(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202192793 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.12

(22) Дата подачи заявки
2020.04.10

(51) Int. Cl. ***A61K 38/00*** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ БЕЛКОВ, ПЕПТИДОВ И МАЛЫХ МОЛЕКУЛ СО СЛАБОЙ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ

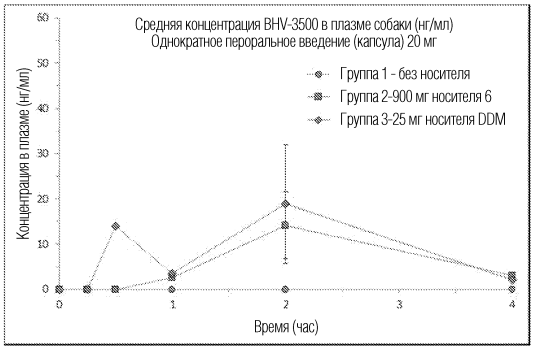
(31) **62/832,508**
(32) **2019.04.11**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/027800**
(87) **WO 2020/210722 2020.10.15**

(71) Заявитель:
Ар.Пи. ШЕРЕР ТЕКНОЛОДЖИЗ, ЭлЭлСи; БАЙОХЕЙВЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)

(72) Изобретатель:
Пласса Венсан, Ильболь Бенуа, Галю Орелия, Пуанто Тома, Мейссоннье Жюльен (FR), Дубовчик Джин М., Конвей Чарльз М. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, предназначенной для пероральной доставки синтетических или природных ингибиторов связанного геном кальцитонина пептида (CGRP) со слабой проницаемостью, или их солей/сольватов, обладающих терапевтической активностью. Фармацевтическая композиция может включать синтетические или природные ингибиторы CGRP со слабой проницаемостью, или их соли или сольваты, в количестве 0,01-10 мас.% от общей массы композиции; липофильную фазу, содержащую триглицериды жирных кислот в количестве 50-80 мас.% от общей массы композиции; и по меньшей мере одно липофильное поверхностно-активное вещество, содержащее неполные сложные эфиры полиола и жирных кислот в количестве примерно 10-50 мас.% от общей массы композиции.



202192793 A1

202192793 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571257EA/072

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ БЕЛКОВ, ПЕПТИДОВ И МАЛЫХ МОЛЕКУЛ СО СЛАБОЙ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Для настоящей заявки испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/832508, поданной 11 апреля 2019 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к композиции для пероральной доставки белков, пептидов и малых молекул со слабой проницаемостью. Более конкретно, это описание относится к фармацевтической композиции, предназначенной для пероральной доставки любой молекулы синтетического или природного происхождения со слабой проницаемостью, или их солей или сольватов, обладающих терапевтической активностью.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Молекулы со слабой проницаемостью представляют собой соединения, которые плохо всасываются через клеточные мембраны кишечника. В связи с чем, их вводят внутривенно или подкожно. Вследствие плохого всасывания через клеточные мембраны кишечника, их клиническое применение значительно ограничено, учитывая необходимость внутривенного введения и дозирования несколько раз в сутки (например, инсулин для диабетиков). Эти плохо всасываемые соединения идентифицированы как соединения класса III и класса IV в соответствии с биофармацевтической системой классификации (BCS), предложенной Amidon GL и соавторами в *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability* (Pharm Res. 1995 Mar; 12(3):413-20.), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Заявители разработали композиции для перорально вводимых молекул со слабой проницаемостью. Молекула может представлять собой ингибитор пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP). Эти композиции являются высоко эффективными для пациентов, которым требуется введение препарата несколько раз в сутки. Для получения такой композиции для пероральной доставки ингибиторов CGRP со слабой проницаемостью, заявители должны были

устранить проблему, по крайней мере, этой плохой проницаемости через клеточные мембраны кишечника; а также, в отношении некоторых из этих ингибиторов, в частности пептидов и белков, проблему химической и физической нестабильности в желудочно-кишечном тракте и, в частности, потери активности вследствие кислых условий в желудке; а также ферментативного расщепления во всем кишечнике. Соответственно, заявители разработали покрытую оболочкой лекарственную форму с отсроченным высвобождением, которая может доставлять ингибиторы CGRP со слабой проницаемостью в кишечник с продуцированием *in-situ* усилителя проницаемости для усиления их биодоступности.

[0005] В патенте США № 9259389 авторы настоящего изобретения обнаружили, что перевариваемая обратная эмульсия может увеличивать биодоступность олигосахаридов. Неожиданно заявители обнаружили, что раствор липидных наполнителей с молекулами со слабой проницаемостью, диспергированными в виде порошка в композиции, может обеспечить улучшенные результаты биодоступности для этого конкретного класса молекул (то есть соединений класса III и класса IV по классификации BCS, предложенной Amidon GL и соавторами (Pharm Res. 1995 Mar; 12 (3): 413-20.)). В частности, заявители обнаружили, что для молекулы со слабой проницаемостью, в частности белковых и пептидных соединений класса III в соответствии с системой классификации BCS, композиция без добавления воды может быть эффективной. Не будучи связанными какой-либо теорией, полагают, что вода имеет тенденцию вызывать агрегирование этого класса молекул со слабой проницаемостью. В частности, заявители обнаружили, что в случае, когда они не включали воду в композицию, содержащую раствор вспомогательных веществ на основе липидов со слабопроницаемой белковой или пепетидной молекулой класса III по BCS, или солью, диспергированной в виде порошка в композиции, то достигались более высокие результаты биодоступности для этого конкретного класса молекул. В то же время, удаление воды было неблагоприятным для сахаридов, что описано в патенте США № 9259389.

[0006] Кроме того, заявители могут увеличить лекарственную нагрузку в случае, когда API можно диспергировать в виде порошка без необходимости солюбилизировать активный фармацевтический ингредиент (“API”) в воде, учитывая отсутствие этой необходимости. Кроме того, композиция по своей природе является более физически стабильной, поскольку вспомогательные вещества на основе липидов могут находиться в растворе в виде отдельной фазы. Таким образом,

для стабилизации фаз, может отсутствовать потребность в добавлении стабилизатора, такого как диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления, в производственных целях может добавляться загуститель для сохранения однородности порошка API в суспензии во время процесса. В некоторых вариантах осуществления, загуститель может представлять собой диоксид кремния. Наконец, по сравнению с другими композициями, описанными в литературе, в которых используются вспомогательные вещества, такие как усилители проницаемости, в композициях, описанных в настоящем документе, могут использоваться только общепризнанные безопасные вспомогательные вещества или уже имеющиеся в продаже ингредиенты.

[0007] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая синтетические или природные ингибиторы CGRP со слабой проницаемостью, или их соли или сольваты, в количестве 0,01-20% по массе от общей массы композиции; липофильную фазу, содержащую триглицериды жирных кислот в количестве 50-80% по массе от общей массы композиции; и, по крайней мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество, содержащее неполные сложные эфиры полиола и жирных кислот в количестве 10-50% по массе от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, синтетические или природные ингибиторы CGRP со слабой проницаемостью, или их соли или сольваты, представляют собой антитело к CGRP, антитело к рецептору CGRP, антигенсвязывающий фрагмент антитела к CGRP или антитела к рецептору CGRP, белок, ингибирующий инфузию CGRP, био-нейтрализующий CGRP агент, низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP, низкомолекулярный ингибитор CGRP или полипептидный ингибитор CGRP. В некоторых вариантах осуществления, низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP представляет собой (R)-N-(3-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)-4-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (BHV-3500). В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (“HLB”) выше 10 в количестве 1-30% по массе от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полиоксиэтилен(20)моноолеата, PEG 8 глицеридов каприловых/каприновых кислот, PEG 6 глицеридов каприловых/каприновых кислот, поли(оксиэтилен)(4)лаурилового эфира и их смесей. В некоторых вариантах осуществления,

триглицериды жирных кислот представляют собой среднецепочечные жирные кислоты. В некоторых вариантах осуществления, липофильное поверхностно-активное вещество включает смесь моно- и диглицеридов среднецепочечных жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления, композиция не включает воду. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая лекарственная форма с отсроченным высвобождением содержит любую из описанных выше композиций, где лекарственная форма с отсроченным высвобождением представляет собой лекарственную форму с покрытием, у которой высвобождение активного вещества зависит от значения pH. В некоторых вариантах осуществления, способ лечения пациента включает введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества любой из описанных выше композиций.

[0008] Дополнительные преимущества будут очевидны специалистам в данной области техники из следующего подробного описания. Примеры и описания в настоящем документе следует рассматривать как иллюстративные по своей сути, а не как ограничивающие объем настоящего изобретения.

