетки или капсулы, и удобны тем, что их можно принимать без воды.

[0162] Способы изготовления орально растворимых лекарственных форм, содержащих композиции дипивефрина, подходящие для перорального, буккального, лингвального и сублингвального введения, известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, обычные способы таблетирования, технологию лиофильной сушки и технологию таблетирования на основе волокна (floss-based).

[0163] Традиционная технология производства таблеток обеспечивает их стандартные характеристики в отношении простоты обращения, упаковки и быстрой

диспергируемости. (Т. К. Ghosh, Oct. 29, 2003, American Association of Pharmaceutical Scientists). Технология основана на комбинировании физически модифицированных полисахаридов, характеризующихся растворимостью в воде, что способствует быстрой диспергируемости и высокой сжимаемости. Результатом является быстро диспергируемая таблетка, которая обладает достаточной твердостью для упаковки в бутылки и удобна в обращении. В некоторых вариантах осуществления способ изготовления включает гранулирование плохо формуемых сахаров (например, маннита, лактозы, глюкозы, сахарозы и эритрита), которые характеризуются быстрой растворимостью, с хорошо формуемыми сахарами (например, мальтозой, сорбитом, трегалозой и мальтитом). В результате получается смесь вспомогательных веществ, которые характеризуются быстрой растворимостью и хорошо формуются (Hamilton et al., 2005, Drug Deliv. Technol. 5: 34-37). Дипивефрин может быть добавлен вместе с другими стандартными вспомогательными веществами для таблетирования во время проведения грануляции или смешивания. Таблетки изготавливают при слабой силе сдавливания, после чего проводят дополнительную обработку водяным паром для повышения твердости таблеток (Parakh, et al., 2003, Pharm. Tech. 27: 92-100).

[0164] В других вариантах осуществления прессованная пероральная, буккальная или сублингвальная таблетка, содержащая дипивефрин, основана на традиционном способе таблетирования, включающем прямое прессование активных ингредиентов, шипучих вспомогательных веществ и средств, маскирующих вкус. Таблетка быстро диспергируется, потому что при контакте с влагой выделяется шипучий углекислый газ. Шипучее вспомогательное вещество (известно как шипучая пара) готовят путем нанесения покрытия на кристаллы органической кислоты с использованием стехиометрически меньшего количества материала основания. Размер частиц кристаллов органической кислоты тщательно выбирают так, чтобы он был больше вспомогательного вещества-основания, чтобы обеспечить равномерное нанесение вспомогательного вещества-основания на кристаллы кислоты. Процесс нанесения покрытия инициируется добавлением инициатора реакции, который в данном случае является очищенной водой. Реакция может протекать только до степени завершения нанесения покрытия-основания на кристаллы органической кислоты. Требуемая конечная точка для завершения реакции определяется путем измерения выделения углекислого газа. Затем вспомогательное вещество смешивают с активным ингредиентом или активными микрочастицами и с другими стандартными вспомогательными веществами для таблетирования и затем прессуют в таблетки.

[0165] В других вариантах осуществления пероральные, буккальные или сублингвальные таблетки изготавливают путем объединения несжимаемых наполнителей с маскирующим вкус вспомогательным веществом и активным ингредиентом в сухую смесь. Смесь прессуют в таблетки с использованием обычного роторного таблеточного пресса. Таблетки, изготовленные таким способом, имеют более высокую механическую прочность и достаточно прочны для упаковки в блистерные упаковки или бутылки (Auroga et al., 2005. Drug Deliv. Technol. 5: 50-54). В других вариантах осуществления способ дополнительно включает маскирующие вкус подсластители и ароматизаторы, такие как мята, вишня и апельсин. В некоторых вариантах осуществления таблетки дипивефрина, изготовленные таким способом, должны диспергироваться во рту через от 5 до 45 секунд и могут быть сформулированы как биоэквивалентные в отношении содержащих эпинефрин лекарственных форм, предназначенных для внутримышечного или подкожного введения.

[0166] Способ лиофильной сушки включает удаление воды (путем сублимации при лиофильной сушке) из жидкой смеси лекарственного средства (например, дипивефрина), матрицеобразующего средства и других вспомогательных веществ, которой заполняют предварительно сформированные блистерные карманы. Образовавшаяся матричная структура очень пористая по своей природе и быстро растворяется или диспергируется при контакте со слюной (Sastry, et al., 2005, Drug Delivery to the Oral Cavity: Molecule to Market, pp. 311-316). Обычные матрицеобразующие средства включают желатины, декстраны или альгинаты, которые образуют стеклообразные аморфные смеси для обеспечения структурной прочности; сахараиды, такие как маннит или сорбит, для придания кристалличности и твердости; и воду, которая функционирует в качестве технологической среды на стадии лиофильной сушки для образования пористой структуры при сублимации. Кроме того, матрица может содержать маскирующие вкус средства, такие как подсластители, ароматизаторы, рН-регулирующие средства, такие как лимонная кислота, и консерванты для обеспечения водной стабильности суспендированного лекарственного средства в среде перед сублимацией. В данном варианте осуществления высушенные сублимацией орально растворимые/диспергируемые лекарственные формы, содержащие дипивефрин, могут быть изготовлены и упакованы в пластиковые пакеты из поливинилхлорида или поливинилиденхлорида, или они могут быть упакованы в ламинаты или пакеты из многослойной алюминиевой фольги для защиты продукта от внешней влаги.

[0167] Другие известные способы изготовления ODT включают лиофилизацию (например, Lyoc (Farmalyoc, теперь Cephalon, Franzer, P A) и QuickSolv (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Бельгия). Lyoc представляет собой пористую твердую облатку, полученную лиофилизацией эмульсии масло-в-воде, помещенную непосредственно в блистер и впоследствии запечатанную. Облатка может вместить высокую дозировку лекарственного средства и быстро диспергируется, но имеет низкую механическую прочность (см. EP 0159237). Таблетки QuickSolv изготавливаются по аналогичной технологии, которая создает пористую твердую матрицу путем замораживания водной дисперсии или раствора матричной композиции. Способ работает путем удаления воды с использованием избытка спирта (экстракция растворителем).

[0168] В других вариантах осуществления технология таблетирования на основе волокна (например, FlashDose, Biovail, Mississauga, ON, Canada) может использоваться для производства быстрорастворимых лингвальных, буккальных или сублингвальных таблеток, содержащих дипивефрин, с использованием волокна, известного как формованная срезом матрица (shearform matrix). Такое волокно обычно состоит из сахаридов, таких как сахароза, декстроза, лактоза и фруктоза. Сахариды превращаются в волокно благодаря одновременному действию мгновенного плавления и центробежной силы в машине для термообработки, аналогичной той, которая используется для изготовления сладкой ваты. См. патенты США №№ 5587172, 5622717, 5567439, 5871781, 5654003 и 5622716, каждый из которых специально включен в данное описание посредством ссылки в полном объеме. Полученные волокна обычно аморфны по своей природе и частично перекристаллизованы, что приводит к образованию «текучего волокна». Волокно может быть смешано с дипивефрином и фармацевтически приемлемыми наполнителями с последующим прессованием в таблетку, которая обладает свойствами быстрой растворимости.

[0169] Дополнительные способы также могут быть использованы, чтобы сформулировать быстро диспергируемые или растворимые лингвальные, буккальные или сублингвальные таблетки по настоящему изобретению (Sastry, et al., 2000, Pharm Sci. Technol Today 3: 138-145; Chang et al., 2000, Pharmaceutical Technology 24: 52-58; Sharma et al., 2003, Pharmaceutical Technology North American 10-15; Allen, 2003, International Journal of Pharmaceutical Technology 7: 449-450; Dobbetti, 2000, Pharmaceutical Technology Europe 12: 32-42; Verma and Garg, 2001, Pharmaceutical Technology On-Line 25:1-14). Прямое прессование, одна из данных технологий, требует введения в композицию суперразрыхлителя или применения хорошо растворимых в воде вспомогательных

веществ для достижения быстрого разрушения или растворения таблетки. Прямое прессование не требует использования влаги или тепла во время процесса таблетирования, поэтому оно очень полезно для составления и прессования таблеток, содержащих влаголабильные и термолабильные лекарственные препараты. Однако, способ прямого прессования очень чувствителен к изменениям в типах и пропорциях наполнителей и к силе сжатия (англ. compression force, CF) при использовании для получения таблеток подходящей твердости без ущерба для способности к быстрому распаду. Как будет понятно специалисту в данной области техники, для того, чтобы таблетки, вводимые сублингвально, высвобождали дозу лекарства с максимальной скоростью и степенью абсорбции, таблетка должна диспергироваться почти мгновенно после введения в сублингвальную полость. Точный выбор и оценка типа и пропорции вспомогательных веществ, используемых для составления таблетки, контролируют степень твердости и скорость диспергируемости. Сила сжатия (CF) также может быть отрегулирована для получения таблеток, которые имеют меньшую твердость (hardness, H) и быстрее диспергируются. Могут потребоваться уникальные способы упаковки, такие как полосовая упаковка, чтобы компенсировать проблему меньшей ломкости быстро диспергируемых таблеток прямого прессования.

[0170] Фармацевтические препараты композиций дипивефрина также могут быть изготовлены в виде быстрорастворимых пленок (Fast Dissolving Films, FDF) или быстро растворяющихся пленок или орально растворимых пленок (Orally Dissolving Films, ODF) или тонких пероральных пленок для буккального, язычного и сублингвального введения. Данные способы известны в данной области техники и описаны, например, в патентах США №№ 7,067,116; 7,025,983; 6,923,981; 6,596,298; и опубликованной заявке США № 20040247648, каждый из которых специально включен в данное описание во всей своей полноте. В таких вариантах осуществления, помимо дипивефрина, быстро растворяющиеся оральные пленки могут содержать пленкообразующий агент и по меньшей мере один из следующих дополнительных ингредиентов: воду, противомикробные средства, пластифицирующие средства, ароматизаторы, стимуляторы слюны, охлаждающие средства, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие средства, эмульгаторы, загущающие средства, связующие средства, красители, подсластители, ароматизаторы, триглицериды, консерванты, оксиды полиэтилена, пропиленгликоль и тому подобное. В виде неограничивающего примера, орально растворяющиеся пленки для буккального, лингвального и сублингвального введения, описанные в данном документе, могут содержать пленкообразующий агент,

выбранный из пуллулана, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилового спирта, альгината натрия, полиэтиленгликоля, ксантановой смолы, трагакантовой камеди, гуаровой камеди, камеди акации, аравийской камеди, полиакриловой кислоты, метилметакрилатного сополимера, карбоксивинилового полимера, амилозы, высокоамилозного крахмала, гидроксипропилированного высокоамилозного крахмала, декстрина, пектина, хитина, хитозана, левана, элсинана, коллагена, желатина, зеина, глутена, изолята соевого протеина, изолята протеина сыворотки, казеина и их смесей. В определенных аспектах быстро растворяющиеся пленки могут дополнительно содержать маскирующее вкус средство, например, ионообменную смолу. В некоторых вариантах осуществления ионообменные смолы для использования в растворяющихся пленках по настоящему изобретению являются нерастворимыми в воде и состоят из фармакологически инертной органической или неорганической матрицы, содержащей ковалентно связанные функциональные группы, которые являются ионными или способны ионизироваться в соответствующих условиях pH. Органическая матрица может быть синтетической (например, полимеры или сополимеры акриловой кислоты, метакриловой кислоты, сульфонируемого стирола, сульфонируемого дивинилбензола) или частично синтетической (например, модифицированная целлюлоза и декстраны). Неорганическая матрица также может представлять собой, например, силикагель, модифицированный добавлением ионных групп. Ковалентно связанные ионные группы могут быть группами сильных кислот (например, сульфоновая кислота), слабых кислот (например, карбоновая кислота), сильных оснований (например, четвертичный аммоний), слабых оснований (например, первичный амин) или комбинацией кислотных и щелочных групп. В еще других аспектах быстро растворяющиеся пленки могут содержать модифицированные крахмалы, которые могут значительно улучшить общую стабильность и устойчивость пленки к неблагоприятным факторам, включая тепло и влажность, для улучшения характеристик продукта и увеличения срока хранения. Модифицированные крахмалы также могут способствовать растворению большего количества твердых веществ (в два раза больше количества, достижимого с немодифицированным крахмалом) в пленке для буккального, лингвального и сублингвального введения. В некоторых вариантах осуществления модифицированные крахмалы включают модифицированные кукурузные крахмалы, модифицированные крахмалы из тапиоки, кукурузные крахмалы кислотного гидролиза и ферментативного гидролиза и/или картофельные крахмалы

кислотного гидролиза и ферментативного гидролиза, окисленные гипохлоритом крахмалы, кислотно-разбавленные крахмалы, этилированные крахмалы, поперечно-сшитые крахмалы, гидроксипропилированные крахмалы из тапиоки, гидроксипропилированные кукурузные крахмалы, прежелатинизированные модифицированные крахмалы и тому подобное.

[0171] Фармацевтические препараты композиций дипивефрина, подходящие для буккального, лингвального и сублингвального введения, включают сублингвальные таблетки - таблетки, которые легко тают во рту, быстро растворяются и практически без остатка; сублингвальные полоски, которые похожи на таблетки в том, что они легко тают во рту и быстро растворяются; многоцелевые таблетки - растворимые таблетки для перорального или сублингвального (или буккального) введения, часто также подходящие для приготовления инъекций; сублингвальные капли - концентрированный раствор, который нужно капать под язык; сублингвальный спрей - спрей для языка; таблетка для рассасывания- производит эффект дозированного и контролируемого пациентом сочетания сублингвального, буккального и перорального введения; шипучие буккальные или сублингвальные таблетки - данный способ продвигает лекарственный препарат через слизистые оболочки намного быстрее.

[0172] Фармацевтические препараты могут быть изготовлены для парентерального введения путем инъекции, например, посредством инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывного вливания. Лекарственные составы для инъекции могут быть представлены в стандартной дозовой форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Композиции могут существовать в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать формообразующие средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Лекарственные составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в герметично закрытых ампулах и флаконах, а также могут храниться в порошковой форме или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требуя только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или апиrogenной воды непосредственно перед применением. Из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа можно готовить инъекционные растворы и суспензии для немедленного введения.

[0173] Лекарственные составы для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы для инъекций активных соединений,

которые могут дополнительно содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые придают составу изотоничность с кровью реципиента, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и сгущающие средства. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые усиливают растворимость соединений, что позволяет добиться большей концентрации растворов в препарате.

[0174] Фармацевтические препараты также могут быть изготовлены в виде депонированных препаратов. Такие лекарственные составы длительного действия можно вводить в организм посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) либо посредством внутримышечной инъекции. Так, например, соединения можно включать в лекарственные составы с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или с ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, труднорастворимой соли.

[0175] Композиции, предназначенные для буккального или сублингвального введения, могут иметь форму таблеток, пастилок, пастилок, пленок или гелей, приготовленных общепринятым способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент на ароматизированной основе, такой как сахароза и акация или трагакант.