[0009] Все публикации, включая патентные документы, научные статьи и базы данных, указанные в настоящей заявке, включены полностью посредством ссылки для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация была индивидуально включена посредством ссылки. Если определение, изложенное в настоящем документе, противоречит или иным образом не согласуется с определением, изложенным в патентах, заявках, опубликованных заявках и других публикациях, которые включены в настоящий документ посредством ссылки, определение, изложенное в настоящем документе, иметь приоритет относительно определения, которое включено в настоящий документ посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0010] Эти и/или другие аспекты станут очевидными и более понятными из следующего описания вариантов осуществления, взятых вместе с прилагаемыми чертежами, на которых:

[0011] На фиг.1 представлен график, показывающий профиль средней концентрации BHV-3500 в плазме собак для групп 1-3 (капсула; 20 мг); и

[0012] На фиг.2 представлен график, показывающий профиль средней концентрации BHV-3500 в плазме собак для групп 4-6 (капсула; 50 мг).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, предназначенным для перорального введения, содержащим синтетические или природные молекулы со слабой проницаемостью и обладающим терапевтической активностью, или их фармацевтически приемлемым солям присоединения или сольватам. Эти композиции могут представлять собой композицию на основе липидов. Кроме того, эти композиции могут представлять собой лекарственную форму с отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, лекарственная форма может представлять собой мягкую желатиновую капсулу с отсроченным высвобождением, капсулу с твердой оболочкой или их сочетание. В некоторых вариантах осуществления, эта лекарственная форма с отсроченным высвобождением может представлять собой лекарственную форму с высвобождением в кишечнике.

[0014] Композиции могут включать: (A) синтетические или природные молекулы со слабой проницаемостью; (B) липофильную фазу; (C) по крайней мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество; и/или (D) по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать химическое и/или физическое стабилизирующее вещество.

Синтетические или природные молекулы со слабой проницаемостью

[0015] В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать синтетические или природные молекулы со слабой проницаемостью или любые фармацевтически приемлемые соли этих молекул со слабой проницаемостью в количестве до около 1% по массе, около 2% по массе, около 5% по массе, около 10% по массе, около 15% или около 20% по массе от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать синтетические или природные молекулы со слабой проницаемостью или любые фармацевтически приемлемые соли этих молекул со слабой проницаемостью в количестве около 0,01-30% по массе, около 0,1-30% по массе, около 0,01-20% по массе, около 0,1-20% по массе, около 0,1-15% по массе, около 0,1-10% по массе, около 0,1-5% по массе, около 0,1-2% по массе, около 0,1-1% по массе, около 0,1-0,5% по массе или около 0,5-1,5% по массе от общей массы композиции.

[0016] Синтетические или природные молекулы со слабой проницаемостью или их фармацевтически приемлемые соли могут включать: любой белок, полипептид, пептид или малую молекулу со

слабой проницаемостью, предназначенные для пероральной доставки, где активный компонент по изобретению может представлять собой, но не ими ограничиваясь, инсулин, гормон роста человека, кальцитонин (например, кальцитонин лосося), интерферон, такой как α-, β- или γ-интерферон, глюкагон, гонадотропин-высвобождающий гормон, энкефалины, вакцины, ферменты, аналоги гормонов, ингибиторы ферментов, антитела и миметики антител. Синтетические или природные молекулы со слабой проницаемостью, или их фармацевтически приемлемые соли, представляют собой соединения, которые классифицируются в классы III и IV в соответствии с системой BCS, предложенной Amidon GL и соавт. в *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability* (Pharm Res. 1995 Mar;12(3):413-20.)

Ингибитор CGRP

[0017] Синтетическая или природная молекула малопроницаемая может представлять собой ингибитор ингибитор пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP). Используемый в настоящем документе термин “ингибитор CGRP” относится к химическому соединению, которое может быть ингибитором лиганда CGRP или рецептора CGRP. Таким образом, термин “ингибитор CGRP” охватывает ингибиторы рецептора CGRP. Ингибитор CGRP может представлять собой ингибитор CGRP или ингибитор рецептора CGRP. CGRP (пептид, связанный с геном кальцитонина) представляет собой нейропептид, состоящий из 37 аминокислот, который принадлежит к семейству пептидов, которое включает кальцитонин, адреномедуллин и амилин. Были собраны существенные доказательства того, что CGRP участвует в патофизиологии мигрени. Были проведены клинические испытания с целью доказать, что ингибиторы CGRP эффективны для лечения мигрени.

[0018] Ингибитор CGRP может представлять собой антитело к CGRP, антитело к рецептору CGRP, антигенсвязывающий фрагмент антитела к CGRP или антитела к рецептору CGRP, белок, ингибирующий инфузию CGRP, био-нейтрализующий CGRP агент, низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP, низкомолекулярный ингибитор CGRP или полипептидный ингибитор CGRP. В одном из вариантов осуществления, ингибитор CGRP может представлять собой низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP. Низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP представлять собой (R)-N-(3-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)-4-(2-

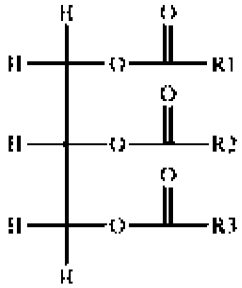
оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (BHV-3500).

[0019] Ингибитор CGRP можно вводить в дозе около 1-1000 мг в сутки. В другом аспекте, ингибитор CGRP вводят в дозе около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 750 или 1000 мг в сутки. Суточная доза ингибитора CGRP может находиться в пределах любого из вышеуказанных значений.

Липофильная фаза

[0020] В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать липофильную фазу в количестве до около 50% по массе, около 55% по массе, около 60% по массе, около 65% по массе, около 70% по массе или около 80% по массе от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать липофильную фазу в количестве около 50-80% по массе, около 55-75% по массе, около 60-70% по массе, около 62-68% по массе, около 64-66% по массе или около 65% по массе от общей массы композиции.

[0021] В некоторых вариантах осуществления, липофильная фаза может представлять собой триглицериды жирных кислот. Триглицериды жирных кислот могут соответствовать любым триглицеридам насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, которые являются фармацевтически и перорально приемлемыми. В некоторых вариантах осуществления, триглицериды жирной кислоты могут иметь следующую формулу:



[0022] в которой R1, R2 и R3 независимо друг от друга представляют собой алкильную или алкенильную группу исходной жирной кислоты.

[0023] Жирная кислота может быть насыщенной или ненасыщенной. В частности, жирная кислота может быть насыщенной, поскольку ненасыщенная жирная кислота может замедлить кинетику пищеварения и снизить величину пищеварения, выраженную в процентах. Некоторые типичные насыщенные жирные кислоты указаны в следующей таблице 1.

Таблица 1

Общепринятое название	Название по IUPAC	Химическая структура	Сокр.	Температура плавления

				(°C)
Масляная кислота	Бутановая кислота	$CH_3(CH_2)_2COOH$	C4:0	-8
Капроновая кислота	Гексановая кислота	$CH_3(CH_2)_4COOH$	C6:0	-3
Каприловая кислота	Октановая кислота	$CH_3(CH_2)_6COOH$	C8:0	16-17
Каприновая кислота	Декановая кислота	$CH_3(CH_2)_8COOH$	C10:0	31
Лауриновая	Додекановая кислота	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	C12:0	44-46
Миристиновая кислота	Тетрадекановая кислота	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	C14:0	58,8
Пальмитиновая кислота	Гексадекановая кислота	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	C16:0	63-64
Стеариновая кислота	Октадекановая кислота	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	C18:0	69,9
Арахиновая кислота	Эйкозановая кислота	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	C20:0	75,5
Бегеновая кислота	Докозановая кислота	$CH_3(CH_2)_{20}COOH$	C22:0	74-78
Лигноцериновая кислота	Тетракозановая кислота	$CH_3(CH_2)_{22}COOH$	C24:0	

[0024] R1, R2 и R3 могут представлять собой прямую или разветвленную цепь. В некоторых вариантах осуществления, R1, R2 и R3 могут представлять собой C_3-C_{23} алкильные или алкенильные группы, C_5-C_{13} алкильные или алкенильные группы или C_7-C_9 алкильные или алкенильные группы. В некоторых вариантах осуществления, жирные кислоты представляют собой насыщенные жирные кислоты и среднецепочечные жирные кислоты. По существу, липофильная фаза может представлять собой триглицериды жирных кислот с длинной (например, соевое масло и рыбий жир), средней или короткой (например, глицерилтриацетат) цепью. В некоторых вариантах осуществления, триглицериды могут представлять собой каприловую кислоту, каприновую кислоту или их смеси (такие как, например, коммерческий продукт Miglyol 812®, Captex 355®, Estasan®, Neobee M5®, Labrafac CC® и Captex 1000®). В некоторых вариантах

осуществления, триглицериды могут быть триглицеридами C_6-C_{12} жирных кислот или C_8-C_{10} жирных кислот.

Липофильное поверхностно-активное вещество

[0025] В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать, по крайней мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество в количестве до около 1% по массе, около 5% по массе, около 10% по массе, около 15% по массе, около 20% по массе, около 25% по массе, около 30% по массе, около 35% по массе, около 40% по массе, около 45% по массе или около 50% по массе от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать, по крайней мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество в количестве около 10-50% по массе, около 15-35% по массе, около 20-30% по массе, около 22-28% по массе, около 24-26% по массе или около 25% по массе от общей массы композиции. Если композиция включает меньше, чем около 10% по массе, по крайней мере, одного липофильного поверхностно-активного вещества, кинетическое пищеварение не может быть оптимизировано. Если композиция включает больше, чем 50% по массе, по крайней мере, одного липофильного поверхностно-активного вещества, количество липофильной фазы, доступной для высвобождения капрата натрия, не может быть оптимальным.

[0026] В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество может представлять собой неполные сложные эфиры полиола и жирных кислот. Неполные сложные эфиры полиола и жирных кислот могут означать любые неполные сложные эфиры, полученные этерификацией полиолов и насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, которые являются фармацевтически и перорально приемлемыми. Типичные насыщенные жирные кислоты указаны в вышеприведенной таблице 1. Жирные кислоты могут быть среднецепочечными жирными кислотами, такими как C_6-C_{12} жирные кислоты, в частности каприловая и/или каприновая кислота. Полиолы могут представлять собой, например, пропиленгликоль и глицерин. Например, неполные сложные эфиры полиола и жирных кислот могут представлять собой моно- и/или диэфиры пропиленгликоля и жирных кислот (такие как монолаурат пропиленгликоля, продаваемый под торговым названием Lauroglycol®, мономиристат пропиленгликоля, продаваемый под торговым названием Mirpyl® или дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля, продаваемый под торговым названием Captex 200®, Miglyol 840® или Neobee M-20®) и/или сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот (такие как полиглицерилолеат, продаваемый под

торговым названием Plurol Oleique® или Drewpol 10.10.10®, или полиглицериновые смешанные жирные кислоты, продаваемые под торговым названием Caprol ET®).

[0027] По крайней мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество может представлять собой неполные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот (такие как, например, коммерческий продукт Capryol PGMC® и Capmul PG-8®). В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество может представлять собой смесь моно и диглицерида жирных кислот, смесь моно и диглицерида среднецепочечных жирных кислот, смесь моно и диглицерида каприловой и/или каприновой кислоты (такие как, например, коммерческий продукт Capmul MCM и Capmul MCM C8®, Imwitor 988®, Imwitor 742®) или смесь моно- и диглицерида каприновой кислоты (например, коммерческий продукт Capmul MCM C100 или Imwitor 308®).

[0028] В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество может представлять собой лецитин, например, соевый лецитин, но им не ограничиваясь, соевый лецитин.

Гидрофильное поверхностно-активное вещество

[0029] В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество в количестве до около 2% по массе, около 5% по массе, около 8% по массе, около 10% по массе, около 15% по массе, около 20% по массе, около 25% по массе или около 30% по массе от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество в количестве около 0-30% по массе, около 0-15% по массе, около 0-10% по массе, около 1-30% по массе, около 5-15% по массе, около 8-12% по массе, около 9-11% по массе или около 10% по массе от общей массы композиции. Если количество, по крайней мере, одного гидрофильного поверхностно-активного вещества больше, чем около 30% по массе композиции, количество липофильной фазы, доступной для высвобождения капрата натрия, может быть снижено.

[0030] В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество может быть любым гидрофильным поверхностно-активным веществом, имеющим значение гидрофильно-липофильного баланса (“HLB”) выше 10, которое является фармацевтически и перорально приемлемым. Значение HLB представляет собой эмпирический параметр, обычно используемый специалистом в

данной области для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионогенного поверхностно-активного вещества.

[0031] В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество может представлять собой фосфолипиды; производные полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, такие как полиоксиэтилен (20) монолаурат (продается под торговым названием Tween 20®), полиоксиэтилен (20) моноолеат (продается под торговым названием Твин 80® и/или Crillet 4®) или полиоксиэтилен (20) монопальмитат (продается под торговым названием Montanox 40®); этоксилаты касторового масла или гидрогенизированного касторового масла со значением HLB выше 10, такие как полиоксиэтилен (35) касторовое масло (продается под торговым названием Cremophor EL®), полиоксиэтилен (40) гидрогенизированное касторовое масло (продается под торговым названием Cremophor RH40®) полиоксиэтилен (40) касторовое масло (продается под торговым названием Etocas 40®) или полиоксиэтилен (60) гидрогенизированное касторовое масло (продается под торговым названием Nikkol HCO-60®); этоксилаты жирных кислот со значением HLB выше 10, такие как полиоксиэтилен (8) стеарат (продается под торговым названием Myrj 45®), полиоксиэтилен (30) монолаурат (продается под торговым названием Tagat L®), полиоксиэтилен (20) стеарат (продается под торговым названием Marlosol 1820®) или полиоксиэтилен (15) олеат (продается под торговым названием Marlosol OL15®); этоксилаты спиртов со значением HLB выше 10, такие как полиоксиэтилен (10) олеиловый эфир (продается под торговым названием Brij 96®), полиоксиэтилен (15) олеиловый эфир (продается под торговым названием Volpo 015®), полиоксиэтилен (30) олеиловый эфир (продается под торговым названием Marlowet OA30®) или полиоксиэтилен (20) C_{12}-C_{14} жирный эфир (продается под торговым названием Marlowet IMA20®); сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и блок-сополимеры со значением HLB выше 10, такие как продукты, продаваемые под торговым названием Syperonic PE L44® со значением HLB=16, или продукты, продаваемые под торговым названием Syperonic F127® со значением HLB=22; анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, олеат натрия или поверхностно-активные вещества диоктилсульфосукцинат натрия или алкилфенол со значением HLB выше 10, такие как полиоксиэтилен (9-10) нонилфенол (продается под торговым названием Triton N-101®) или полиоксиэтилен(9)нонилфенол (продается под торговым названием

Synperonic NP9®); витамин E; D-альфа-токоферол полиэтиленгликоль сукцинат (TPGS); или PEG 15 гидроксистеарат (продается под торговым названием Solutol HS15®).

[0032] В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтоксилированное поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из сложных эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленалкиловых эфиров и полиоксиэтиленовых сложных эфиров жирных кислот, таких как полиоксиэтиленовые сложные эфиры глицерина и жирных кислот. В некоторых вариантах осуществления, жирные кислоты являются насыщенными или ненасыщенными. Типичные насыщенные жирные кислоты указаны в представленной выше таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, жирные кислоты представляют собой среднецепочечные жирные кислоты, такие как C_6-C_{12} жирные кислоты (например, лауриновая, каприловая и/или каприновая кислоты).

[0033] В некоторых вариантах осуществления, количество единиц этиленоксидной группы в поверхностно-активном веществе может составлять от 4 до 20. В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из полиоксиэтилен (20) моноолеата (такой как, например, коммерческий продукт Твин 80®), PEG 8 глицериды каприловой/каприновой кислоты (такие как, например, коммерческий продукт Labrasol®), PEG 6 глицериды каприловой/каприновой кислоты (например, коммерческий продукт Softigel 767®), поли(оксиэтилен(4)лауриловый эфир (такой как, например, коммерческий продукт Brij 30®) и их смеси.

Гидрофильный растворитель

[0034] В некоторых вариантах осуществления, для способствования растворению API, композиция может включать, по крайней мере, один безводный гидрофильный растворитель в количестве до около 15% по массе, около 10% по массе, около 5% по массе или около 1% по массе от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, композиция не содержит, по крайней мере, один гидрофильный растворитель. В некоторых вариантах осуществления, например для солюбилизации загустителя, добавлен, по крайней мере, один гидрофильный растворитель.

[0035] В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере,

один гидрофильный растворитель может быть выбран из группы, состоящей из пропиленгликоля, PEG 400 моноэтилового эфира диэтиленгликоля, триацетата глицерина, этанола, глицерина, диметилизосорбида, N-метил-2-пирролидона, полоксамеров и их смесей.

Химическое и/или физическое стабилизирующее вещество

[0036] В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать, по крайней мере, одно химическое и/или физическое стабилизирующее вещество в количестве до около 25% по массе от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления, физическое стабилизирующее вещество может быть добавлено для поддержания однородности порошковой суспензии API во время обработки. Как рассмотрено ниже, композиция плацебо является физически стабильной, поскольку она представляет собой отдельную фазу, состоящую из липидных вспомогательных веществ в растворе, но, поскольку порошок API диспергирован в виде суспензии, для поддержания гомогенности добавлен загуститель.

[0037] Химическим и/или физическим стабилизирующим веществом может быть любой фармацевтический ингредиент, который улучшит химическую стабильность молекулы со слабой проницаемостью в композиции, для соблюдения требований *Согласованного трехстороннего руководства Международной конференции по гармонизации* ICH Q3B (примеси в новых лекарственных препаратах) текущей версии этапа 4 от 2 июня 2006 г., или который улучшит физическую стабильность молекулы со слабой проницаемостью в композиции.