[0176] Фармацевтические препараты также могут быть изготовлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, с содержанием традиционных основ для суппозитория, таких как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

[0177] Фармацевтические препараты можно вводить топически (местно), то есть, несистемным образом. Такое введение включает наружное наложение соединения, предлагаемого настоящим изобретением, на эпидермис или на слизистую оболочку полости рта и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос, так, чтобы соединение незначительно проникало в системный кровоток. В отличие от этого, системное

введение относится к пероральному, внутривенному, внутривнутрибрюшинному и внутримышечному введению.

[0178] Фармацевтические препараты, подходящие для топического введения, включают жидкие или полужидкие препараты, приспособленные для проникновения через кожу к месту воспаления, такие как гели, жидкие мази, лосьоны, кремы, мази или пасты, и капли, которые удобно вводить в глаз, ухо или нос.

[0179] Для введения фармацевтических препаратов посредством ингаляции удобно применять инсуффлятор (порошковдуватель), небулайзер для распыления упаковок, находящихся под давлением, или другие удобные средства доставки аэрозольных спреев. Упаковки, находящиеся под давлением, могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторметан, двуокись углерода или другой подходящий газ. В случае применения аэрозоля, находящегося под давлением, можно использовать дозатор, то есть клапан, отмеряющий определенное количество препарата. В альтернативном варианте для введения посредством ингаляции или инсуффляции (вдувания) фармацевтические препараты могут иметь форму сухой порошковой композиции, например, смеси измельченного сухого соединения с подходящей порошковой основой, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной лекарственной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых можно вводить порошок при помощи ингалятора или инсуффлятора.

[0180] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, подробно представленным выше, описанные в настоящем документе соединения и композиции могут включать другие средства, общепринятые в данной области техники и имеющие отношение к типу лекарственного препарата, о котором идет речь, например, лекарственные составы, предназначенные для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

[0181] Соединения или композиции, описанные в данной заявке, могут быть доставлены в везикуле, например, в липосоме (см., например, Langer, *Science* **1990**, 249, 1527-1533; Treat et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein, Fidler and Isaiah, Ed., Liss, N.Y., pp. 353-365, 1989). Соединения и фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, также могут быть доставлены в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления может использоваться помпа (см. Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*

1987, 14, 201; Buchwald et al. *Surgery*, 1980, 88, 507; Saudek et al. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, 574). Кроме того, система с контролируемым высвобождением может быть размещена в непосредственной близости от терапевтической мишени (см. Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 1984, Vol. 2, pp. 115-138). Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции также могут содержать активный ингредиент в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть изготовлены в соответствии с известным в данной области техники способом изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более средств, выбранных из группы, состоящей из подслащающих средств, ароматизаторов, красящих средств и консервирующих средств, которые включают в композиции для того, чтобы создать фармацевтически изысканные препараты с привлекательным вкусом. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые удобно применять в производстве таблеток. Такими вспомогательными веществами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие средства, такие как микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие средства, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон или акация и смазочные средства, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или покрытыми на основе известных методик для маскировки вкуса лекарства или задержки его диспергирования и всасывания в желудочно-кишечном тракте, то есть, для обеспечения непрерывного действия на протяжении длительного времени. Например, при необходимости могут быть использованы такой водорастворимый материал, маскирующий вкус, как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, или такой материал, продлевающий действие лекарства, как этилцеллюлоза или ацетобутират целлюлозы. Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, либо в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водорастворимым

носителем, таким как полиэтиленгликоль, или с масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[0182] Водные суспензии содержат активный материал в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для приготовления водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие средства, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь; диспергирующие или увлажняющие средства могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такими как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил- или н-пропил р-гидроксibenзоат, один или несколько красителей, один или более ароматизаторов и один или более подслащивающих средств, таких как сахароза, сахарин или аспартам.

[0183] Масляные суспензии можно приготовить, суспендируя активный ингредиент в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать сгущающее средство, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для придания препарату для перорального введения приятного вкуса, в него можно добавлять подсластители, такие как те, что указаны выше, и ароматизаторы. Данные композиции можно консервировать, добавляя в них антиоксидант, такой как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

[0184] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии при добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств уже были приведены выше. Также

могут быть представлены добавочные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители. Такие композиции можно консервировать, добавляя в них антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота.

[0185] Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может быть представлена растительным маслом, например, оливковым маслом, арахисовым маслом, либо минеральным маслом, например, жидким парафином или смесью данных масел. Подходящие эмульгирующие средства могут представлять собой встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин, и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[0186] Сиропы и эликсиры могут содержать в своем составе подсластители, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахарозу. Такие препараты могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, вкусовые и красящие средства и антиоксидант.

[0187] Фармацевтические композиции могут быть представлены в виде стерильного водного раствора для инъекций. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Для увеличения растворимости в воде в фармацевтическую композицию может быть включен солюбилизующий агент, такой как циклодекстрин. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильную инъекционную микроэмульсию типа масло-в-воде, активный ингредиент которой растворен в масляной фазе. Например, активный ингредиент сначала может быть растворен в смеси соевого масла и лецитина. Затем масляный раствор вводят в смесь воды и глицерина и подвергают обработке для образования микроэмульсии. Инъекционные растворы или микроэмульсии можно вводить в кровоток пациента посредством локальной болюсной инъекции. В качестве альтернативы, может оказаться предпочтительным введение раствора или микроэмульсии таким способом, который позволяет поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию растворенного соединения. Для того чтобы обеспечить такую постоянную концентрацию, можно использовать устройство для непрерывной внутривенной подачи лекарства. Примером такого устройства является внутривенный насос Deltac CADD-

PLUSTM модель 5400. Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме стерильной инъекруемой водной или маслянистой суспензии для внутримышечного и подкожного введения. Такую суспензию можно изготовить согласно известным в данной области способам, применяя подходящие диспергирующие или увлажняющие средства и суспендирующие средства, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Стерильный инъекруемый препарат также может представлять собой стерильную инъекруемую суспензию наночастиц в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде суспензии наночастиц в стерильной воде. В дополнение к этому, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для данной цели можно использовать любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. В дополнение к этому, применение в изготовлении инъекционных препаратов находят жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0188] Фармацевтические композиции также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения лекарств. Такие композиции можно изготавливать, смешивая лекарственное вещество с подходящим нераздражающим наполнителем, который находится в твердом состоянии при обычной температуре окружающей среды, но переходит в жидкое состояние после введения в прямую кишку, то есть расплавляется в прямой кишке и высвобождает активный компонент лекарства. Такие материалы включают масло какао, глицериновый желатин, гидрогенизированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей различной молекулярной массы и эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля.

[0189] Для топического применения можно использовать кремы, жидкие мази, желе, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединение или композицию, предлагаемые изобретением. При использовании в настоящем документе термин «топическое применение» может включать жидкости для полоскания рта и горла.

[0190] Настоящее изобретение включает орально растворимую таблетку, содержащую дипивефрин или соль дипивефрина, такую как дипивефрин HCl. Орально растворимая таблетка способна растворяться в ротовой полости за 5 минут или менее, за 2 минуты или менее, за 1 минуту или менее или за 30 секунд или менее. Таблетка содержит (в расчете на свободное основание дипивефрина) от 1 мг до 100 мг

дипивефрина, от 1 мг до 50 мг дипивефрина, от 1 мг до 20 мг дипивефрина, от 1 мг до 10 мг дипивефрина, 5 мг дипивефрина или 3,0 мг дипивефрина. Орально растворимая таблетка содержит водорастворимый полимер, такой как желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу (hydroxypropyl methylcellulose, НРМС). Водорастворимый полимер может содержать от 1% до 60% масс./масс., от 1% до 50% масс./масс. или от 10% до 50% масс./масс. таблетки. Таблетка может содержать подсластитель, такой как сахарин, сукралоза, аспартам, ацесульфам К, мальтитол, стевия или комбинацию любого из вышеперечисленного. Таблетка может содержать буфер. Таблетка может содержать повидон, например, от 1% до 30% или от 5% до 25% масс./масс. повидона. Орально растворимая таблетка может представлять собой таблетку дипивефрина или соли дипивефрина, способную обеспечить практически такой же уровень эpineфрина в крови, что и одобренная FDA США инъекционная лекарственная форма эpineфрина, в течение 45 минут или в течение 30 минут после введения.

[0191] Фармацевтические композиции можно вводить в интраназальной форме, топически применяя подходящие интраназальные носители и устройства доставки, а также трансдермальными способами, применяя трансдермальные кожные бляшки. При введении лекарства с помощью трансдермальной системы доставки, его дозирование, разумеется, будет непрерывным в отличие от перемежающегося при других способах введения. Фармацевтические композиции могут содержать активный ингредиент в форме субмикронных/наночастиц, стабилизированных различными стабилизаторами, такими как гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), лаурилсульфат натрия, поливиниловый спирт. Фармацевтические композиции могут содержать активный ингредиент в форме комплексов включения с циклодекстринами.

## Дозы

Количество вводимой фармацевтической композиции будет, прежде всего, зависеть от млекопитающего, подлежащего лечению. В тех случаях, когда фармацевтическую композицию вводят человеку, ежедневную дозировку обычно определяет лечащий врач, при этом дозировка варьируется в зависимости от возраста, пола, диеты, массы, общего состояния здоровья индивида, от реакции индивидуального пациента на лечение, от тяжести симптомов пациента, от точного показания к лечению или от состояния, подлежащего лечению, от серьезности показания или состояния, подлежащего лечению, времени введения, способа введения, размещения композиции, скорости выведения, комбинации лекарств и в зависимости от экспертного решения лечащего врача. К тому же, в зависимости от патологического состояния и его тяжести,

может варьироваться способ введения. Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция была представлена в стандартной дозовой форме. В такой форме препарат подразделен на стандартные дозы, каждая из которых содержит соответствующее количество активного компонента, например, эффективное количество для достижения нужного результата. Определение правильной дозы в конкретной ситуации находится в компетенции квалифицированного специалиста. Обычно, лечение начинают с относительно небольших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозу понемногу увеличивают до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект в данных обстоятельствах. Для большего удобства общую суточную дозу можно разделить и, если это желательно, вводить по частям в течение дня. Количество и частота введения описанных в настоящем документе соединений, а также, если это применимо, применение других терапевтических средств и/или способов лечения должны регулироваться в зависимости от экспертной оценки лечащего клинициста (врача) с учетом тех факторов, которые были описаны выше. Таким образом, количество вводимой фармацевтической композиции может варьироваться в широких пределах. Введение может осуществляться в количестве от около 0,001 мг/кг массы тела до около 100 мг/кг массы тела в день (введение в одной дозе или дробных дозах), более предпочтительно по меньшей мере около 0,1 мг/кг массы тела в день. Конкретная терапевтическая доза дипивефрина может включать, например, от около 0,01 мг до около 200 мг соединения или от около 0,05 мг до около 50 мг. Количество активного соединения в стандартной дозе препарата может варьироваться или регулироваться в зависимости от конкретного применения от около 0,01 мг до 150 мг, от 0,01 мг до 100 мг, от 0,01 мг до 50 мг, от 0,1 мг до 20 мг, от 0,1 мг до 10 мг, от 0,1 мг до 5 мг, от 0,1 мг до 3 мг, 2,5 мг, 2 мг или 1,5 мг дипивефрина.

[0192] В некоторых случаях уровни дозировки, выходящие за нижнюю границу вышеуказанного диапазона, могут оказаться более чем достаточными, тогда как в других случаях можно без каких-либо вредных побочных эффектов применять гораздо большие дозы, например, подразделяя их на несколько меньших доз для введения в течение всего дня. Вводимое количество будет варьироваться в зависимости от специфической величины концентрации полумаксимального ингибирования (half maximal inhibitory concentration, IC50) для применяемого соединения. При комбинаторных вариантах применения, в которых соединение не является единственным средством лечения, может представиться возможность введения меньшего количества соединения при сохранении терапевтического или профилактического эффекта.

[0193] Данное раскрытие дополнительно иллюстрируется следующими примерами, которые не являются ограничивающими.

#### ПРИМЕРЫ

##### ПРИМЕР 1. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ДИПИВЕФРИНА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МЫШАМ

[0194] Самцов мышей C57BL6, приблизительно 14-недельного возраста и массой от 28 до 31 г, помещали в камеру для анестезии и временно анестезировали изофлураном (Henry Schein). Приблизительно через 5 минут и при отсутствии рефлекса (щипок за палец задней конечности) у мышей забирали кровь из ретроорбитального синуса в момент времени  $t=0$  (предварительная доза). Цельную кровь в объеме 25 мкл забирали из ретроорбитального синуса и добавляли к 40 мкл физиологического раствора с добавлением EDTA (0,125%) и метабисульфита натрия (1 мг/мл) (3,85-кратное разбавление). Мышам (N=3) затем сразу же перорально вводили хлорид дипивефрина в виде водного раствора в дозе 21,2 мг/кг (эквивалентно 10 мг/кг рацемического эpineфрина). После перорального введения у мышей затем забирали кровь из ретроорбитального синуса под наркозом в следующие моменты времени после введения дозы: 15, 30, 1 ч, 2 ч, 4 ч и 6 ч. Около 45 мкл разведенной плазмы извлекали и платировали.

Образцы плазмы анализировали на содержание эpineфрина с использованием проверенного способа жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry, LC/MS/MS (Keystone Bioanalytics, North Wales PA). Результаты анализа РК перорального дипивефрина HCl приведены в **таблице 1** наряду с таковыми после внутрибрюшинного (IP) и внутримышечного (IM) введения, приведенными в примерах 2 и 3.

| <b>ТАБЛИЦА 1</b>  |                      |             |                                |                              |                                       |
|---|----------------------|-------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Сводка результатов РК анализа дипивефрина HCl у мышей (данные представлены как среднее $\pm$ SEM) |                      |             |                                |                              |                                       |
| <b>Тестируемые соединения</b>   | <b>Путь введения</b> | <b>Доза</b> | <b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b> | <b>T<sub>max</sub> (мин)</b> | <b>AUC<sub>last</sub> (нг мин/мл)</b> |
| Дипивефрин HCl  | Желудочный зонд      | 21,2 мг/кг  | 23,41 $\pm$ 9,35               | 40,0 $\pm$ 10                | 2174,65 $\pm$ 645,12                  |
| Дипивефрин HCl  | IM                   | 0,636 мг    | 1741,05 $\pm$ 1219,80          | 8,3 $\pm$ 3,3                | 93139,18 $\pm$ 18290,22               |

| <b>ТАБЛИЦА 1</b>  |               |            |                          |                        |                                 |
|---|---------------|------------|--------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Сводка результатов РК анализа дипивефрина HCl у мышей (данные представлены как среднее±SEM) |               |            |                          |                        |                                 |
| Тестируемые соединения  | Путь введения | Доза       | C <sub>max</sub> (нг/мл) | T <sub>max</sub> (мин) | AUC <sub>last</sub> (нг мин/мл) |
| Дипивефрин HCl  | IP            | 1,06 мг/кг | 23,31±3,88               | 15±0                   | 1539,96±407,39                  |

[0195] На **ФИГ. 1** показана средняя концентрация эpineфрина в плазме в моменты времени T<sub>0</sub> (преддоза), 15, 30 мин, 1, 2, 4 и 6 ч. Данный пример вместе с примером 2 и 3 демонстрирует, что дипивефрин быстро всасывался и биотрансформировался в эpineфрин после перорального, внутримышечного (IM) и внутрибрюшинного (IP) введения.