[0038] В некоторых вариантах осуществления, химическое стабилизирующее вещество может быть липофильным поверхностно-активным веществом. Например, химическое стабилизирующее вещество может представлять собой сложные эфиры уксусной, янтарной, молочной, лимонной и/или винной кислоты и моно- и/или диглицериды жирных кислот, такие как дистиллированные ацетилированные моноглицериды (продаваемые под торговым названием Myvacet 9-45®), диглицерилсукцинат каприловой/каприновой кислоты (продается под торговым названием Miglyol 829®), моно/ди-сукцинилированные моноглицериды (продаются под торговым названием Myverol SMG®), глицерил стеарат цитрат (продается под торговым названием Imwitor 370®), глицерилмоностеарат/цитрат/лактат (продается под торговым названием Imwitor 375®) или эфиры диацетилвинной кислоты с моноглицеридами (продается под торговым названием Cordatem T22®);

этоксилаты кислого эфира, образованные взаимодействием этиленоксида с жирными кислотами или глицериновыми эфирами жирных кислот со значением HLB ниже 10, например, полиоксиэтилен (4) лауриновая кислота (продается под торговым названием Crodet 04®), полиоксиэтилен (2) стеариновая кислота (продается под торговым названием Cithrol 2MS®), полиоксиэтилен (3) стеариновая кислота (продается под торговым названием Marlosol 183®) или глицерил 12 EO диолеат (продается под торговым названием Marlowet G12DO®); сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, такие как сорбитанмонолаурат (продается под торговым названием Span 20® или Crill 1®) или сорбитанмоноолеат (продается под торговым названием Crill 4®); продукты переэтерификации триглицерида природного или гидрогенизированного растительного масла и полиалкиленполиола со значением HLB ниже 10, такие как полиоксиэтилированное масло косточек абрикоса (продается под торговым названием Labrafil M1944CS®), полиоксиэтилированное кукурузное масло (продается под торговым названием Labrafil M2125CS®) или полиоксиэтилированное гидрогенизированное масло (продается под торговым названием Gelucire 37/06®); или этиоксилаты спиртов со значением HLB ниже 10, такие как полиоксиэтилированный (3) олеиловый эфир (продается под торговым названием Volpo N3®), полиоксиэтилированный (2) олеиловый эфир (продается под торговым названием Brij 93®) или полиоксиэтилированный (4) лауриловый эфир (продается под торговым названием Marlowet LA4®).

[0039] В некоторых вариантах осуществления, химическое стабилизирующее вещество может представлять собой буферные вещества, такие как цитратный, фосфатный или ацетатный буферы, и/или загустители, такие как частично гидрогенизированные масла, гидрогенизированные масла или моноэфиры ненасыщенных или насыщенных жирных кислот, производное поливинилпирролидона, полиэтиленоксид.

[0040] В некоторых вариантах осуществления, физическим стабилизирующим веществом является диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления, диоксид кремния может быть коллоидным диоксидом кремния. Коллоидный диоксид кремния также известен как высокодисперсный диоксид кремния, микрокремнезем или пирогенный диоксид кремния. Такие диоксиды кремния коммерчески доступны под торговыми марками Aerosil® (Evonik industries), Cab-O-Sil® (Cabot Corporation) и Wacker HDK® (Waccker-Chemie GmbH).

[0041] В некоторых вариантах осуществления, композиция может

включать липидный загуститель. Примеры липидных загустителей включают, но ими не ограничиваются, Akosoft 36, Geleol, Gelucire, Koliwax, гидрогенизированные масла или их сочетания. В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать липидный загуститель в количестве около 5-25% по массе, около 10-20% по массе, около 12-18% по массе, около 14-16% по массе или около 15% по массе от общей массы композиции.

[0042] В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать повидон. Примеры повидона могут включать повидоны различных типов, такие как K30 или K90. В некоторых вариантах осуществления, композиция может включать повидон в количестве около 0,5-10% по массе, около 1-10% по массе, около 2-8% по массе, около 4-6% по массе или около 5% по массе от общей массы композиции.

Составление композиции

[0043] В некоторых вариантах осуществления, композиция может быть жидкостью в форме раствора. В некоторых вариантах осуществления, композиция представляет собой раствор, в котором молекула со слабой проницаемостью (например, API) суспендирована в композиции в виде порошка. В некоторых вариантах осуществления, композиция может представлять собой безводную обратную микроэмульсию или безводную обратную эмульсию. В некоторых вариантах осуществления, композиция является гомогенной. Гомогенная композиция может быть любой однофазной или многофазной композицией, которую можно использовать при производстве композиции с объемным наполнением в соответствии с отраслевой инструкцией Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) Заявки на сокращенную процедуру регистрации препарата (ANDAS): однородность смеси (Blend Uniformity) от 3 августа 1999 г., и/или при производстве приемлемой конечной лекарственной формы в соответствии с критериями испытания на однородность содержимого (Content Uniformity Test) (за исключением оценки однородности дозирования по массе - однородность единиц дозирования в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.40, общая глава USP <905>, и однородность единиц дозирования в соответствии с Японской фармакопеей 6.02) и/или которые могут соответствовать результатам анализа стабильных лекарственных веществ на стратифицированных выборках, взятых в процессе производства.

[0044] Описанные в настоящем документе композиции могут быть

получены в соответствии со следующими процессами. Композиция может представлять собой смесь различных вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления, сначала могут быть добавлены вспомогательные вещества в наименьших количествах, причем загуститель может быть добавлен в конце перед добавлением API. В некоторых вариантах осуществления, композиция представляет собой прозрачный раствор, и API (т.е. молекула со слабой проницаемостью или его соль) суспендировано в этой композиции в виде порошка. API может быть чистым кристаллическим API, измельченным, микронизированным, лиофилизированным, высушенным распылением или обработанно любым известным специалисту в данной области техники способом для получения твердого API, таким как сублимационная сушка распылением при атмосферном давлении. Оно также может быть API в смеси с твердыми ингредиентами для получения твердого API, например, производное глюкозида, производное целлюлозы, или адсорбироваться на другом вспомогательном веществе, таком как мезопористый диоксид кремния, нанотрубки или любые материалы с адсорбционными свойствами, или API может образовывать комплекс, например, но этим не ограничиваясь, с ионообменной смолой.

[0045] Описанные в настоящемм документе композиции могут быть усваиваемыми. Как таковые, глицериды могут быть деэтерифицированы в 2-моноглицеридах и свободных жирных кислотах липазой поджелудочной железы в желудочно-кишечных соках. Композиция может высвобождать капрат натрия, который может действовать как усилитель проницаемости, способствуя абсорбции молекулы со слабой проницаемостью, введенной в композицию. Липаза поджелудочной железы в присутствии колипазы может катализировать липолиз (также называемый гидролизом или деэтерификацией) эмульгированных масел с образованием жирных кислот. Скорость образования жирных кислот и, соответственно, показатель скорости липолиза можно контролировать посредством непрерывного титрования с использованием pH-стата, как описано в патенте США № 9259389, который полностью включен в настоящее изобретение посредством ссылки. Степень пищеварения через 120 мин в растворе панкреатина, содержащем экстракт панкреатина, имеющий активность примерно 8 трибутириновых единиц (TBU) на миллиграмм сухого порошка в дистиллированной воде при дозировке 250 мг/мл при 37,5°C +/- 0,5°C может быть таким, что высвобождается, по крайней мере, около 1 ммоль, около 1,5 ммоль или около 1,7 ммоль от общего количества свободных жирных кислот на один грамм композиции, описанной в

настоящем документе.

[0046] В некоторых вариантах осуществления, степень пищеварения через 120 мин в CPS моделях (и, соответственно, скорость пищеварения) такова, что высвобождается, по крайней мере, около 0,2 ммоль, около 0,4 ммоль, около 0,6 ммоль или около 0,7 ммоль C_{10} свободной жирной кислоты (т.е. каприновой кислоты) на один грамм композиции, описанной в настоящем документе.

[0047] В некоторых вариантах осуществления, описанная в настоящем документе композиция является жидкой или полутвердой (т.е. имеющей диапазон температур плавления выше комнатной) и может быть введена перорально пациенту, нуждающемуся в таком лечении, с использованием фармацевтической лекарственной формы, хорошо известной специалисту в данной области. Такая фармацевтическая лекарственная форма может представлять собой желатиновую или нежелатиновую твердую капсулу или мягкую желатиновую капсулу. Такие капсулы могут включать твердые желатиновые капсулы и мягкие желатиновые капсулы и их сочетание (например, заключение мягкой желатиновой капсулы в твердую желатиновую капсулу или нежелатиновые мягкие и/или твердые капсулы). Эта композиция также может быть преобразована в обычную твердую лекарственную форму методами, хорошо известными рядовому специалисту в данной области, такими как адсорбция, гранулирование из расплава/нанесение покрытия из расплава и/или посредством выбранных носителей, разбавителей, добавок и/или связующих.

[0048] Участок всасывания молекулы со слабой проницаемостью может находиться в кишечнике. Таким образом, совместная доставка композиции и молекулы с низкой проницаемостью к участку ее всасывания и к участку переваривания композиции является эффективной. В этом случае следует устранить разбавление композиции в желудке. Как следствие, в некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с отсроченным высвобождением, которая содержит композицию, описанную в настоящем документе. Для получения лекарственной формы с отсроченным высвобождением, специалисту в данной области могут быть предложены различные системы доставки лекарств. Различные материалы позволяют получить эффект отсроченного высвобождения. Эти материалы можно использовать для получения матричных форм (например, такие как описано в CA2439366) или форм с покрытием. Некоторые результаты с отсроченным высвобождением и защитными эффектами могут быть

получены при использовании лекарственных форм с покрытием.

[0049] Для производства лекарственной формы с отсроченным высвобождением можно использовать различные типы материалов: полимеры, восприимчивые к кишечным ферментам, таким как эстераза и липаза (например, салол, шеллак, липидные соединения (стеариновая кислота, неполные глицериды), карнаубский воск, гидрогенизированное касторовое масло) или протеазы (например, кератин, глютен, зеин); полимеры, растворимые при значении pH кишечника (этот вариант наиболее широко используется в фармацевтической промышленности). Этими полимерами могут быть: полисахариды в виде производных пектина, целлюлозы или крахмала. Например, ацетофталат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, ацетогемисукцинат целлюлозы, ацетофталат крахмала и амилозы; производные винила (например, поливинилацетат, поливинилацетофталат); акриловые производные (например, Eudragit L, Eudragit FS30D); или сополимеры малеиновой кислоты.

[0050] Фармацевтическая лекарственная форма с отсроченным высвобождением может быть зависимой от значения pH и, соответственно, в ней могут использоваться полимеры, растворимые при значении pH в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая лекарственная форма с замедленным высвобождением может представлять собой лекарственную форму с энтеросолюбильным покрытием, в частности, капсулу с энтеросолюбильным покрытием в виде мягкой желатиновой капсулы с энтеросолюбильным покрытием или капсулы с твердой оболочкой с энтеросолюбильным покрытием, более конкретно, мягкую желатиновую капсулу с энтеросолюбильным покрытием овальной формы, еще более конкретно, может представлять собой мягкую желатиновую капсулу с энтеросолюбильным покрытием овальной формы размером 7,5 или меньше. В некоторых вариантах осуществления, желатиновая капсула имеет твердость, составляющую от 8 до 12 Н в соответствии с указанным ниже тестом, в частности составляющую 9,5 Н. Лекарственные формы меньшего размера могут быть даже более удобными для доставки плохо проницаемых в кишечник веществ. Лекарственная форма с отсроченным высвобождением размером 3 мм или меньше может проходить через вход пилори быстрее, чем более крупная лекарственная форма, и затем быстрее высвобождать молекулу со слабой проницаемостью в кишечнике после всасывания у пациента. В этом случае, для дозировки введения может потребоваться лекарственная форма, состоящая из нескольких небольших лекарственных форм, проглатываемых одновременно.

[0051] Способ производства композиции мягкой желатиновой капсулы с энтеросолюбильным покрытием хорошо известен рядовому специалисту в данной области, например, описанный в патенте США 9259389, который полностью включен сюда посредством ссылки.

[0052] Конечная фармацевтическая лекарственная форма с отсроченным высвобождением может быть монолитной или состоящей из множества обособленных частиц. Это означает, что можно наносить покрытие как на конечную лекарственную форму (твердую капсулу, мягкую желатиновую капсулу или другие лекарственные формы), так и на промежуточные продукты (пеллеты, гранулы и т.д.). Конкретная лекарственная форма может представлять собой форму, состоящую из множества обособленных частиц (пеллеты с покрытием, помещенные в капсулы с твердой оболочкой, гранулы или пеллеты, используемые для образования нескольких небольших таблеток), для минимизации межиндивидуальной вариабельности. Примерами пластификаторов для энтеросолюбильного покрытия, которые могут быть связаны с акриловыми производными (такими как Eudragit L), являются следующие: глицерин, пропиленгликоль, сорбит, смеси сорбита/сорбитана, диэтилфаталат, дибутилфталат, дибутилсебацинат, триэтилцитрат, триацетин, ацетилированный моноглицерид 9-45, полиэтиленгликоль.

Терапевтическая активность

[0053] Описанные в настоящем документе композиции могут иметь терапевтическую активность, аналогичную содержащейся в них молекуле со слабой проницаемостью или ее соли. Таким образом, настоящее изобретение также относится к энтеросолюбильной фармацевтической лекарственной форме, описанной в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

[0054] Используемый в настоящем документе термин “терапевтически эффективное количество” может относиться к количеству вещества, необходимому для лечения, облегчения или предотвращения подвергаемого лечению болезненного состояния или для проявления очевидного терапевтического или профилактического эффекта. В общем случае, терапевтически эффективная доза может быть оценена на основании доступных данных, относящихся к парентеральному введению продукта человеку.

[0055] Эффективные дозы описанных в настоящем документе соединений могут быть определены обычными методами. Конкретный уровень дозировки, необходимый для любого конкретного пациента, будет зависеть от ряда факторов; включая тяжесть подвергаемого

лечению состояния, общее состояние здоровья пациента (т.е. возраст, масса и диета), пол пациента, время и частоту введения, а также переносимость/ответ на терапию. Однако обычно суточная доза (вводимая как разовая доза или в виде разделенных доз) будет находиться в диапазоне от 1 до 1000 мг в сутки, и чаще всего от 5 до 200 мг в сутки. Альтернативно, дозы можно вводить из расчета на единицу массы тела, и в этом случае типичная доза будет составлять от 0,01 мкг/кг до 50 мг/кг, в частности от 10 мкг/кг до 10 мг/кг, от 50 мкг/кг до 2 мг/кг.

Пример 1

[0056] Примеры составов, описанных в настоящем документе композиций, можно найти в следующей таблице 2:

Таблица 2

	F1		F2		F3		F4	
	(г)	%об./об.	(г)	%об./об.	(г)	%об./об.	(г)	%об./об.
API	0,03	0,5	0,03	0,5	0,03	0,5	0,03	0,5
Miglyol 812N	3,18	63,55	3,24	64,7			2,27	44,8
Capmul MCM	1,09	21,55	1,24	24,8	1,54	29,9	1,25	24,9
Твин 80	0,48	9,78	0,50	10			0,51	10
Вода	0,25	4,62						
Триэтилцитрат					1,00	19,8	1,00	19,8
Kolliphor EL					1,76	34,8		
ПЭГ 400					0,25	5		
Пропиленгликоль					0,50	10		
Всего	5,03	100	5,01	100	5,08	100	5,06	100

[0057] API в вышеуказанной композиции представляло собой пептид из пяти аминокислот с молекулярной массой около 700 г/моль. В выше представленных композициях, Miglyol, Capmul и Триэтилцитрат являются усилителями проницаемости, Твин и Kolliphor EL являются поверхностно-активными веществами, которые способствуют кинетике пищеварения, и кроме того улучшают эффект Miglyola и Capmula. Вода, ПЭГ 400 и пропиленгликоль солюбилизируют API, но не оказывают влияние на проницаемость. Композиции предназначены для оказания воздействия на слабую проницаемость молекул через клеточные мембраны кишечника. Посредством покрытия можно контролировать химическую и физическую нестабильность в желудочно-кишечном тракте

и потерю активности, обусловленную кислотными условиями в желудке.

[0058] Композиции 1-4 (F1-F4) получали способом, описанным в патенте США 9259389, и использовали в качестве препарата сравнения для проверки увеличения биодоступности, обеспечиваемой описанным в настоящем документе изобретением:

[0059] Получение композиции 1: Некоторое количество API сначала растворяют в воде, затем добавляют Твин 80. Полученную смесь перемешивают до получения однородного раствора. Затем к вышеуказанной смеси добавляют раствор Miglyol 812N и Capmul MCM в определенном соотношении (см. таблицу 2). Конечную эмульсию перемешивают при комнатной температуре до получения гомогенной смеси (без разделения фаз, полностью солюбилизированный API). Эта композиция должна быть стабилизирована диоксидом кремния.

[0060] Получение композиции 2: Эта композиция включает композицию по изобретению. Capmul MCM и Miglyol 812N в определенном соотношении смешивают при комнатной температуре. Затем к раствору добавляют Твин 80 в определенном количестве. Полученную смесь гомогенизировали при перемешивании при комнатной температуре. В конце добавляют некоторое количество API и конечную смесь перемешивают до получения гомогенной суспензии (без разделения фаз, API хорошо диспергирован в наполнителе).

[0061] Получение композиции 3: Эта композиция представляет собой еще один раствор API с относительно низкой перевариваемостью, однако с применением альтернативного усилителя проницаемости (триэтилцитрат). Некоторое количество API сначала растворяют в растворе PEG400 и пропиленгликоля, затем добавляют триэтилцитрат и Kolliphor EL. В конце добавляют Capmul MCM. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре до получения гомогенного раствора (без разделения фаз, API полностью солюбилизирован).

[0062] Получение композиции 4: Capmul MCM и Miglyol 812N в определенном соотношении смешивают при комнатной температуре. Затем в раствор последовательно добавляют Твин 80 и триэтилцитрат в определенном количестве. Полученную смесь гомогенизируют при перемешивании при комнатной температуре. В конце добавляют некоторое количество API, и конечную смесь перемешивают до получения гомогенной суспензии (без разделения фаз, API хорошо диспергирован в наполнителе).

[0063] Другие типичные носители для доставки API могут включать: Crodamol GMCC-SS/Триэтилцитрат/Kolliphor EI/PEG

400/Пропиленгликоль, Miglyol 812N/Crodamol GMCC-SS/Tween 80, Miglyol 812N/Crodamol GMCC-SS/Триэтилцитрат/Tween 80, Miglyol 812N/Crodamol GMCC-SS/Tween 80 с добавлением воды.