**ПРИМЕР 2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ДИПИВЕФРИНА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИБРЮШИННОГО ВВЕДЕНИЯ МЫШАМ**

[0196] Самцов мышей C57BL6, приблизительно 14-недельного возраста и массой от 28 до 31 г, помещали в камеру для анестезии и временно анестезировали изофлураном (Henry Schein). Приблизительно через 5 минут и при отсутствии рефлекса (щипок за палец задней конечности) у мышей забирали кровь из ретроорбитального синуса в момент времени t=0 (предварительная доза). Цельную кровь в объеме 25 мкл забирали из ретроорбитального синуса и добавляли к 40 мкл физиологического раствора с добавлением EDTA (0,125%) и метабисульфита натрия (1 мг/мл) (3,85-кратное разбавление). Мышам (N=3) затем сразу же делали внутрибрюшинную (IP) инъекцию дипивефрина хлорида в виде водного раствора в дозе 1,06 мг/кг (эквивалентно 0,5 мг/кг рацемического эpineфрина). После внутримышечного введения у мышей затем забирали кровь из ретроорбитального синуса под анестезией в следующие моменты времени: 5, 15, 30, 1 ч, 2 ч, 4 ч и 6 ч. Около 45 мкл разведенной плазмы извлекали и платировали.

[0197] Образцы плазмы анализировали на содержание эpineфрина с использованием проверенного способа LC/MS/MS. На **ФИГ. 2** показана средняя концентрация в плазме эpineфрина в моменты времени T<sub>0</sub> (преддоза), 15, 30 мин, 1, 2, 4 и 6 ч. Как показывают данные, дипивефрин быстро всасывался после IP введения и быстро превращался в эpineфрин *in vivo* за считанные минуты.

ПРИМЕР 3. СРАВНЕНИЕ ПЕРЕНOSИМОСТИ МЕЖДУ ДИПИВЕФРИНОМ В ДОЗЕ 0,57 МГ внутримышечно (ИМ) (СВОБОДНОЕ ОСНОВАНИЕ, ЭКВИВАЛЕНТНО 0,3 МГ РАЦЕМИЧЕСКОГО ЭПИНЕФРИНА) И ЭПИНЕФРИНОМ В ДОЗЕ 0,3 МГ ИМ

[0198] Целью данного примера является демонстрация того, что дипивефрин переносится лучше, чем эpineфрин, при введении путем внутримышечной инъекции в той же эквивалентной дозе эpineфрина. Самцов мышей C57BL6, приблизительно 14-недельного возраста и массой от 28 до 31 г, помещали в камеру для анестезии и временно анестезировали изофлураном (Henry Schein). Приблизительно через 5 минут и при отсутствии рефлекса (щипок за палец задней конечности) у мышей забирали кровь из ретроорбитального синуса в момент времени  $t=0$  (предварительная доза). Цельную кровь в объеме 25 мкл забирали из ретроорбитального синуса и добавляли к 40 мкл физиологического раствора с добавлением EDTA (0,125%) и метабисульфита натрия (1 мг/мл) (3,85-кратное разбавление).

[0199] Трех мышам затем сразу же делали внутримышечную (ИМ) инъекцию дипивефрина гидрохлорида в дозе 0,636 мг (что эквивалентно 0,3 мг рацемического эpineфрина) и трех мышам вводили внутримышечно эpineфрин битартрат в дозе 0,546 мг (0,3 мг свободного основания). После внутримышечного введения у мышей затем забирали кровь из ретроорбитального синуса под анестезией в следующие моменты времени: 5, 15, 30, 1 ч, 2 ч, 4 ч и 6 ч. Около 45 мкл плазмы (разбавление в 3,85 раза, подробности см. в примере 1) было извлечено и посеяно. Три мыши, которым вводили дипивефрин гидрохлорид, вели себя нормально на протяжении всего исследования и не имели признаков дистресса или болезни. Животные, которым вводили битартрат эpineфрина, были холодными и вялыми приблизительно через 5 минут после внутримышечной инъекции. Две из трех мышей в данной группе были найдены мертвыми приблизительно через 20 минут после введения соединения, с розоватой жидкостью, выходящей из носа и рта. Временные профили концентрации эpineфрина в плазме крови для групп дипивефрина гидрохлорида и эpineфрина битартрата показаны на **ФИГ. 3А** и **3В**, соответственно. Как видно из данных на **ФИГ. 3А**, дипивефрин гидрохлорид быстро всасывался после внутримышечной инъекции и быстро преобразовывался в эpineфрин. На **ФИГ. 3В** показано, что внутримышечная инъекция эpineфрина в той же эквивалентной дозе 0,3 мг вызывала приблизительно от 10 до 100 раз более высокую концентрацию эpineфрина в плазме, чем дипивефрин ( $C_{max}$ ), что объясняло бы острую токсичность эpineфрина, вводимого внутримышечно. Данный пример иллюстрирует опасность возможной случайной передозировки эpineфрина,

вводимого путем внутримышечной инъекции, в результате быстрого повышения уровня эpineфрина в крови до смертельного уровня. С другой стороны, риск безопасности передозировки при внутримышечном введении дипивефрина значительно снижается, поскольку превращение в эpineфрин регулируется наличием ферментов, которые отвечают за превращение пролекарства в эpineфрин. Таким образом, авторы изобретения считают, что дипивефрин является более безопасным источником эpineфрина, когда его вводят инъекцией, чем прямая инъекция эpineфрина, учитывая потенциальный риск передозировки прямой инъекцией эpineфрина.

ПРИМЕР 4. ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ДИПИВЕФРИНА В КАЧЕСТВЕ ЕДИНСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОДКОЖНЫХ ОПУХОЛЕЙ СИНГЕННОЙ МЕЛАНОМЫ B16-F10 КАК НА СТАДИИ ИНДУКЦИИ ОПУХОЛИ, ТАК И НА СТАДИИ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ У МЫШЕЙ C57BL/6J

[0200] Данное доклиническое исследование оценивает *in vivo* терапевтическую активность дипивефрина в дозе 15,3 мг/кг (свободное основание, что эквивалентно 8 мг/кг рацемического эpineфрина), который вводится перорально в качестве единственного средства в лечении подкожных опухолей сингенной меланомы B16-F10 как на стадии индукции опухоли, так и на стадии развития опухоли у мышей C57BL/6J. План экспериментального исследования приведен в **таблице 2**.

| ТАБЛИЦА 2                         |  |   |           |           |            |            |            |            |                                  |                                 |
|-----------------------------------|--|---|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Дни                               | День (-7)<br>(Начинается<br>ежедневное<br>дозирование) | День 0 (B16-<br>F10<br>s.c. инъекция<br>2×10 <sup>5</sup> клеток<br>в 0,1 мл PBS)<br>в заднюю<br>часть бока | День<br>3 | День<br>8 | День<br>10 | День<br>12 | День<br>14 | День<br>17 | День<br>19                       |                                 |
| Контроль с<br>носителем<br>(N=20) | X  | X   | X         | X, Y      | X          | X          | X          | X          | X, Z                             | Контроль<br>(N=10)<br>Группа 1a |
|                                   |  |   |           | X         | X          | X          | X          | X, Z       | Лекарство<br>(N=10)<br>Группа 1b |                                 |
| Исследу-<br>емый<br>лекарствен-   | X  | X   | X         | X         | X          | X          | X          | X          | X, Z                             | Группа 2                        |

| ТАБЛИЦА 2                 |  |   |           |           |            |            |            |            |            |  |
|---------------------------|--|---|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|--|
| Дни                       | День (-7)<br>(Начинается<br>ежедневное<br>дозирование) | День 0 (B16-<br>F10<br>s.c. инъекция<br>2×10 <sup>5</sup> клеток<br>в 0,1 мл PBS)<br>в заднюю<br>часть бока | День<br>3 | День<br>8 | День<br>10 | День<br>12 | День<br>14 | День<br>17 | День<br>19 |  |
| ный<br>препарат<br>(N=10) |  |   |           |           |            |            |            |            |            |  |

Примечание: X = масса тела, клинические наблюдения, размер опухоли (только после индукции, определяется макроскопическими измерениями с помощью штангенциркуля).

Y = На 8-й день (8-й день после инокуляции опухоли) после проведения оценки X животные были случайным образом распределены на две равные группы, и одна группа продолжала получать ежедневно носитель, а другая начала получать ежедневно препарат, начиная с 8-го дня.

Z = животных умерщвляли после проведения X

Действие Y было выполнено на 8-й день после инокуляции клеток.

[0201] Лечение начинали за 7 дней до инокуляции опухоли в соответствии с планом исследования (день -7). Введение тестируемого изделия и количество животных в каждой исследуемой группе показаны в **таблице 3**.

| ТАБЛИЦА 3 |    |            |  |                              |   |
|-----------|----|------------|--|------------------------------|---|
| Группа    | N  | Лечение    | Доза<br>(свободное<br>основание,<br>мг/кг) | Путь<br>дозирования          | График  |
| 1a        | 10 | Носитель   | 0  | <i>Перорально<br/>(p.o.)</i> | Один раз в день<br>(QD) x 26<br>от дня -7 до дня 18 |
| 1b        | 10 | Дипивефрин | 15,3                                       | <i>p.o.</i>                  | QD x 11   |

| ТАБЛИЦА 3 |    |            |  |                     |                                |
|-----------|----|------------|--|---------------------|--------------------------------|
| Группа    | N  | Лечение    | Доза<br>(свободное<br>основание,<br>мг/кг) | Путь<br>дозирования | График                         |
|           |    |            |  |                     | от дня 8 до дня 18             |
| 2         | 10 | Дипивефрин | 15,3                                       | <i>p.o.</i>         | QD x 26<br>от дня -7 до дня 18 |

Примечание: N: номер животного; Для групп 1a и 1b дозирование было начато в день второй рандомизации (вторая рандомизация была выполнена на 8-й день). Для группы 2 дозирование было начато в день инокуляции клеток. Дозирующий объем: подбор объема дозирования в зависимости от массы тела (8 мкл/г).

[0202] Конечные точки исследования включали следующее: ингибирование роста опухоли (TGI); уменьшение среднего объема опухоли в определенный день; будет проводиться наблюдение за выживанием всех животных, и для каждой группы будет рассчитано среднее время выживания (Median Survival Time, MST) и увеличение продолжительности жизни (increase in life-span, ILS).

[0203] Процент ингибирования роста опухоли (tumor growth inhibition, TGI%) является показателем противоопухолевой эффективности, и выражается как:  $TGI (\%) = 100 \times (1 - T/C)$ , где T и C представляют собой средний объем опухоли пролеченной и контрольной групп, соответственно, на данный день.

[0204] Конечная точка для каждой мыши представляет собой либо объем опухоли > 3000 мм<sup>3</sup> или животное находится в состоянии крайнего дискомфорта (таком, как: боль, припадок, затруднение дыхания и т.д.). Увеличение продолжительности жизни (ILS) рассчитывается следующим образом:  $ILS (\%) = 100 \times [(среднее время выживания группы, пролеченной препаратом / среднее время выживания группы носителя) - 1]$  (%).

[0205] В исследовании использовали самок мышей C57BL/6J (Shanghai Lingchang Bio-Technology Co. Ltd (LC, Шанхай, Китай; сертификат животного №: 2013001825675). При инокуляции мыши были в возрасте от 7 до 8 недель с массой тела от 16,2 до 18,6 г. Мышей содержали в системе с индивидуальной вентиляцией клеток (Individually Ventilated Cage, IVC) при постоянной температуре (22 ~ 24°C) и влажности (от 60 до 70%) с 5 животными в каждой клетке. Животные имели свободный доступ в течение всего

периода исследования к стандартной мышинной диете (стерилизованные облучением  $Co^{60}$  сухие гранулы) и воде.

[0206] Тестируемые изделия, используемые в исследовании, представляли собой дипивефрин гидрохлорид (1,9 мг/мл свободного основания, предварительно приготовленный дозирующий раствор) или носитель (очищенная вода, содержащая 0,005% масс. бензалкония хлорида в качестве консерванта). Каждый раствор хранился при 4°C. Опухолевые клетки B16-F10 поддерживали *in vitro* в виде однослойной культуры в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки при 37°C в атмосфере 5%  $CO_2$  в воздухе. Опухолевые клетки обычно пересеивали дважды в неделю. Клетки, растущие в фазе экспоненциального роста, собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли.

[0207] Каждой мышке подкожно инокулировали в правую боковую область  $2 \times 10^5$  опухолевых клеток B16F10 в 0,1 мл PBS для развития опухоли. Лечение начинали за 7 дней до инокуляции. Тестируемое изделие вводили мышам, несущим опухоль, в соответствии с заданной схемой дозирования, как показано в **таблице 3 плана исследования**. Дата инокуляции опухолевых клеток была обозначена как день 0.

[0208] **Первое распределение по группам:** на 7-й день все 30 животных были взвешены, и массу тела использовали в качестве числового параметра для рандомизации выбранных животных в две группы, чтобы минимизировать систематическую ошибку. Дозирование проводили, как указано в **таблице 4**.

| Таблица 4. Первое распределение по группам |    |            |  |                     |                              |
|--|----|------------|--|---------------------|------------------------------|
| Группа                                     | N  | Лечение    | Доза<br>(свободное<br>основание,<br>мг/кг) | Путь<br>дозирования | Режим дозирования            |
| 1  | 20 | Носитель   | 0  | <i>p.o.</i>         | QD x 15 (от дня -7 до дня 7) |
| 2  | 10 | Дипивефрин | 15,3                                       | <i>p.o.</i>         | QD x 15 (от дня -7 до дня 7) |

Примечание: N: номер животного.

[0209] **Второе распределение по группам:** на 8 день все 20 животных в группе -1 были рандомизированы на две группы (**1a** и **1b**) в зависимости от объема опухоли. Введения дозы выполняли, как показано в **таблице 5**.

| ТАБЛИЦА 5. Второе распределение по группам |    |            |  |                     |                              |
|--|----|------------|--|---------------------|------------------------------|
| Группа                                     | N  | Лечение    | Доза<br>(свободное<br>основание,<br>мг/кг) | Путь<br>дозирования | Режим дозирования            |
| 1a   | 10 | Носитель   | 0  | <i>p.o.</i>         | QD x 11 (от дня 8 до дня 18) |
| 1б   | 10 | Дипивефрин | 15,3                                       | <i>p.o.</i>         | QD x 11 (от дня 8 до дня 18) |
| 2  | 10 | Дипивефрин | 15,3                                       | <i>p.o.</i>         | QD x 11 (от дня 8 до дня 18) |

[0210] Обе процедуры рандомизации выполнялись с использованием программного обеспечения STUDYDIRECTOR™ (Studylog Systems, Inc. CA, США). Для распределения по группам была выбрана одна оптимальная схема рандомизации (генерируемая способом согласованного распределения), которая показала минимальное межгрупповое изменение массы тела или объема опухоли.

[0211] Лечение было начато за 7 дней до инокуляции в соответствии с планом исследования (Таблица 2).

[0212] После инокуляции опухолевых клеток животных ежедневно проверяли на заболеваемость и смертность. Во время обычного мониторинга животных проверяли на любые эффекты роста опухоли и лечения, оказываемые на нормальное поведение, такое как подвижность, потребление пищи и воды, увеличение/уменьшение массы тела (массы тела измерялись два или три раза в неделю), матирование глаз/волос и любой другой отличный от нормы эффект. Смерть и наблюдаемые клинические признаки регистрировались на основе количества животных в каждой подгруппе.