[0064] Перевариваемость описанных в настоящем документе композиций

[0065] Вследствие того, что соотношение усваиваемых ингредиентов (Miglyol 812N и Capmul MCM) составляет более 85%, композиции 1 (обратная эмульсия) и 2 (API в суспензии) являются высоко усваиваиваемыми. Через 30 минут пищеварения, композиция 1 высвобождает 2,3 ммоль жирной кислоты на один грамм композиции, а композиция 2 высвобождает 2,1 ммоль жирной кислоты на один грамм композиции. Через 3 часа, максимальное количество жирных кислот, высвобождаемых композицией 1 и 2, составляет около 2,8 ммоль на один грамм композиции, это высвобождаемое количество является максимально возможным высвобождением для всех четырех композиций. В этих двух композициях более 75% жирных кислот высвобождается в течение менее 30 минут. Композиция 3 (API в растворе) без триглицерида (Miglyol 812N) высвобождает наименьшее количество жирной кислоты: 0,6 ммоль жирной кислоты на один грамм композиции через 3 часа пищеварения. Через 30 минут пищеварения, высвобождается только 0,3 (50%) ммоль жирной кислоты на один грамм композиции. Композиция 4 высвобождает суммарное промежуточное количество жирной кислоты (2,0 ммоль жирной кислоты на один грамм композиции через 3 часа пищеварения) по сравнению с тремя другими, поскольку уровень усваиваемых ингредиентов составляет около 70%. Через 30 минут высвобождается 1,7 ммоль жирной кислоты, что соответствует примерно 85% высвобождения в течение 30 минут.

[0066] В следующей таблице 3 показана биодоступность пептида, состоящего из пяти аминокислот, с молекулярной массой около 700 Да. Этот пептид не был восприимчив к ферментативному расщеплению и был включен в композицию, описанную в настоящем документе, после введения собакам.

Таблица 3

Композиция	1	2	3	4
Среднее значение AUC (n=6)	17694	59321*	18786	32061
Стандартное отклонение	7317	10296	15547	14439
F (%)	11	37	12	20

*n=5

[0067] Для определения биодоступности молекулы со слабой

проницаемостью, при доставке в композиции по настоящему изобретению, выполняли фармакокинетическое исследование после интрадуоденального введения композиции собакам с использованием не подвергавшихся обработке самцов собак породы бигль (6, 5-10 кг). Для этого композицию наполнителя вводили с помощью эндоскопа под анестезией.

[0068] Животным вводили анестезию путем внутримышечной инъекции ромпуна (Rompun) в концентрации 0,03 мл/кг с последующей внутримышечной инъекцией золетила 100® (Zoletil 100®) в концентрации 0,1 мл/кг или любых аналогичных препаратов.

[0069] Исследуемую композицию вводили интрадуоденально (как минимум через 4 см после сфинктера привратника) с использованием пластикового шприца с катетером, который вводили через центральный канал эндоскопа, при этом во время эндоскопии животное лежало на левом боку. Дозировка молекулы со слабой проницаемостью для введения была скорректирована в соответствии с массой тела каждой собаки, которую регистрировали в день введения, таким образом, чтобы каждая собака получала аналогичную дозу на один кг массы животного.

[0070] Перед каждым введением и между каждым животным, катетер промывали 5 мл 0,9% NaCl и, по крайней мере, 20 мл воздуха. Образцы крови объемом 1 мл собирали в разные моменты времени (обычно до введения; 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 часов после введения) из подкожной или головной вен животных без анестезии в пробирки с цитратом натрия. Плазму крови собирали после центрифугирования образцов (10 минут, 3000 g, + 4°C) и хранили при -20°C до анализа.

[0071] Фармакокинетическое исследование после внутривенного введения:

[0072] Фармакокинетика исследуемой молекулы со слабой проницаемостью исследовали после внутривенной инъекции для вычисления ее фармакокинетических параметров и биодоступности после перорального или интрадуоденального введения.

[0073] Перед каждым внутривенным введением собак не кормили в течение 14 часов и кормили через 6 часов после введения (во время измерения кинетики). Для внутривенного введения собакам вводили молекулу со слабой проницаемостью в виде однократной болюсной инъекции в периферическую вену (подкожную или головную вену) с помощью пластикового шприца.

[0074] Дозировку молекулы со слабой проницаемостью для

введения корректировали в соответствии с массой тела каждой собаки, которую регистрировали в день введения, так, чтобы каждая собака получала одинаковую дозу на один кг массы животного. Образцы крови объемом 1 мл собирали в разные моменты времени (обычно перед введением; 0,083, 0,166, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 ч после введения) из подкожных или головных вен животных без анестезии в пробирки с цитратом натрия. Образцы плазмы подготавливал способом, подробно описанным выше (центрифугирование и хранение при -20°C до дальнейшего анализа).

Пример 2

Примеры составов, описанных в настоящем документе композиций, представлены в следующей таблице 4:

Таблица 4

	F5	F6	F7	F8
	%об./об.	%об./об.	%об./об.	%об./об.
API		3,0	6,0	12,0
Miglyol 812N	65	63,0	61,1	57,2
Capmul MCM	25	24,3	23,5	22
Твин 80	10	9,7	9,4	8,8
Всего	100	100	100	100

[0075] API представлял собой миметик антитела. Композиция F5 была эквивалентна композиции плацебо F2. Композиции F6 - F8 использовались для исследования увеличения лекарственной нагрузки.

[0076] Перевариваемость описанной в настоящем документе композиции:

[0077] В композиции плацебо (F5) высвобождение свободных жирных кислот происходит быстро: более 85% усваиваемой части композиции переваривается меньше, чем в течение 30 минут с высвобождением свободных жирных кислот (в основном C8 и C10 жирных кислот), которые, как известно, увеличивают проницаемость через клеточные мембраны кишечника.

[0078] Производство композиции:

[0079] Композицию плацебо получают при комнатной температуре путем добавления трех вспомогательных веществ вместе в определенном соотношении (см. таблицу 4) и перемешивают посредством магнитной мешалки до получения однофазного раствора (т.е. без разделения фаз через 24 часа без перемешивания).

[0080] API, выбранный для примера 2, представляет собой белок с массой около 12 кДа, и более конкретно представляет собой миметик

антитела. Лиофилизированный API измельчали с помощью пестика в ступке перед добавлением в композицию плацебо. Выбранное количество API (см. таблицу 4), соответствующее производимой композиции, медленно добавляют к раствору плацебо при непрерывном перемешивании. После добавления всего количества API, полученную смесь гомогенизируют при перемешивании в течение, по крайней мере, 24 часов.

[0081] В следующей таблице 3 показана биодоступность белка, включенного в композицию, описанную в настоящем документе, после введения крысам (композиции 6, 7 и 8) и собакам (композиция 7).

Таблица 5

Композиция	6	7		8
		крыса	собака	
Среднее значение AUC (n=4)	4954	9305	1863	3639
Стандартное отклонение	6045	5109	746	4022
F (%)	2,2	2,1	N/A	0,4

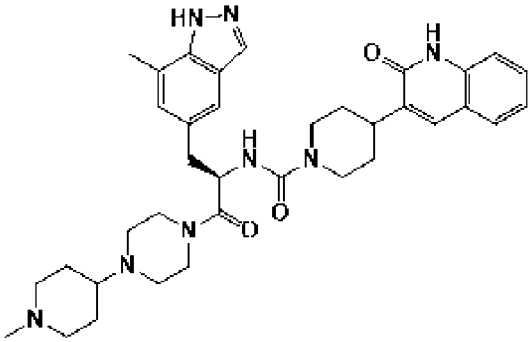
[0082] Композиции 6, 7 и 8 вводили крысе путем прямой инъекции в двенадцатиперстную кишку. Каждой крысе (крысы линии Спрег-Доули, n=4) вводили композицию в дозе 250 мг. Что представляет собой соответственно 25, 50 и 100 мг/кг массы тела антитела. Образцы сыворотки собирали через t=0, 3, 8, 24, 24, 72, 120 и 168 часов после введения. Концентрацию антител в образцах сыворотки оценивали количественно с использованием антителоспецифического сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Среднее значение AUC, стандартное отклонение и биодоступность (F%) указаны в таблице выше. Эти значения подлежат сравнению с биодоступностью, эквивалентной нулю без какой-либо композиции (API в фосфатно-солевом буферном растворе).

[0083] Исследование на собаках проводили с использованием композиции 7 на четырех не подвергавшихся обработке самцов собак породы бигль натощак. Собак не кормили за 15-16 часов до введения дозы, и возобновляли кормление примерно через 1 час после введения дозы. Каждая собака получала пять капсул в сутки в течение шести суток подряд. Доза составляла приблизительно 10 мг/кг антител животного в сутки. Образцы сыворотки крови брали перед введением дозы на 1, 2, 3, 4, 5 и 6 сутки, через 2 часа после введения дозы на 1, 2, 3, 4, 5 и 6 сутки, и через 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96 и 168 часов после приема препарата на шестые сутки. Концентрацию антител

в сыворотке определяли количественно с использованием антителоспецифического сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты показали поглощение (абсорбцию) молекулы антитела у всех четырех животных с некоторыми вариациями между индивидуумами по сравнению с отсутствием абсорбции, когда API был просто растворено в фосфатно-солевом буферном растворе.

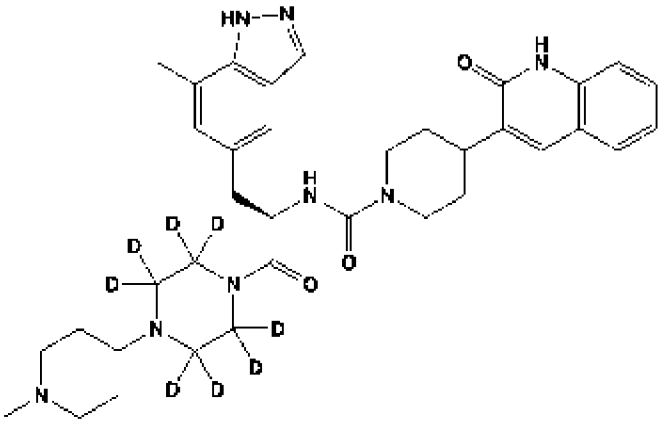
Пример 3

[0084] BHV-3500 (вазегепант) представляет собой высокоаффинный (человеческий CGRP K_i=0,023 нМ), селективный и структурно уникальный низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP, имеющий следующую формулу I:



I

[0085] Химическое название BHV-3500 соответствует (R)-N-(3-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)-4-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамиду. BHV-3500 описан, например, в WO 03/104236, опубликованной 18 декабря 2003 г., и в патенте США 8481546, опубликованном 9 июля 2013 г., которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. BHV-3500 имеет слабую проницаемость и был выбран в качестве объекта настоящего исследования. BHV-3500-d8, который является октадейтерированным аналогом BHV-3500, имеет следующую формулу II:



II

[0086] Исследовали фармакокинетику (PK) BHV-3500 у собак после приема одной пероральной капсулы BHV-3500.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. План эксперимента и введение

[0087] В каждой группе трем самкам собак породы бигль однократно вводили BHV-3500, как показано в таблице 6:

Таблица 6. План эксперимента

Группа a	**Исследуемый образец**	**Способ введения**	**Композиция**	**Доза**
1	BHV-3500	Перорально (капсула)	Отсутствие	20 мг
2	BHV-3500	Перорально (капсула)	900 мг Композиция 6[c]	20 мг
3	BHV-3500	Перорально (капсула)	25 мг DDM[b]	20 мг
4	BHV-3500	Перорально (капсула)	Отсутствие	50 мг
5	BHV-3500	Перорально (капсула)	900 мг Композиция 6	50 мг
6	BHV-3500	Перорально (капсула)	25 мг DDM	50 мг

a Каждая группа состояла из трех одинаковых собак породы бигль; дозирование осуществляли после периода отмывки, составляющего, по крайней мере, 48 часов.

b n-додецил β-D-мальтозид

c Заранее приготовленный раствор вспомогательных веществ SEDDS (самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства) (Miglyol® 812 N, Crodamol™ GMCC-SS и Tween® 80)

2. Сбор крови

[0088] После каждой дозы у каждой собаки брали образцы крови (примерно 3 мл из яремной вены) для определения уровней BHV-3500 в плазме крови в шесть контрольных моментов времени (до введения дозы; 15, 30 и 60 минут, и 2 и 4 часа после введения дозы). ЭДТА использовали в качестве антикоагулянта. Образцы плазмы замораживали при температуре примерно -70°C перед анализом.

3. Референтные и внутренние стандарты и подготовка образцов плазмы.

[0089] Референтные стандарты для BHV-3500 и BHV-3500-d8 были предоставлены и хранились при комнатной температуре. Стандарты использовали без дополнительной очистки для подготовки калибровочных стандартов и образцов для контроля качества (QC) для определения концентраций BHV-3500 в образцах плазмы, собранных во время этого исследования.

[0090] Для определения BHV-3500 в плазме, аликвоту 50 мкл каждого образца переносили в соответствующую лунку 96-луночного планшета, в которую добавляли 10 мкл 50% ацетонитрила (ACN) в воде, а затем 250 мкл раствор внутреннего стандарта (10 нг/мл BHV-3500-d8 в ACN). После герметизации планшета и перемешивания с завихрением в течение приблизительно 5 минут, планшет центрифугировали при скорости 4000 об/мин в течение 10 минут при температуре 4 ± 4°C. Часть (100 мкл) полученного супернатанта переносили в соответствующую лунку (содержащую 300 мкл 0,15% муравьиной кислоты в воде) другого 96-луночного планшета. Этот планшет герметизировали и его содержимое перемешивали перед инструментальным анализом.

[0091] Стандартные кривые свежеприготовленного BHV-3500 и образцы QC анализировали вместе с исследуемыми образцами. Калибровочные растворы для инструментального анализа получали путем добавления 10 мкл исходного раствора BHV-3500 к 50 мкл контрольной плазмы собак. Контрольную плазму собак получали от компании BioIVT (Hicksville, NY) и хранили замороженной при -20°C. Номинальные концентрации калибровочного раствора составляли от 2,00 до 200 нг/мл. Образцы QC готовили в концентрациях 6,00, 50,0 и 150 нг/мл. Калибровочные растворы и образцы QC обрабатывали для анализа в соответствии с описанной выше процедурой экстракции.

4. Аналитическое оборудование и условия

[0092] Калибровочный раствор, образцы QC и исследуемые образцы анализировали в условиях проведения исследований методом ЖХ-МС/МС, указанных в таблице 7.

Таблица 7. Условия работы прибора

Система:	Triple Quad 5500 LC-MS-MS (SCIEX; Framingham, MA) с системой ЖХ Agilent серии 1100 (Agilent Technologies, Wilmington, DE)
УСЛОВИЯ ВЭЖХ	
Колонка ВЭЖХ:	Kinetex C18; 50×2,1 мм; 5 мкм

	(Phenomenex, Torrance, CA)		
Температура колонки	25°C		
Вводимый объем:	5 мкл		
Скорость потока:	400 мкл/мин		
Подвижная фаза A:	0,1% муравьиной кислоты в воде		
Подвижная фаза B:	0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле		
Программа:	**Время (мин)**	**Подвижная фаза A (%)**	**Подвижная фаза B (%)**
	0,00	80	20
	0,30	80	20
	1,50	40	60
	3,50	40	60
	4,00	80	20
	7,00	80	20
Время анализа:	7 мин		
Время удержания:	BHV-3500 и BHV-3500-*d8*: примерно 0,9 мин FC-10475: примерно 2,6 мин		
УСЛОВИЯ ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ			
Тип сканирования:	MRM		
Источник ионов:	Turbo Spray ESI (ионизация электроспреем)		
Полярность:	положительная		
Температура источника ионов:	500°C		
Напряжение ионного распыления:	5000 вольт		
Энергия столкновения:	BHV-3500 и BHV-3500-*d8*: 26 вольт		
Контролируемые ионы(Q1→Q3):	BHV-3500: 639,4→456,3 BHV-3500-d_8: 647,4→456,3		

Разрешение:	Единица		
Система данных:	Analyst® 1.6.3 (SCIEX; Framingham, MA)		

[0093] Калибровочные кривые вычисляли исходя из линейной регрессии (весовой коэффициент 1/×2) отношения площадей пиков анализируемого вещества к внутреннему стандарту в зависимости от концентраций анализируемого вещества. Концентрации анализируемого вещества в образцах определяли с использованием отношения площадей пиков и параметров регрессии калибровочных кривых.

5. Фармакокинетика

[0094] Данные концентрации BHV-3500 в плазме отдельных животных в запланированное (номинальное) время отбора проб анализировали посредством некомпартментальной модели внесосудистого введения с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin (версия 8.1; Certara, Princeton, NJ).

[0095] Значения константы скорости элиминации (λz) вычисляли посредством логарифмической регрессией по измеряемым параметрам конечной фазы (с использованием варианта метода расчета наилучшего соответствия лямбда Z Phoenix WinNonlin), если это позволяли данные; период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$) рассчитывали как ln(2)/λz. Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, от нуля до концентрации в контрольный момент времени, соответствующего 4 часам, ($AUC_{0-4ч}$) вычисляли с помощью линейно-логарифмического метода трапеций.

[0096] Для анализа фармакокинетики использовали уровни номинальной дозы. Оценивали перечисленные ниже фармакокинетические параметры (в зависимости от требований и в тех случаях, когда это позволяли данные).

Период полувыведения ($t_{1/2}$)

Время возникновения максимальной концентрации в плазме (T_{max})

Максимальная концентрация в плазме (C_{max})

Площадь под кривой “концентрация в плазме - время” [от 0 до контрольного момента времени, соответствующего 4 часам; $AUC_{0-4ч}$]

[0097] Фармакокинетические аббревиатуры и единицы измерения представлены в таблице 8.

Таблица 8. Определения и сокращения параметров фармакокинетики.

Параметр	**Единицы**	**Определение**
Rsq	N/A	Корреляция линии, соответствующей конечной фазе

$t_{1/2}$	ч	Период полувыведения, определяемый как ln(2)/λz
T_{max}	ч	Время появления максимальной концентрации в плазме
C_{max}	нг/мл	Максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства в плазме
$AUC_{0-4ч}$	ч*нг/мл	Площадь под кривой “концентрация в плазме - время” от нулевого момента времени до контрольного момента времени, соответствующего 4 часам

РЕЗУЛЬТАТЫ

[0098] Определения концентрации BHV-3500 представлены в таблице 9 и графически показаны на фиг.1 и 2.