[0213] Объемы опухолей измеряли два или три раза в неделю в двух измерениях с помощью штангенциркуля, причем объем в мм<sup>3</sup> оценивали по формуле:  $V = 0,5 a \times b^2$ , где  $a$  и  $b$  - длинный и короткий взаимно перпендикулярные диаметры опухоли, соответственно. Процедуры дозирования и измерения опухоли и массы тела проводили в шкафу с ламинарным потоком воздуха.

[0214] На 17-й день мышей, объем опухоли которых превышал 3000 мм<sup>3</sup>, подвергали эвтаназии, и все исследование прекращалось в день 19. Кроме того, мышь #

15 в группе 1-b умерла на 13-й день из-за операционной ошибки, в то время как мышь # 7 в группе 1-a была найдена мертвой на 18-й день из-за изъязвления опухоли.

[0215] Статистический анализ различия в объеме опухоли между группами проводили на данных, полученных на 5-й день, 14-й день и 19-й день после инокуляции опухоли, с использованием Т-теста для независимых образцов или медианного теста Mood.

[0216] Время выживания было проанализировано способом Каплана-Мейера. Представляющим интерес событием была конечная точка объема отдельной опухоли, достигшего 3000 мм<sup>3</sup>, или гибель животных. Время выживания определяли как время от дня после инокуляции опухолевых клеток до дня смерти животного или его умерщвления. Для каждой группы рассчитывали среднее время выживания (MST), соответствующий 95%-ный доверительный интервал и увеличение продолжительности жизни (ILS). Кривые Каплана-Мейера были также построены для каждой группы, и для сравнения кривых выживаемости между группами использовался критерий логарифмического ранга.

[0217] Все данные были проанализированы в SPSS (Statistical Product and Service Solutions) версия 18.0 (IBM, Armonk, NY, US) или GRAPHPAD PRISM 5.0. Значения P были округлены до трех знаков после запятой, за исключением того, что необработанные значения P меньше 0,001 были указаны как P <0,001. Все тесты были двусторонними. P <0,05 считалось статистически значимым.

[0218] Никаких различий в массе тела между группами лечения не наблюдалось во время лечения как индукции, так и развития опухоли (см. **ФИГ. 4**), и не было случаев смерти, связанных с лекарственными средствами, в течение периода исследования. Таким образом, ежедневное введение дипивефрина гидрохлорида в дозе 15,3 мг/кг (свободное основание) не влияет на массу тела.

[0219] Было также показано, что пероральное введение дипивефрина значительно ингибирует образование опухоли B16F10 после инокуляции опухолевых клеток. На **ФИГ. 5** показаны средние объемы опухоли у мышей, пролеченных дипивефрином и носителем, через 5 дней после инокуляции опухолевых клеток B16F10. Как показывают данные, мыши, пролеченные дипивефрином гидрохлоридом, показали значительно меньший объем опухоли, чем мыши, пролеченные носителем ( $6,2 \pm 1,1$  мм<sup>3</sup> против  $16,4 \pm 2,5$  мм<sup>3</sup>, p <0,01, независимый t-тест) на ранней стадии индукции опухоли. Данное наблюдение дает основание предполагать, что дипивефрин индуцировал уничтожение опухолевых клеток в месте инокуляции.

[0220] Пероральное введение дипивефрина также привело к значительному уменьшению среднего объема опухоли по сравнению с носителем через 14 дней после инокуляции опухолевых клеток В16F10 мышам. На **ФИГ. 6** показаны средние объемы опухоли у мышей, пролеченных дипивефрином и носителем, через 14 дней после инокуляции опухолевых клеток В16F10. Как показывают данные, мыши, обработанные дипивефрином, показывали значительно меньший средний объем опухоли, чем мыши, обработанные носителем ( $827 \text{ мм}^3$  против  $1060 \text{ мм}^3$ ,  $p < 0,05$ , медианный тест Mood).

[0221] Было также показано, что пероральное введение дипивефрина ингибирует рост опухоли В16F10 после установления опухоли. Пролеченные носителем мыши (группа 1,  $n = 20$ ) были рандомизированы по двум равным группам по 10 каждая (1a и 1b) через 8 дней после инокуляции опухоли В16F10 на основе объема опухоли (средний объем опухоли  $145,5 \pm 30,8 \text{ мм}^3$  для группы 1a против  $145,6 \pm 35,6 \text{ мм}^3$  для группы 1b). В то время как мыши группы 1a продолжали получать носитель, мыши группы 1b ежедневно получали перорально дипивефрин, начиная с 8-го дня. На 19-й день группа, получавшая дипивефрин, имела уменьшение объема опухоли приблизительно на 18% по сравнению с группой, получавшей носитель ( $2997,2 \pm 341,6 \text{ мм}^3$  против  $3668,0 \pm 311,9 \text{ мм}^3$ ). Данные также показаны на **ФИГ. 7**.

[0222] Пероральное введение дипивефрина значительно увеличивало время выживания по сравнению с носителем при лечении подкожных опухолей В16F10 у мышей C57BL/6J. Время выживания разных групп показано в **таблице 6**. Кривые выживаемости Каплана-Мейера данных групп показаны на **ФИГ. 8**. Тест по критерию логарифмического ранга был использован для сравнения кривых выживаемости между группами. Группа 1b, получавшая дипивефрин, продемонстрировала значительное увеличение продолжительности жизни (ILS) по сравнению с группой 1a, получавшей носитель (12%,  $p = 0,038$ ). Группа, получавшая дипивефрин, показала увеличение продолжительности жизни на 6% по сравнению с носителем. Хотя данное увеличение продолжительности жизни не достигло статистической значимости ( $p = 0,175$ ), оно подтверждает тот факт, что дипивефрин обеспечивает преимущества выживания по сравнению с носителем. Время выживания двух пролеченных дипивефрином групп 1a и 2 статистически не отличается от ожидаемого ( $p = 0,448$ ).

| <b>Таблица 6. Противоопухолевая активность дипивефрина при лечении подкожных опухолей B16F10 у мышей C57BL/6J с помощью анализа времени выживания</b> |                      |   |                    |                              |
|---|----------------------|---|--------------------|------------------------------|
| <b>Лечение</b>  | <b>MST<br/>(дни)</b> | <b>95% доверительный<br/>интервал (дни)</b> | <b>ILS<br/>(%)</b> | <b>Значение<br/><i>P</i></b> |
| Группа-1a   | 17,0                 | 17,0-18,2                                   | -                  | -                            |
| Группа-1b дипивефрин<br>(15,3 мг/кг)  | 19,0                 | 17,7-19,0                                   | 12%                | 0,038 <sup>1</sup>           |
| Группа-2 дипивефрин<br>(15,3 мг/кг)   | 18,0                 | 17,3-18,7                                   | 6%                 | 0,175 <sup>2</sup>           |

<sup>1</sup>против контроля-носителя; <sup>2</sup>группа-1b против группы-2,  $p = 0,448$ .

#### ПРИМЕР 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИПИВЕФРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГРИППА А (H1N1pdm) У МЫШЕЙ C57BL/6

[0223] Данные эксперименты демонстрируют, что пероральное лечение мышей дипивефрином может помочь предотвратить смерть и снизить потерю массы тела из-за гриппа. Эффект дипивефрина, оказываемый на вирусную инфекцию A/California/04/2009 (H1N1pdm), был протестирован на мышах C57BL/6J.

[0224] Двенадцать самок мышей C57BL/6J из Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME, 18-20 г) были анестезированы внутрибрюшинной инъекцией кетамина/ксилазина (50/5 мг/кг) с последующим интраназальным (i.n.) воздействием 75-мкл суспензии вируса гриппа. Инфекционный инокулят вируса представляет собой 90% летальную контрольную дозу, основанную на результатах предыдущего исследования на мышах. Шести мышам вводили дипивефрин HCl (0,16 мл, в виде 1,06 мг/мл раствора, эквивалентного 0,5 мг/мл эпинефрина) один раз через 24 часа после заражения в дозе 8,48 мг/кг (эквивалентно 4 мг/кг эпинефрина). Плацебо (только соединение-носитель) вводили в той же схеме дозирования другим шести мышам. По три мыши из группы, получавшей лечение, и из группы, получавшей плацебо, были умерщвлены на 3-й и 6-й день после заражения (p.i.) и была собрана легочная ткань. Ткань взвешивали и оценивали на кровотечение от 0 (без изменений) до 4 (все четыре доли - или все легкое - выглядели обесцвеченными/затемненными). Лёгкие взвешивали и замораживали при -80°C.

[0225] Ткань легкого оттаивали и гомогенизировали в 1 мл среды для культивирования клеток, и титры проводили на гомогенате путем разведения в конечной точке (10-кратные разведения) в 96-луночных микропланшетах, засеянных слитыми клетками MDCK. Питательная среда представляла собой MEM с 10 МЕ/мл свиного трипсина, 1 мкг/мл EDTA и 50 мкг/мл гентамицина. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 5 дней и затем определяли вирусный цитопатический эффект в каждой лунке. Пятьдесят процентов инфекционной дозы клеточной культуры (cell culture infectious dose, CCID<sub>50</sub>) от каждого легкого определяли с использованием уравнения Рида-Мюнха.

[0226] *Статистический анализ данных:* Для отдельных тел были рассчитаны массы в процентах от масс в день 0. Статистические анализы масс и вирусных титров легких мышей выполняли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (two-way ANOVA) с последующим апостериорным многократным тестом Бонферрони. Статистические сравнения были сделаны между группами, получавшими лечение, и группами, получавшими плацебо. Все статистические анализы выполняли с использованием программы Prism 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

[0227] Изменения массы тела во время инфекции показаны графически на **ФИГ. 10**. Массы тела мышей значительно различались между группами, получавшими плацебо, и группами, получавшими лечение, на 5-й и 6-й день p.i. ( $p < 0,05$ ), при этом мыши, получавшие дипивефрин, теряли меньшую массу в течение 6-дневного наблюдения.

[0228] Визуальные показатели кровоизлияния в легких варьировались от 0 до 3 в обеих группах лечения. Титры вируса гриппа в тканях легких существенно не различались в группах, получавших лечение, и в группах, получавших плацебо, на 3-й или 6-й день p.i. (**ФИГ. 11**). Группа, получавшая лекарственное средство, имела более низкие титры вируса в тканях легких на 6-й день p.i., чем на 3-й день p.i. ( $p < 0,05$ ). Титры вируса в легком незначительно отличались между данными двумя днями p.i. для группы плацебо ( $p = 0,42$ ). Следует отметить, что одна пролеченная мышь сохраняла массу тела в течение периода заражения, несмотря на наличие титров вируса легкого на 6-й день p.i.

[0229] Таким образом, в данном исследовании мышей лечили однократной дозой 8,48 мг/кг дипивефрина HCl через 24 часа после заражения вирусом. Пролеченные мыши были менее больны, о чем свидетельствует меньшая потеря массы по сравнению с мышами, получавшими плацебо ( $p < 0,05$ ). Средние титры вируса в легком на 6-й день были немного ниже у пролеченных мышей по сравнению с мышами, получавшими плацебо, разница не была статистически значимой. Группа, получавшая лекарственное

средство, имела значительно более низкие титры вируса в тканях легких на 6-й день р.і., чем на 3-й день р.і. ( $p < 0,05$ ). Титры вируса в легких незначительно отличались между данными двумя днями р.і. для группы плацебо ( $p = 0,42$ ). Следует отметить, что одна пролеченная мышь сохраняла массу тела в течение периода заражения, несмотря на наличие титров вируса легкого на 6-й день р.і.

#### ПРИМЕР 6. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИПИВЕФРИНА В МОДЕЛИ ПЕРИТОНИТА-СЕПСИСА ИНФЕКЦИИ MRSA

[0230] Данный пример демонстрирует *in vivo* антибактериальную активность дипивефрина.

[0231] Двум (2) группам самок мышей C57BL/6J в возрасте от 6 до 8 недель (приблизительно 20 г массы тела) с 10 мышей/группа вводили внутривентриальной инъекцией  $2 \times 10^8$  КОЕ/мл метициллин-устойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) NRS71-Sanger 252 в объеме 200 мкл. Группа лечения получала дипивефрин в дозе 15,3 мг/кг (свободное основание) путем перорального введения через зонд, начиная с  $t = -5$  дней относительно бактериальной инокуляции. Дозирование происходило один раз в день вплоть до 7 дней после бактериальной инокуляции. Массы тела измеряли один раз в день в дни с 0 до 7 и экспериментальной конечной точкой служила выживаемость в течение 7 дней. Животных, у которых масса тела была ниже 20% от первоначальной массы после инфицирования, умерщвляли. Через четыре часа (4 часа) после заражения у 4 животных в каждой группе брали кровь и определяли бактериальную нагрузку с помощью стандартного анализа на посев. Каждый образец крови разбавляли с последовательными логарифмическими разведениями, и 10 разведений (от  $10^0$  до  $10^{-9}$ ) высевали в двух экземплярах на TSA с 5% овечьей крови. Планшеты инкубировали в течение 24 часов при  $37^\circ\text{C}$ , после чего подсчитывали образовавшиеся колонии и определяли КОЕ/мл. Одна мышь в группе носителя была найдена мертвой на следующий день после заражения, и никакой последующей смерти не произошло в течение 7 дней после заражения. Ни одна мышь не умерла в группе лечения вплоть до 7 дней после заражения. Количество бактерий в крови через 4 часа после заражения было значительно выше в группе, получавшей носитель, чем в группе, получавшей лекарственное средство ( $p < 0,05$ , двусторонний непарный t-тест, ФИГ. 9).

#### ПРИМЕР 7. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ОРАЛЬНО РАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК ДИПИВЕФРИНА ГИДРОХЛОРИДА

[0232] Желатин (100 мг) сначала растворяли в деионизированной воде (5,0 г) при  $40^\circ\text{C}$  до получения прозрачного раствора. Затем добавляли другие неактивные

ингредиенты, перечисленные в **таблице 7**, и растворяли в растворе желатина при комнатной температуре. Добавляли дипивефрин гидрохлорид (635,2 мг) и растворяли в последнюю очередь для получения раствора лекарственного средства, который распределяли в блистерные карманы (593,5 мг/карман) с использованием пипетки. Заполненную блистерную упаковку помещали на сухой лед на 2 часа и переносили в колбу для сублимационной сушки, которую прикрепляли к коллекторной сушилке и подвергали лиофилизации в течение 24 часов. Полученные таким образом таблетки, содержащие 63,5 мг дипивефрина HCl на таблетку, можно легко извлечь из блистерной упаковки и хранить в стеклянной бутылке. Таблетки были проверены на гладкость/изящество поверхности и хрупкость. Таблетки 5 мг дипивефрина HCl для орального растворения готовили таким же образом, за исключением того, что в каждый блистерный карман помещали 535 мг раствора лекарственного средства.

*In vitro* тестирование на растворение. Одну таблетку осторожно помещали в 2 мл искусственной слюны, предварительно нагретой до 37°C, с осторожным перемешиванием. Время до полного растворения таблетки записывалось с помощью таймера смартфона.

[0233] *In vivo* тестирование на растворение/вкус. Одну таблетку помещали на язык здорового взрослого мужчины-добровольца. Рот удерживался в закрытом положении без жевания или глотания. Время до полного растворения таблетки записывалось с помощью таймера смартфона. После этого рот субъекта проверяли на наличие каких-либо признаков нерастворенного остатка таблетки. Затем добровольца попросили описать вкус, ощущение во рту и возможное раздражение.

| ТАБЛИЦА 7        |   |  |
|------------------|---|--|
|                  | Орально растворимая таблетка дипивефрина HCl, 63,5 мг | Орально растворимая таблетка дипивефрина HCl, 5 мг |
| Ингредиент       | Количество (мг)                                       | Количество (мг)                                    |
| Дипивефрин HCl   | 635,2   | 50   |
| Желатин          | 100   | 100  |
| D-маннит         | 50  | 50   |
| Глицин           | 50  | 50   |
| PVPK30           | 50  | 50   |
| Лимонная кислота | 25  | 25   |

| <b>ТАБЛИЦА 7</b>                   |   |   |
|------------------------------------|---|---|
|                                    | Орально растворимая<br>таблетка дипивефрина HCl,<br>63,5 мг | Орально растворимая таблетка<br>дипивефрина HCl, 5 мг |
| Сукралоза                          | 25  | 25  |
| DI вода                            | 5000  | 5000  |
| Всего                              | 5935,2  | 5350  |
| Количество<br>таблеток             | 10  | 10  |
| Сила таблетки<br>(мг)              | 63,5  | 5   |
| Гладкость<br>поверхности           | Хорошо  | Хорошо  |
| Прочность                          | Хорошо  | Хорошо  |
| in vitro время<br>диспергируемости | <10 секунд  | 4,9 секунды   |
| In vivo время<br>диспергируемости  | Не определено   | <3 секунд   |
| Горечь                             | Нет   | Нет   |
| Раздражение<br>языка               | Некоторое ощущение<br>жжения языка                          | Не обнаружено   |

**ПРИМЕР 8. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИПИВЕФРИНА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НА КРОЛИКАХ**

[0234] Самки новозеландских белых кроликов в возрасте 3,2 месяца и с массой в пределах от 3,4 до 3,6 кг в начале исследования были использованы для данного исследования. Животных идентифицировали по ушным биркам и ярлыкам клеток. Животные были здоровы в начале исследования. Животные содержались по одной клетке в одной комнате. Основные условия содержания были такими, как указано в Законе о благополучии животных Министерства сельского хозяйства США (USDA Animal Welfare Act 9 CFR, части 1, 2 и 3) и как описано в Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных (публикация ILAR, 2011 г., National Academy Press). Животные получали сертифицированную лабораторную диету (Certified Rabbit Diet HF 5325). Воду давали животным по желанию (ad libitum). Двум группам животных

вводили РО дипивефрин HCl в виде раствора 2,12 мг/мл (эквивалент 1 мг/мл свободного основания рацемического эpineфрина) в очищенной воде через вводимый перорально резиновый желудочный зонд с последующим промыванием водой 5 мл. Третьей группе животных вводили дипивефрин HCl, составленный как орально растворимая таблетка. Животных удерживали вручную, используя тканевые ограничители. Дозирование происходило в 0 часов в соответствующий день в соответствии с планом исследования, показанным в **таблице 8**.

| ТАБЛИЦА 8. План исследования (неперекрестного) |   |                              |     |                        |                    |  |
|--|---|------------------------------|-----|------------------------|--------------------|--|
| № Группы                                       | Тестируемое изделие                                   | Путь дозирования             | N = | Доза                   | Промывка носителем | Моменты времени забора образцов плазмы                           |
| 1  | Дипивефрин HCl<br>21,2 мг/мл<br>раствор               | РО, желудочный зонд          | 4   | 0,3<br>мл/животное     | Вода, 5 мл         | До введения препарата, 5, 10, 15, 30, 40 минут, 1 час и 1,5 часа |
| 2  |   | РО, желудочный зонд          | 3   | 3<br>мл/животное       | Вода, 5 мл         | До введения препарата, 5, 10, 15, 30, 40 минут, 1 час и 1,5 часа |
| 3  | Орально растворимая таблетка дипивефрина HCl, 63,5 мг | Орально растворимая таблетка | 4   | 1<br>таблетка/животное | нет                | До введения препарата, 5, 10, 15, 30, 40 минут, 1 час и 1,5 часа |
| 4  | Эpineфрин   | IM                           | 4   | 0,3<br>мг/животное     | N/A                | До введения препарата, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60 и 80 мин        |

[0235] Пробы цельной крови (~ 0,5-1 мл) забирали из сосуда уха животного через прямую венепункцию в соответствующий момент времени и помещали в пробирки с K<sub>2</sub>EDTA в качестве антикоагулянта. Образцы крови центрифугировали при температуре 4°C и 3000 g в течение 5 минут. Все образцы выдерживались охлажденными в течение всей обработки. Образцы плазмы (250 мкл) разделяли на аликвоты в 50 мкл 6%-ного раствора метабисульфита натрия в пробирке типа Эппендорф и помещали в морозильную камеру, в которой поддерживалась температура ~ -70°C, до отправки в сухом льду в Keystone Bioanalytical для анализа концентраций эpineфрина в плазме.

[0236] Результаты РК анализа приведены в **таблице 9**.

| <b>ТАБЛИЦА 9</b>                                     |                                    |             |                                    |                                  |   |
|--|------------------------------------|-------------|------------------------------------|----------------------------------|---|
| <b>Тестируемые изделия</b>                           | <b>Путь введения</b>               | <b>Доза</b> | <b>C<sub>max</sub><br/>(нг/мл)</b> | <b>T<sub>max</sub><br/>(мин)</b> | <b>AUC<sub>last</sub> (нг<br/>мин/мл)</b> |
| Дипивефрин HCl<br>орально<br>растворимая<br>таблетка | Орально<br>растворимая<br>таблетка | 63,5<br>мг  | 28,01±5,21                         | 75,0±15                          | 1283,46±203,82                            |
| Дипивефрин HCl<br>пероральный<br>раствор             | Желудочный<br>зонд                 | 63,6<br>мг  | 2,25±0,52                          | 51,7±24,9                        | 99,25±31,44                               |
| Дипивефрин HCl<br>пероральный<br>раствор             | Желудочный<br>зонд                 | 6,36<br>мг  | 0,66±0,29                          | 32,5±10,9                        | 24,40±7,18                                |
| Эpineфрин  | IM                                 | 0,3 мг      | 50,23±14,95                        | 10,0±2,9                         | 1174,10±85,49                             |

[0237] C<sub>max</sub>: максимальная концентрация в плазме (среднее±SEM (стандартная ошибка среднего, Standard error of the mean) значений C<sub>max</sub> отдельных кроликов); T<sub>max</sub>: время, через которое была достигнута максимальная концентрация эpineфрина в плазме (среднее значение± SEM значений T<sub>max</sub> отдельных кроликов); AUC<sub>0-last</sub>: площадь под кривой (Area Under the Curve) зависимости концентрации в плазме от времени (среднее значение± SEM значений AUC отдельных кроликов). T<sub>max</sub> представляет собой время достижения наибольшей пиковой концентрации эpineфрина, которая наблюдалась у каждого отдельного кролика. T<sub>max</sub> ограничено экспериментальным планом, поскольку это дискретная переменная, основанная на определенных временах забора крови.

[0238] Зависимости средних концентраций эpineфрина в плазме от времени показаны на **ФИГ. 12-14**. Данный пример демонстрирует следующее: (a) биодоступность эpineфрина увеличивается с дозой дипивефрина HCl после перорального приема; (b) в той же дозе, орально растворимая таблетка дипивефрина HCl обеспечивает гораздо более высокую биодоступность эpineфрина, чем пероральный раствор дипивефрина HCl, вводимый через желудочный зонд; (c) по сравнению с эpineфрином IM в дозе 0,3 мг, стандартным средством помощи при анафилаксии, орально растворимая таблетка дипивефрина HCl в дозе 63,5 мг, по-видимому, высвобождает эpineфрин в кровоток в течение длительного периода времени, что приводит к снижению  $C_{\max}$ , хотя сопоставимой в целом AUC у кроликов или даже выше ее.

[0239] Медленное высвобождение эpineфрина в кровоток после перорального введения дипивефрина HCl у кроликов удивительно, учитывая тот факт, что эpineфрин быстро высвобождается при введении дипивефрина HCl в глаз кролика (Anderson, J. A. et al Invest Ophthalmol Vis Sci. 1980, 19:817-23). Считается, что бутирилхолинэстераза (BChE, EC 3.1.1.8) играет главную роль в превращении дипивефрина в эpineфрин в роговице кролика (Nakamura M., et al., Ophthalmic Res 1993;25:46–51). Низкая  $C_{\max}$  и длительная  $T_{\max}$  эpineфрина после перорального введения дипивефрина HCl сделали бы его непригодным в качестве пероральной терапии для неотложной терапии анафилаксии. В анафилактическом эпизоде важно быстрое выделение эpineфрина.

[0240] Не желая быть связанными теорией, автор изобретения выдвинул гипотезу, что медленное высвобождение эpineфрина после перорального введения дипивефрина HCl у кроликов может быть вызвано относительно низкой активностью бутирилхолинэстеразы (BChE, EC 3.1.1.8) в плазме кролика. Поскольку преобладающей холинэстеразой в плазме кролика является ацетилхолинэстераза (AChE; EC 3.1.1.7), как сообщают Oropesa A. L., et al (Ecotoxicol Environ Saf. 2014, 100:39-43), кролики не являются подходящей PK моделью для перорального приема дипивефрина HCl.

#### ПРИМЕР 9. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИПИВЕФРИНА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА ВНУТРЬ У СОБАК

[0241] Фармакокинетику дипивефрина HCl оценивали у собак по трехпериодному перекрестному плану исследования согласно **таблице 10**, приведенной ниже. За четыре дня до начала исследования в 4 охлажденные пробирки, содержащие  $K_2EDTA$ , собирали по 1 мл цельной крови от четырех ( $n=4$ ) кобелей - самцов собак породы бигль в возрасте от 1,5 до 6,5 лет и массой от 9,8 до 10,8 кг. Кровь обрабатывали до плазмы, и активность

холинэстеразы в плазме анализировали в соответствии со способом Ellman, используя в качестве субстрата ацетилтиохолин йодид (Ellman, G. L. et al Biochemical Pharmacology, 1961, volume 7, page 88-95). Результаты анализа приведены в **таблице 10**. На основании результатов анализа активности холинэстеразы в плазме для РК исследования были выбраны первые три собаки с самой высокой активностью холинэстеразы в плазме.

| <b>ТАБЛИЦА 10</b> |  |
|-------------------|--|
| собака №          | Активность холинэстеразы в плазме (ед/л) |
| 1                 | 1408,3                                   |
| 2                 | 1389,2                                   |
| 3                 | 1441,4                                   |
| 4                 | 1125,4                                   |

[0242] Собак содержали по одной на клетку и идентифицировали по ушным биркам и табличкам на клетках. Животные были здоровы в начале исследования. Основные условия содержания были такими, как указано в Законе о благополучии животных Министерства сельского хозяйства США (9 CFR, части 1, 2 и 3) и как описано в Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных (публикация IJAR, 2011, National Academy Press). Животные голодали в течение минимум 12 часов до введения дозы и могли есть через 4 часа после введения дозы; Воду давали животным по желанию (ad libitum).

[0243] Дозирование происходило в 0 часов в соответствующий день в соответствии с таблицей плана исследования (**Таблица 11**). Первая доза эпинефрина IM 0,3 мг, стандартная помощь при анафилаксии, включена в качестве контроля. Внутримышечную дозу вводили через иглу и шприц 25 калибра в боковую сторону левого или правого бедра. Место дозирования было освобождено от волос и очищено спиртом перед дозированием. Орально растворимые таблетки дозировали, помещая одну таблетку на язык собаки. Морду осторожно держали закрытой в течение от 1 до 2 минут. После этого рот открывали, чтобы проверить, что таблетка полностью растворилась.

| <b>ТАБЛИЦА 11. Схема исследования (перекрестного).</b> |                             |                  |     |                 |                 |
|--|-----------------------------|------------------|-----|-----------------|-----------------|
| Период №   | Состав тестируемого изделия | Путь дозирования | N = | Доза            | Моменты времени |
| 1  | Раствор эпинефрина          | IM               | 3   | 0,3 мг/животное | До введения,    |

| <b>ТАБЛИЦА 11. Схема исследования (перекрестного).</b> |   |                              |            |                     |  |
|--|---|------------------------------|------------|---------------------|--|
| <b>Период №</b>  | <b>Состав тестируемого изделия</b>                    | <b>Путь дозирования</b>      | <b>N =</b> | <b>Доза</b>         | <b>Моменты времени</b>   |
|  |   |                              |            |                     | через 5, 10, 15, 20, 30, 40 минут, 1, 1,5, 2 и 3 часа после введения дозы              |
| Минимум 7 дней вымывания                               |   |                              |            |                     |  |
| 2  | Орально растворимая таблетка дипивефрина HCl, 63,5 мг | Орально растворимая таблетка | 3          | 1 таблетка/животное | До введения, через 5, 10, 15, 20, 30, 40 минут, 1, 1,5, 2 и 3 часа после введения дозы |
| Минимум 7 дней вымывания                               |   |                              |            |                     |  |
| 3  | Орально растворимая таблетка дипивефрина HCl, 5 мг    | Орально растворимая таблетка | 3          | 1 таблетка/животное | До введения, через 5, 10, 15, 20, 30, 40 минут, 1, 1,5, 2 и 3 часа после введения дозы |

[0244] Пробы цельной крови (~ 0,5-1 мл) забирали из яремной вены собаки через прямую венепункцию в соответствующий момент времени и помещали в пробирки с

K<sub>2</sub>EDTA в качестве антикоагулянта. Образцы крови центрифугировали при температуре 4°C и 3000 g в течение 5 минут. Все образцы выдерживались охлажденными в течение всей обработки. Образцы плазмы (250 мкл) разделяли на аликвоты в 50 мкл 6%-ного раствора метабисульфита натрия в пробирке типа Эппендорф и помещали в морозильную камеру, в которой поддерживалась температура ~ -70°C, до отправки в сухом льду в Keystone Bioanalytical для анализа концентраций эпинефрина в плазме.

[0245] C<sub>max</sub>: максимальная концентрация в плазме (среднее ± SEM значений C<sub>max</sub> для отдельной собаки); T<sub>max</sub>: время, в которое была достигнута максимальная концентрация адреналина в плазме (среднее ± SEM значений T<sub>max</sub> для отдельной собаки); AUC<sub>0-last</sub>: площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (среднее значение ± SEM для значений AUC для отдельной собаки). T<sub>max</sub> представляет собой время, когда наибольшая пиковая концентрация адреналина наблюдалась у каждой отдельной собаки. T<sub>max</sub> ограничено экспериментальным планом, потому что это дискретная переменная, основанная на определенных временах забора крови.

[0246] Результаты фармакинетического (PK) анализа дипивефрина HCl у собак были обобщены ниже (Таблица 12). Статистический анализ выполняли с использованием одностороннего ANOVA с последующим тестом множественных сравнений Turkey. Все статистические анализы выполняли с использованием программы Prism 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

| <b>ТАБЛИЦА 12.</b> Сводка результатов фармакинетического (PK) анализа у собак породы бигль (данные представлены как среднее±SEM) |             |                                |                              |                                       |
|--|-------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Тестируемые изделия</b>   | <b>Доза</b> | <b>C<sub>max</sub> (нг/мл)</b> | <b>T<sub>max</sub> (мин)</b> | <b>AUC<sub>last</sub> (нг мин/мл)</b> |
| Дипивефрин HCl<br>орально<br>растворимая<br>таблетка   | 63,5 мг     | 46,60±11,22                    | 16,7±3,3                     | 2325,72±459,60                        |
| Дипивефрин HCl<br>орально<br>растворимая<br>таблетка   | 5 мг        | 6,10±2,65                      | 30,0±5,8                     | 289,16±76,14                          |
| Эпинефрин IM   | 0,3 мг      | 3,01±1,43                      | 25,0±17,6                    | 147,37±39,41                          |

[0247] После введения орально растворимой таблетки дипивефрина HCl собакам породы бигль концентрация эpineфрина в плазме быстро возрастает. Орально растворимая таблетка дипивефрина HCl в дозе 5 мг давала в 2 раза больше  $C_{max}$  и  $AUC_{last}$  по сравнению со стандартным внутримышечным (IM) введением эpineфрина в дозе 0,3 мг со сравнимым  $T_{max}$ . Дипивефрин HCl в дозе 63,6 мг давал значительно более высокие уровни эpineфрина по сравнению с орально растворимой таблеткой дипивефрина HCl в дозе 5 мг ( $p < 0,05$  для  $C_{max}$  и  $p < 0,01$  для AUC) или стандартным внутримышечным (IM) эpineфрином в дозе 0,3 мг ( $p < 0,01$  для обоих  $C_{max}$  и AUC). Не существует значительной разницы в  $T_{max}$  среди всех групп лечения ( $p > 0,6$ ). Данный пример демонстрирует, что дипивефрин HCl ODT может обеспечивать статистически эквивалентные уровни эpineфрина у собак, как и стандартный IM-эpineфрин в дозе 0,3 мг, предпочитаемое лекарственное средство для экстренного лечения анафилаксии. Смотрите **ФИГ. 15 и 16**.

[0248] Данное раскрытие дополнительно охватывает следующие аспекты.

[0249] Раскрытие включает применение перорально вводимого дипивефрина или его фармацевтически приемлемой соли для системной доставки терапевтически эффективного количества эpineфрина субъекту.

[0250] Раскрытие включает применение перорально вводимого дипивефрина или его фармацевтически приемлемой соли для системной доставки терапевтически эффективного количества эpineфрина субъекту, причем субъект имеет состояние, чувствительное к эpineфрину.

[0251] Состояние может представлять собой затруднение дыхания.

[0252] Затруднение дыхания может представлять собой анафилаксию, астму, бронхит, эмфизему, круп или респираторную инфекцию.

[0253] Состояние может представлять собой анафилаксию. Состояние может представлять собой анафилаксию, и терапевтически эффективное количество эpineфрина представляет собой количество, достаточное, чтобы облегчить по меньшей мере один симптом анафилаксии у субъекта. Состояние может представлять собой анафилаксию, и терапевтически эффективное количество эpineфрина представляет собой количество, достаточное для уменьшения тяжести анафилаксии или ингибирования возникновения анафилаксии у субъекта после воздействия на субъекта аллергена.

[0254] Состояние, чувствительное к эpineфрину, может представлять собой рак. Рак может представлять собой рак кожи, рак мозга, глиому, саркому, рак молочной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, аппендикулярный

рак, рак мочеполовой системы, почечную карциному, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак полового члена, рак шейки матки, рак яичника, болезнь фон Гиппеля-Линдау, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, гепатоцеллюлярную карциному, рак желчного пузыря, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, нейроэндокринную опухоль, опухоль щитовидной железы, опухоль гипофиза, опухоль надпочечника, гематологическое злокачественное образование, лимфому, лейкемию или их комбинацию. Состояние может представлять собой рак кожи, и рак кожи представляет собой меланому. Дипивефрин или его фармацевтически приемлемая соль может быть дополнительной терапией против рака, и способ включает введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового лечение субъекту.

[0255] Состояние, чувствительное к эpineфрину, может представлять собой микробную инфекцию. Микробная инфекция может представлять собой бактериальную, вирусную, грибковую или паразитическую инфекцию. Микробная инфекция может представлять собой вирусную инфекцию, такую как инфекция гриппа. Микробная инфекция может представлять собой бактериальную инфекцию, такую как метициллин-резистентная *Staphylococcus aureus* (MRSA) инфекция. Дипивефрин или его фармацевтически приемлемая соль могут представлять собой дополнительное противомикробное средство, и способ дополнительно включает применение по меньшей мере одного дополнительного противомикробного средства для лечения инфекции у субъекта. Дополнительное противомикробное средство может представлять собой антибиотик. Дополнительное противомикробное средство может представлять собой противовирусное средство.

[0256] Дипивефрин, применяемый в способах по настоящему изобретению, может представлять собой рацемической дипивефрин или L-дипивефрин. Дипивефрин, применяемый в способах по настоящему изобретению, может представлять собой дипивефрин гидрохлорид или L-дипивефрин гидрохлорид. Дипивефрин, применяемый в способах по настоящему изобретению, может представлять собой изотопно-меченый дипивефрин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0257] Дипивефрин, применяемый в способах по настоящему изобретению, может быть в форме перорального раствора, таблетки или капсулы. Дипивефрин, применяемый в способах по настоящему изобретению, может быть в форме перорального раствора. Дипивефрин, применяемый в способах по настоящему изобретению, может быть в форме орально растворимой таблетки или орально

диспергируемой таблетки. Лекарственная форма дипивефрина, применяемая в способах по настоящему изобретению, может включать от 0,01 мг до 150 мг, от 0,01 мг до 100 мг, от 0,01 мг до 50 мг, от 0,1 мг до 20 мг, от 0,1 мг до 10 мг, от 0,1 мг до 5 мг, от 0,1 мг до 3 мг, 2,5 мг, 2 мг или 1,5 мг дипивефрина.

[0258] Терапевтическое эффективное количество дипивефрина или его соли может быть в количестве, достаточном для обеспечения  $C_{\text{макс}}$  эpineфрина в плазме от 0,1 до 50,0 нг/мл у субъекта. Терапевтическое эффективное количество дипивефрина или его соли может быть в количестве, достаточном, чтобы обеспечить фармакокинетический профиль, по существу эквивалентный фармакокинетическому профилю эpineфрина одобренной FDA США инъекционной лекарственной формы, содержащей эpineфрин, когда инъекционная лекарственная форма, одобренная FDA США, предназначена для внутримышечного или подкожного введения. Лекарственная форма, одобренная FDA США, может содержать 0,3 мг, 0,15 мг или 0,1 мг эpineфрина лекарственной формы для внутримышечного введения. Лекарственная форма, одобренная FDA США, может содержать 0,3 мг, 0,15 мг или 0,1 мг эpineфрина для подкожного введения.

[0259] Некоторые способы и дозированные формы по настоящему изобретению включают пероральное введение дипивефрина или его соли для обеспечения терапевтически эффективного количества эpineфрина в течение 45 минут после введения, 30 минут после введения, в течение 15 минут после введения, в течение 10 минут после введения или в течение 5 минут после введения.

[0260] Настоящее изобретение относится к орально растворимой таблетке, содержащей дипивефрин или соль дипивефрина в матрице, способной растворяться орально за 2 минуты или менее. Некоторые лекарственные формы по изобретению включают таблетку, содержащую дипивефрин HCl. Таблетка дипивефрина или соли дипивефрина дополнительно содержит водорастворимый полимер и подсластитель. Водорастворимый полимер может представлять собой желатин, ГПМЦ или их комбинацию.

[0261] Композиции, способы и изделия могут альтернативно содержать, состоять из или состоять по существу из любых соответствующих материалов, стадий или компонентов, раскрытых в данном документе. Композиции, способы и изделия могут быть дополнительно или альтернативно составлены таким образом, чтобы они были лишены или по существу не содержали каких-либо материалов (или видов), стадий или компонентов, которые в противном случае не являются необходимыми для достижения функции или задач композиций, способов и изделий.

[0262] Все диапазоны, раскрытые в данном описании, включают конечные точки, и конечные точки независимо комбинируются друг с другом (например, диапазоны «до 25 масс.% или, более конкретно, от 5 масс.% до 20 масс.%», включают конечные точки и все промежуточные значения в диапазоне от «5 масс.% до 25 масс.%» и т. д.). Значения, описанные в данной заявке, включают приемлемый диапазон ошибок для конкретного значения, определенного специалистом в данной области техники, который будет зависеть отчасти от того, как измерено или определено значение, то есть от ограничений системы измерения. Ссылка во всем описании на «некоторые варианты осуществления», «вариант осуществления» и так далее означает, что конкретный элемент, описанный в связи с вариантом осуществления, включен по меньшей мере в один вариант осуществления, описанный в данной заявке, и может присутствовать или не присутствовать в других вариантах осуществления. Кроме того, следует понимать, что описанные элементы могут комбинироваться любым подходящим образом в различных вариантах осуществления.

[0263] Все цитируемые патенты, патентные заявки и другие ссылки включены в качестве ссылки во всей своей полноте. Однако, если термин в настоящей заявке противоречит или конфликтует с термином во включенной ссылке, термин из настоящей заявки имеет приоритет над конфликтующим термином из включенной ссылки.

[0264] Хотя были описаны конкретные варианты осуществления, альтернативы, модификации, изменения, улучшения и существенные эквиваленты, которые являются или могут быть в настоящее время непредвиденными, могут возникнуть у заявителей или других специалистов в данной области техники. Соответственно, прилагаемая формула изобретения в том виде, как она подана и как она может быть изменена, предназначена для охвата всех таких альтернатив, модификаций, изменений, улучшений и существенных эквивалентов.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение орально вводимого дипивефрина или его фармацевтически приемлемой соли для системной доставки терапевтически эффективного количества эпинефрина субъекту.
2. Применение по п. 1, где субъект имеет состояние, восприимчивое к эпинефрину.
3. Применение по п. 2, где состояние представляет собой затрудненное дыхание.
4. Применение по п. 3, где затрудненное дыхание ассоциировано с анафилаксией, астмой, бронхитом, эмфиземой, крупом или респираторной инфекцией.
5. Применение по п. 2, где состояние представляет собой анафилаксию.
6. Применение по п. 5, где состояние представляет собой анафилаксию и терапевтически эффективное количество эпинефрина представляет собой количество, достаточное для облегчения по меньшей мере одного симптома анафилаксии у субъекта.
7. Применение по п. 5, где состояние представляет собой анафилаксию и терапевтически эффективное количество эпинефрина представляет собой количество, достаточное для уменьшения тяжести анафилаксии или торможения начала анафилаксии у субъекта после воздействия на субъекта аллергена.
8. Применение по п. 2, где состояние представляет собой рак.
9. Применение по п. 8, где рак представляет собой рак кожи, рак головного мозга, глиому, саркому, рак молочной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, аппендикулярный рак, рак мочеполовой системы, почечную карциному, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак полового члена, рак шейки матки, рак яичника, болезнь фон Гиппеля-Линдау, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, гепатоцеллюлярную карциному, рак желчного пузыря, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, нейроэндокринную опухоль, опухоль щитовидной железы, опухоль гипофиза, опухоль

надпочечника, гематологическое злокачественное образование, лимфому, лейкемию или их комбинацию.

10. Применение по п. 8, где рак представляет собой рак кожи и рак кожи представляет собой меланому.

11. Способ по любому из п.п. 8-10, где дипивефрин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой адъювантную противораковую терапию и способ включает введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового лечения субъекту.

12. Применение по п. 2, где состояние представляет собой микробную инфекцию.

13. Применение по п. 12, где микробная инфекция представляет собой бактериальную, вирусную, грибковую или паразитическую инфекцию.

14. Применение по п. 13, где микробная инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

15. Применение по п. 14, где вирусная инфекция представляет собой инфекцию гриппа.

16. Применение по п. 13, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA).

17. Применение по любому из п.п. 12-16, где дипивефрин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой адъювантное противомикробное средство и способ дополнительно включает применение по меньшей мере одного дополнительного противомикробного средства для лечения инфекции у субъекта.

18. Применение по п. 17, где дополнительное противомикробное средство представляет собой антибиотик.

19. Применение по любому из п.п. 12-15, дополнительно содержащее применение противовирусного средства для лечения субъекта.

20. Применение по любому из п.п. 1-19, где дипивефрин представляет собой рацемический дипивефрин.

21. Применение по любому из п.п. 1-19, где дипивефрин представляет собой L-дипивефрин.

22. Применение по любому из п.п. 1-19, где дипивефрин представляет собой дипивефрин гидрохлорид.

23. Применение по любому из п.п. 1-19, где в дипивефрин представляет собой L-дипивефрин гидрохлорид.

24. Применение по любому из п.п. 1-19, где дипивефрин представляет собой изотопно-меченый дипивефрин или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Применение по любому из п.п. 1-19, где дипивефрин или его соль находится в форме орального раствора, таблетки или капсулы.

26. Применение по п. 25, где дипивефрин или его соль находится в форме орального водного раствора.

27. Применение по п. 25, в котором дипивефрин или его соль находится в форме орально растворимой таблетки или орально диспергируемой таблетки.

28. Применение по любому из п.п. 1-27, где дипивефрин или его соль содержит лекарственную форму, включающую от 0,01 мг до 150 мг, от 0,01 мг до 100 мг, от 0,01 мг до 50 мг, от 0,1 мг до 20 мг, от 0,1 мг до 10 мг, от 0,1 мг до 5 мг, от 0,1 мг до 3 мг, 2,5 мг, 2 мг или 1,5 мг дипивефрина.

29. Применение по любому из п.п. 1-27, где терапевтически эффективное количество дипивефрина или его соли представляет собой количество, достаточное для обеспечения  $C_{\max}$  эпинефрина в плазме от 0,1 до 50,0 нг/мл у субъекта.

30. Применение по любому из п.п. 1-27, где терапевтически эффективное количество дипивефрина или его соли представляет собой количество, достаточное для обеспечения фармакокинетического профиля, по существу эквивалентного фармакокинетическому профилю эпинефрина в одобренной FDA США инъекционной лекарственной форме, содержащей эпинефрин, когда инъекционная лекарственная форма, одобренная FDA США, предназначена для внутримышечного или подкожного введения.

31. Применение по п. 30, где лекарственная форма, одобренная FDA США, включает лекарственную форму эпинефрина в дозе 0,3 мг для внутримышечного введения.

32. Применение по п. 30, где лекарственная форма, одобренная FDA США, включает лекарственную форму эпинефрина в дозе 0,15 мг для внутримышечного введения.

33. Применение по п. 30, где лекарственная форма, одобренная FDA США, включает лекарственную форму эпинефрина в дозе 0,1 мг для внутримышечного введения.

34. Применение по п. 30, где лекарственная форма, одобренная FDA США, включает лекарственную форму эпинефрина в дозе 0,3 мг для подкожного введения.

35. Применение по п. 30, где лекарственная форма, одобренная FDA США, включает лекарственную форму эпинефрина в дозе 0,15 мг для подкожного введения.

36. Применение по п. 30, где лекарственная форма, одобренная FDA США, включает лекарственную форму эпинефрина в дозе 0,1 мг для подкожного введения.

37. Применение по любому из п.п. 1-27 или 29-36, где способ обеспечивает терапевтически эффективное количество эпинефрина в течение 30 минут после введения, в течение 15 минут после введения, в течение 10 минут после введения или в течение 5 минут после введения.

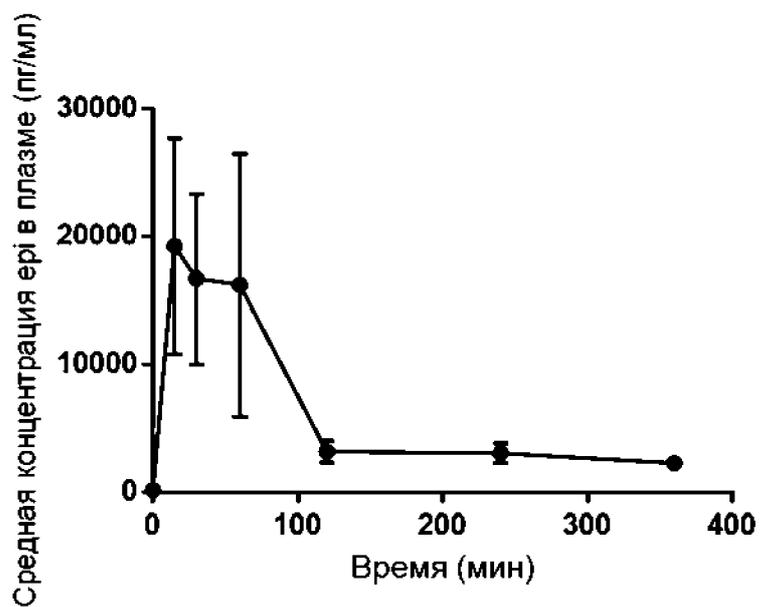
38. Применение по любому из п.п. 1-27 или 29-37, где способ обеспечивает  $T_{\max}$  эпинефрина в течение 45 минут после введения.

39. Орально растворимая таблетка, содержащая дипивефрин или соль дипивефрина в матрице, способная растворяться в ротовой полости за 2 минуты или менее.

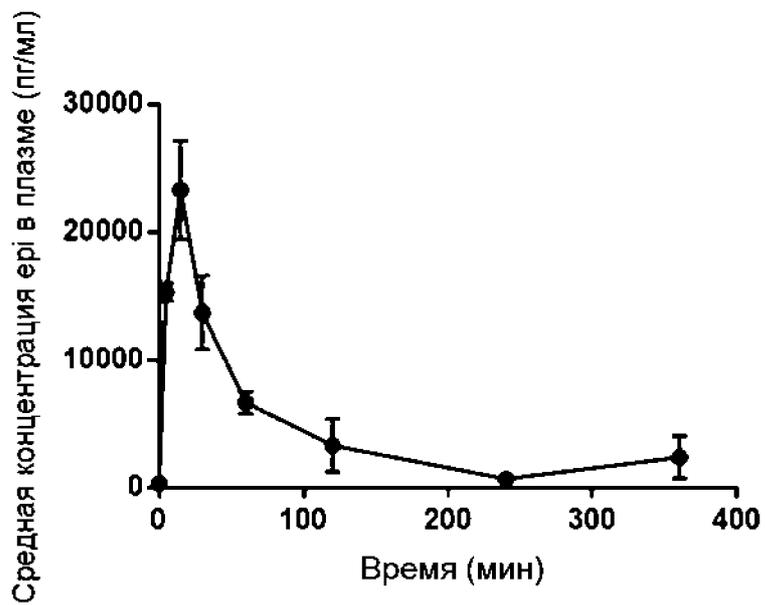
40. Таблетка по п. 39, где таблетка содержит дипивефрин HCl.

41. Таблетка по п. 39 или 40, где таблетка дополнительно содержит водорастворимый полимер и подсластитель.

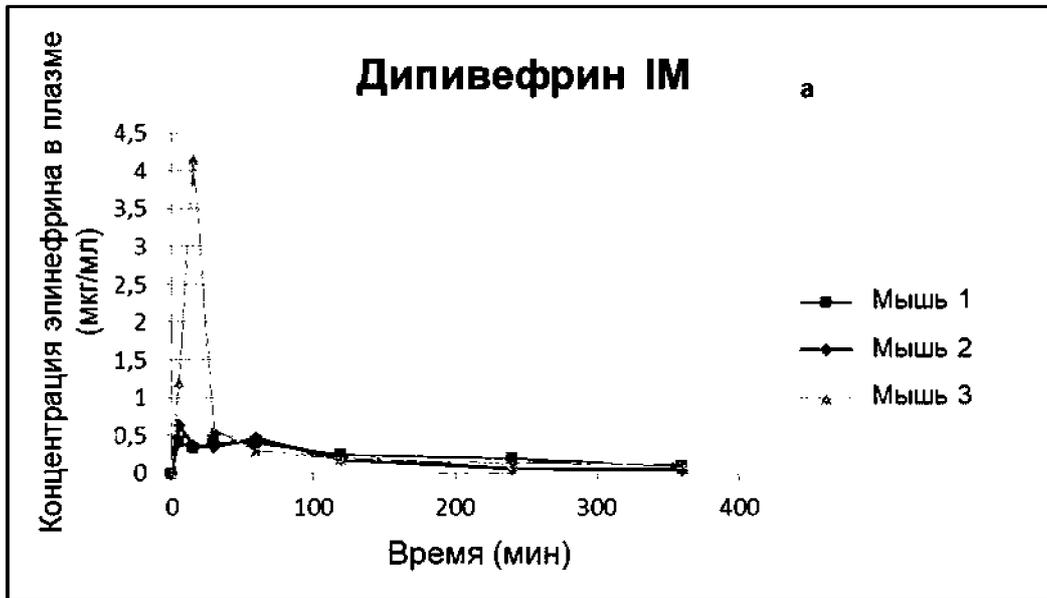
42. Таблетка по п. 41, где водорастворимый полимер представляет собой желатин, ГПМЦ или их комбинацию.



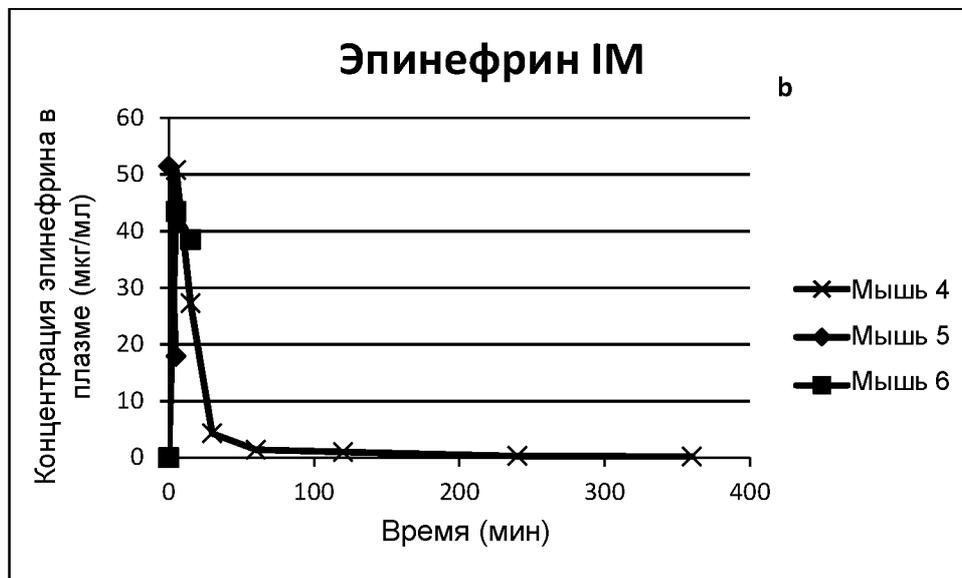
ФИГ. 1



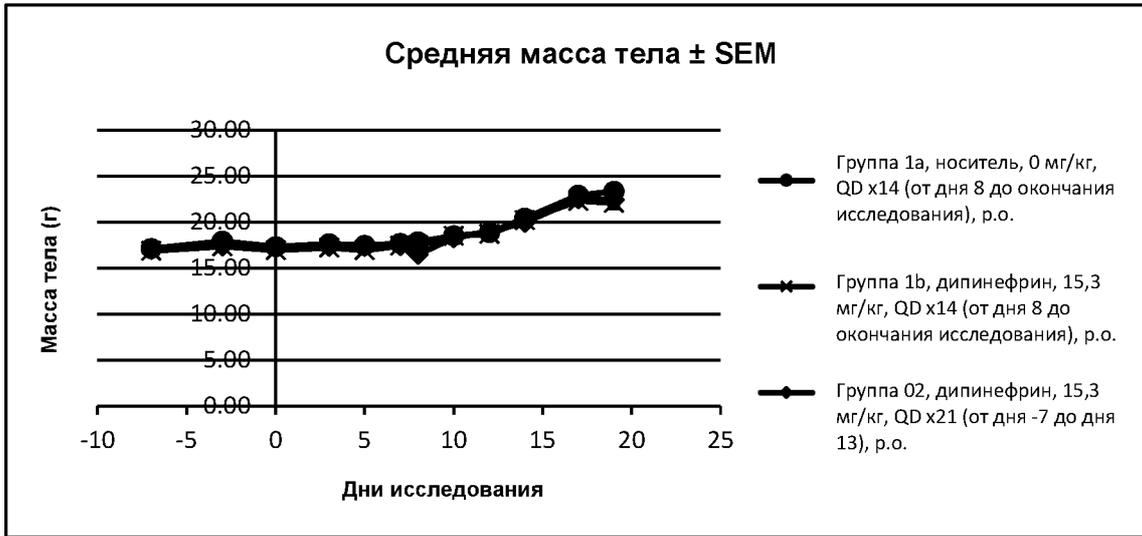
ФИГ. 2



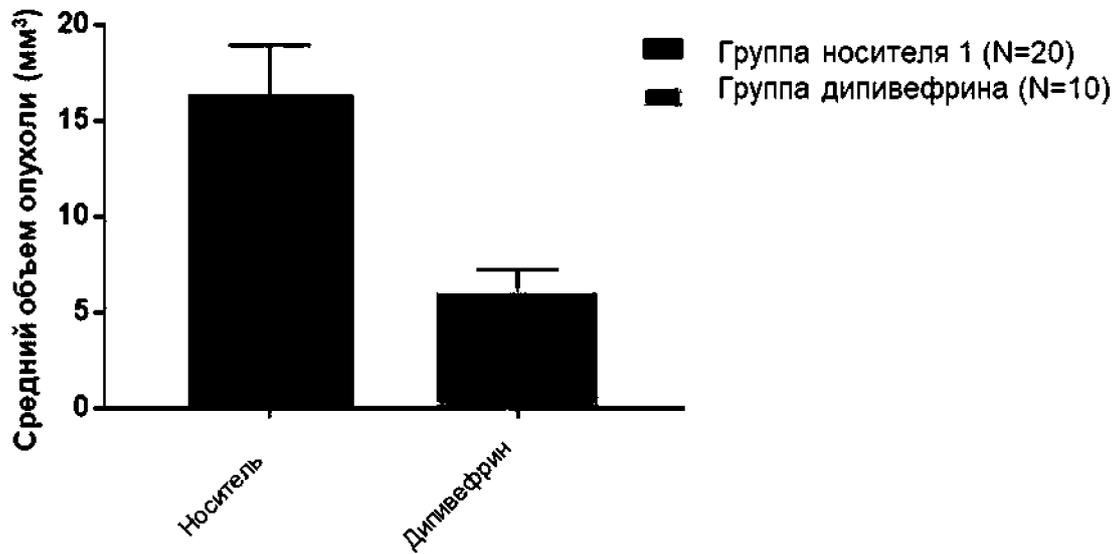
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В



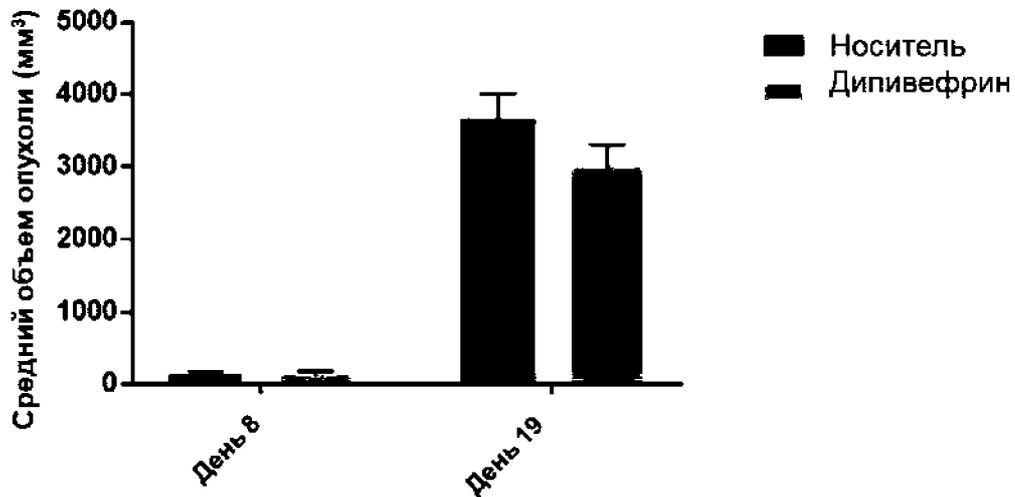
ФИГ. 4



ФИГ. 5

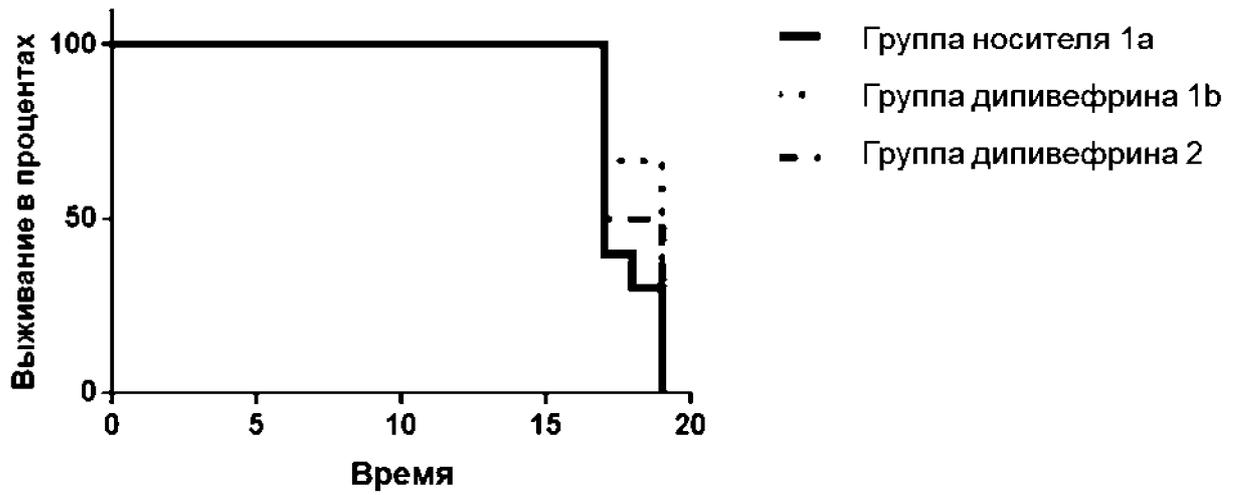


ФИГ. 6

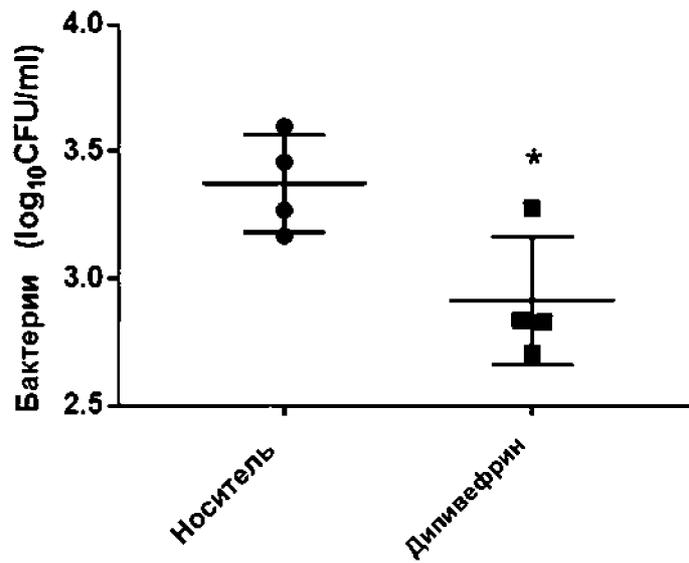


Дни после инокуляции опухоли (дозирование лекарства, начиная с дня 8)

ФИГ. 7

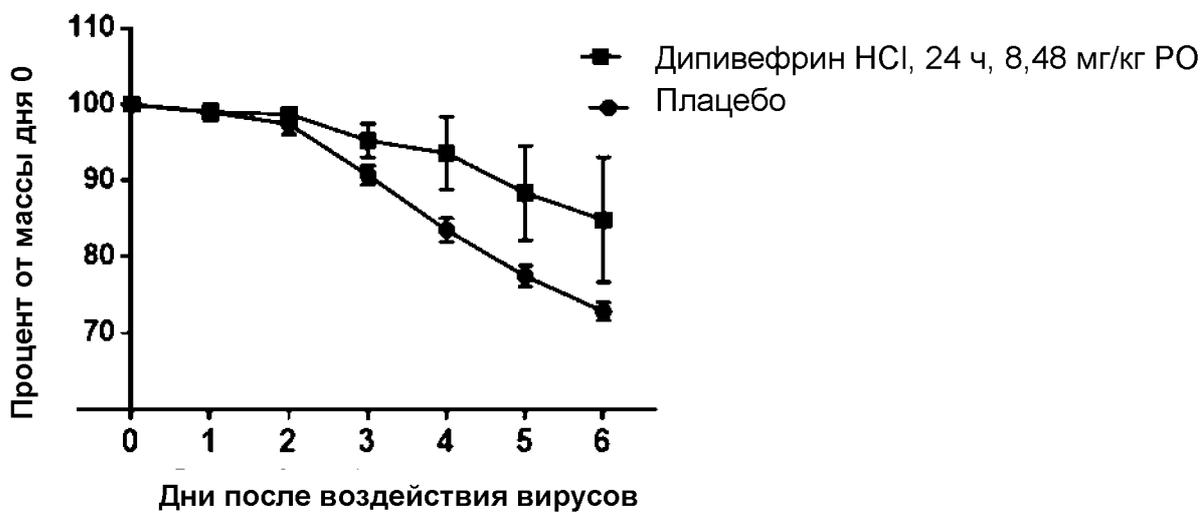


ФИГ. 8

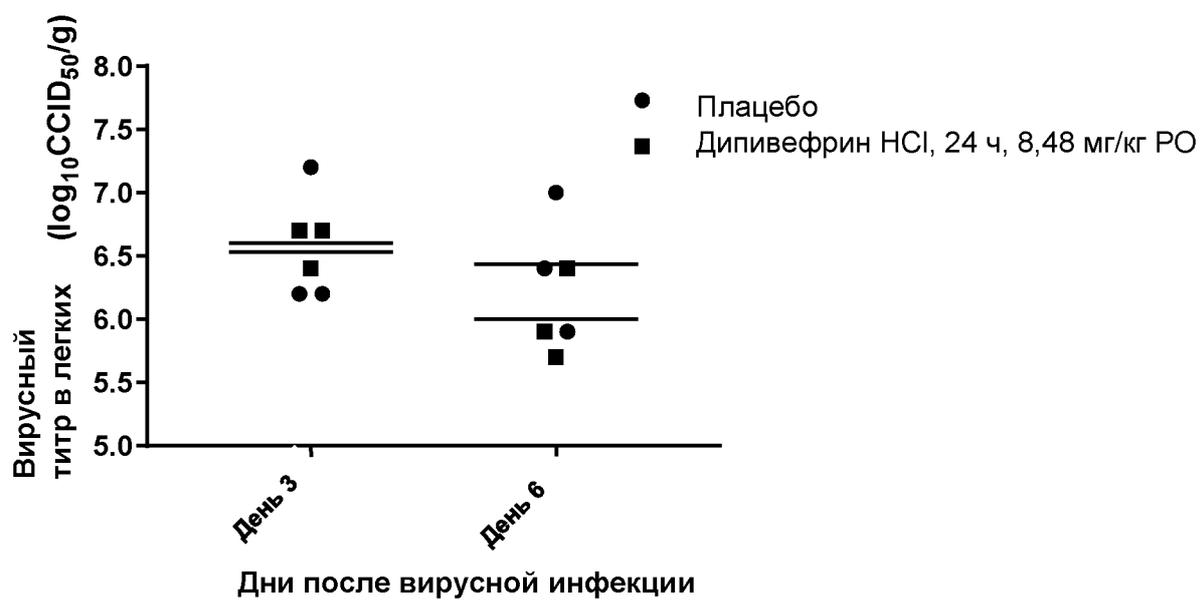


Подсчеты бактерий в крови через 4 часа после инфекции  
( $p < 0,05$ , 2-сторонний, непарный t-критерий)

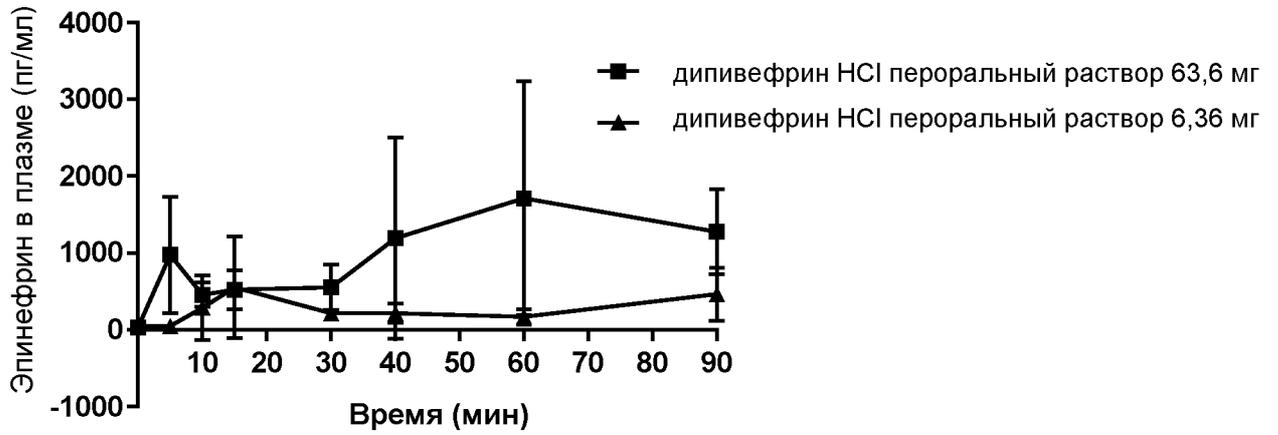
ФИГ. 9



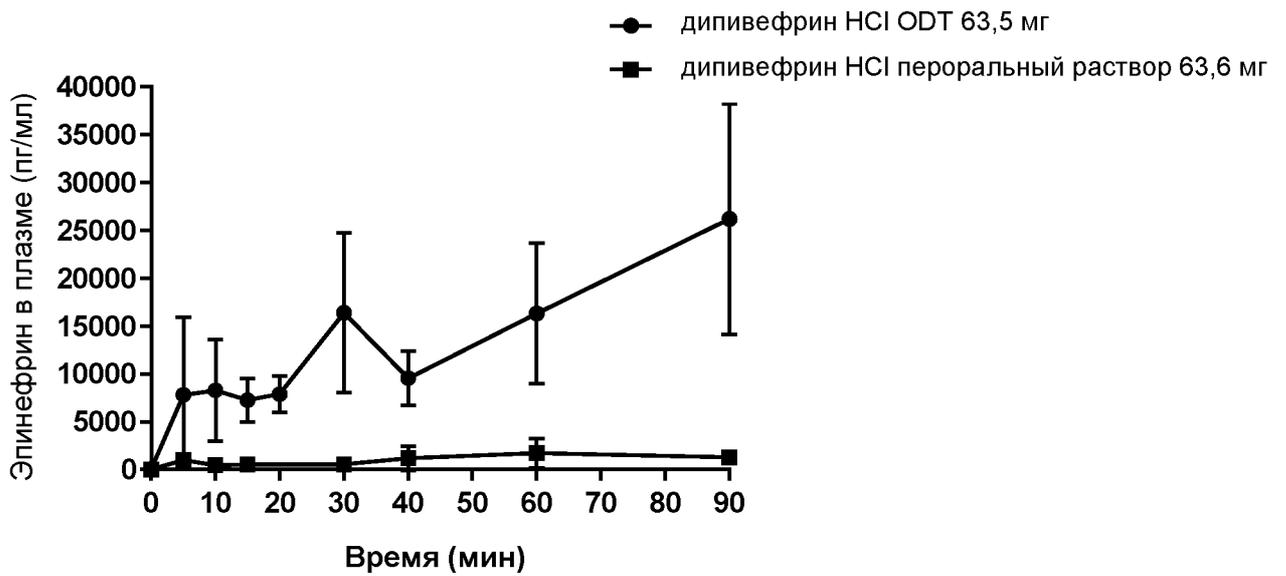
ФИГ. 10



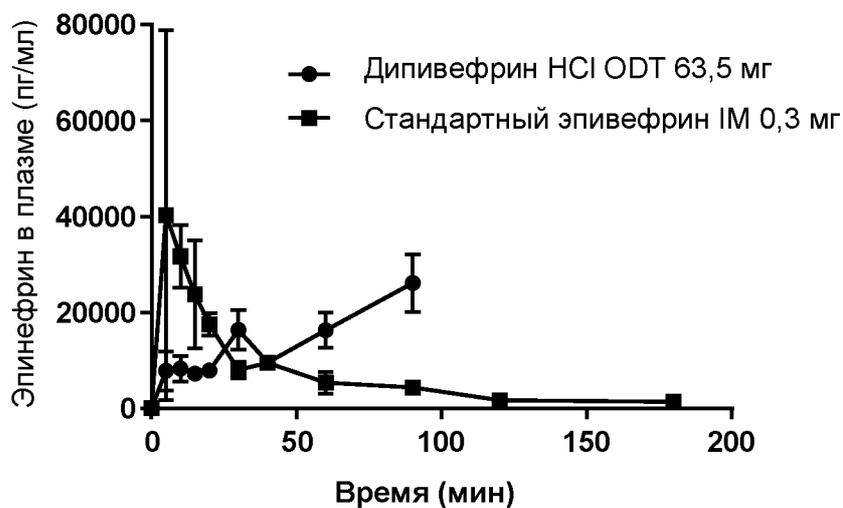
ФИГ. 11



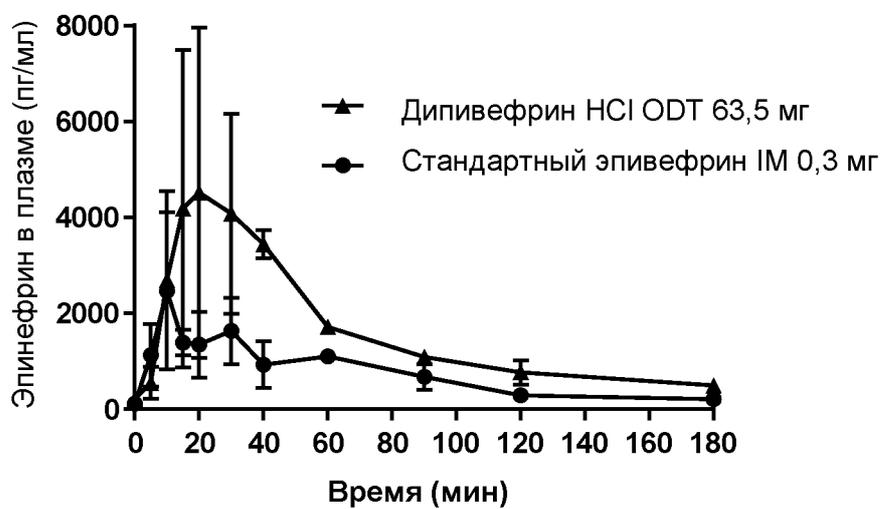
ФИГ. 12



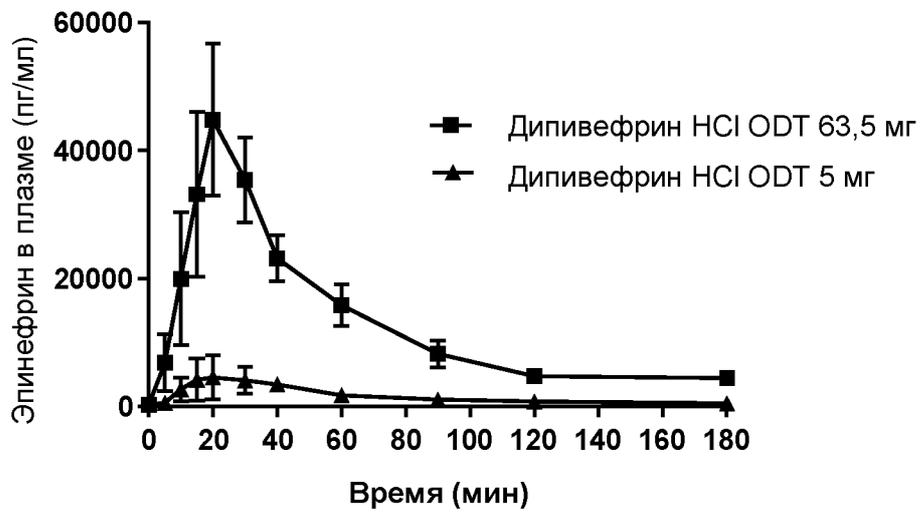
ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15



ФИГ. 16