Таблица 9. Концентрация BHV-3500 в плазме собаки

Группа	**Идентификационный номер самки животного**	**Контрольный момент времени сбора крови**					
		До введения дозы	**Часы после введения дозы**				
			0,25	0,5	1	2	4
		Концентрация BHV-3500 (нг/мл)					
Группа 1 Перорально (капсула) 20 мг BHV-3500; отсутствие носителя	01-PWS	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	05-GJU	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	06-VWU	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Среднее значение:	**BQL**	**BQL**	**BQL**	**BQL**	**BQL**	**BQL**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	-	-	-
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	-	-	-
Группа 2 Перорально	01-PWS	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	05-GJU	BQL	BQL	BQL	2,57	19,4	BQL

(капсула) 20 мг BHV-3500 в 900 мг носителя, указанного в композиции 2 (вспомогательные вещества SEDDS)	06-VWU	BQL	BQL	BQL	BQL	8,94	3,09
	Среднее значение:	**BQL**	**BQL**	**BQL**	**2,57**	**14,2**	**3,09**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	-	7,4	-
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	-	52	-
Группа 3 Перорально (капсула) 20 мг BHV-3500 в носителе 25 мг DDM	01-PWS	BQL	BQL	BQL	BQL	9,60	BQL
	05-GJU	BQL	BQL	14,0	3,56	BQL	BQL
	06-VWU	BQL	BQL	BQL	BQL	28,2	2,18
	Среднее значение:	**BQL**	**BQL**	**14,0**	**3,56**	**18,9**	**2,18**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	-	13	-
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	-	70	-
BQL=ниже предела количественного определения (2,0 нг/мл)							

Таблица 9 (продолжение). Концентрация BHV-3500 в плазме собаки

Группа	**Идентификационный номер самки животного**	**Контрольный момент времени сбора крови**					
		До введения дозы	**Часы после введения дозы**				
			0,25	**0,5**	**1**	**2**	**4**
		Концентрация BHV-3500 (нг/мл)					
Группа 4 Перорально (капсула) 50	01-PWS	BQL	BQL	BQL	2,25	7,57	BQL
	05-GJU	BQL	BQL	BQL	4,25	4,35	BQL
	06-VWU	BQL	BQL	BQL	3,55	6,61	BQL

мг BHV-3500; без носителя	**Среднее значение:**	**BQL**	**BQL**	**BQL**	**3,35**	**6,18**	**BQL**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	1,0	1,7	-
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	30	27	-
Группа 5 Перорально (капсула) 50 мг BHV-3500 в 900 мг носителя, указанного в композиции 2 (вспомогательные вещества SEDDS)	01-PWS	BQL	BQL	BQL	6,19	13,8	6,88
	05-GJU	BQL	BQL	BQL	5,55	6,90	2,62
	06-VWU	BQL	BQL	BQL	22,7	101	14,4
	Среднее значение:	**BQL**	**BQL**	**BQL**	**11,5**	**40,6**	**7,97**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	9,7	52	6,0
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	85	129	75
Группа 6 Перорально (капсула) 50 мг BHV-3500 в носителе 25 мг DDM	01-PWS	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	5,34
	05-GJU	BQL	BQL	BQL	2,42	BQL	BQL
	06-VWU	BQL	BQL	BQL	BQL	6,05	12,0
	Среднее значение:	**BQL**	**BQL**	**BQL**	**2,42**	**6,05**	**8,67**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	-	-	4,7
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	-	-	54
BQL=ниже предела количественного определения (2,0 нг/мл)							

[0099] Фармакокинетические параметры представлены в таблице

10.

Таблица 10. Результаты анализа фармакокинетических параметров: BHV-3500

Группа	**Идентификационный номер самки животного**	**Фармакокинетический параметр**				
		Rsq	**$t_{1/2}$ (ч)**	**T_{max} (ч)**	**C_{max} (нг/мл)**	**$AUC_{0-4ч}$ (ч*нг/мл)**
Группа 1 Перорально (капсула) 20 мг BHV-3500; без носителя	01-PWS	NC	NC	NC	NC	NC
	05-GJU	NC	NC	NC	NC	NC
	06-VWU	NC	NC	NC	NC	NC
	Медианное/Среднее значение:	-	-	-	-	-
	Стандартное отклонение:	-	-	-	-	-
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	-	-
Группа 2 Перорально (капсула) 20 мг BHV-3500 в 900 мг носителя указанного в композиции 2 (вспомогательные вещества SEDDS)	01-PWS	NC	NC	NC	NC	NC
	05-GJU	NC	NC	2	19,4	NC
	06-VWU	NC	NC	2	8,94	19,8
	Медианное/Среднее значение:	-	-	***2***	**14,2**	**19,8**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	7	-

	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	52	-
Группа 3 Перорально (капсула) 20 мг BHV-3500 в носителе 25 мг DDM	01-PWS	NC	NC	2	9,60	NC
	05-GJU	NC	NC	0,5	14,0	NC
	06-VWU	NC	NC	2	28,2	48,1
	Медианное/Среднее значение:	-	-	***2***	**17,3**	**48,1**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	10	-
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	56	-
Примечания: [1]. $t_{1/2}$ и T_{max} представлены в виде медианы; C_{max} и $AUC_{0-4ч}$ указаны в виде среднего значения [2]. NC=не вычисляемый						

Таблица 10 (продолжение). Результаты анализа фармакокинетических параметров: BHV-3500

Группа	**Идентификационный номер самки животного**	**Фармакокинетический параметр**				
		Rsq	**$t_{1/2}$ (ч)**	**T_{max} (ч)**	**C_{max} (нг/мл)**	**$AUC_{0-4ч}$ (ч*нг/мл)**
Группа 4 Перорально (капсула) 50 мг BHV-3500; Отсутствие носителя	01-PWS	NC	NC	2	7,57	NC
	05-GJU	NC	NC	2	4,35	NC
	06-VWU	NC	NC	2	6,61	NC
	Медианное/Среднее значение:	-	-	***2***	**6,18**	-
	Стандартное	-	-	-	1,7	-

	отклонение:					
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	27	-
Группа 5 Перорально (капсула) 50 мг BHV-3500 в 900 мг носителя, указанного в композиции 2 (вспомогательные вещества SEDDS)	01-PWS	NC	NC	2	13,8	32,8
	05-GJU	NC	NC	2	6,90	17,7
	06-VWU	NC	NC	2	101	161
	Медианное/Среднее значение:	-	-	***2***	**40,6**	**70,6**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	52	79
	Относительное стандартное отклонение в %:	-	-	-	129	112
Группа 6 Перорально (капсула) 50 мг BHV-3500 в носителе 25 мг DDM	01-PWS	NC	NC	4	5,34	10,6
	05-GJU	NC	NC	1	2,42	NC
	06-VWU	NC	NC	4	12,0	24,0
	Медианное/Среднее значение:	-	-	***4***	**6,59**	**17,3**
	Стандартное отклонение:	-	-	-	4,9	9
	Относительное	-	-	-	75	55

	стандартное отклонение в %:					
Примечания: [1]. **$t_{1/2}$** и **T_{max}** представлены в виде медианы; **C_{max}** и $AUC_{0-4ч}$ указаны в виде среднего значения [2]. NC=не вычисляемый						

ИТОГОВОЕ ОБОБЩЕНИЕ

[0100] В случае, когда BHV-3500 вводили собакам без носителя в дозе 20 мг в виде перорально вводимой капсулы (группа 1, без носителя), уровни в плазме были ниже предела количественных определений (BQL) во все контрольные моменты времени. BHV-3500 можно было измерить в плазме только в случае, когда дозу 20 мг доставляли в сочетании с носителем 6 и DDM (группы 2 и 3, соответственно) (см. фиг.1). При этой дозе 20 мг, количество BHV-3500 в плазме было ниже предела количественных определений в наиболее ранние контрольные моменты времени, соответствующие 15 минутам, для групп 2 и 3, при этом самые высокие концентрации наблюдались через 2 часа после введения дозы со средними концентрациями 14,2 и 18,9 нг/мл соответственно, что превышает сродство BHV-3500 к человеческому рецептору CGRP (Ki=0,023 нМ) в 956 раз (22 нМ) и 1282 раз (29,5 нМ) соответственно. В случае, когда BHV-3500 вводили собакам без носителя в дозе 50 мг в виде перорально вводимой капсулы (группа 4, без носителя), уровни в плазме были ниже предела количественных определений в контрольные моменты времени, составляющие 15 и 30 мин, с измеримыми уровнями, обнаруженными через 1 и 2 часа, но не 4 часа. В случае, когда дозу 50 мг вводили в сочетании с носителем 6 (группа 5), уровни в плазме через 1 и 2 часа увеличились в 3,4 раз - 6,6 раз со средними концентрациями 11,5 и 40,6 нг/мл соответственно, что превышает сродство BHV-3500 к человеческому рецептору CGRP (K_i=0,023 нМ) в 782 раз (18 нМ) и 2763 раз (63,3 нМ) соответственно (см. фиг.2). А для носителя 6 измеряемые уровни в плазме были обнаружены через 4 часа при средней концентрации 7,97 нг/мл (в отличие от условий без носителя (группа 4), где уровни BHV-3500 в плазме были ниже предела количественных определений через 4 часа). В случае, когда дозу 50 мг вводили в сочетании с DDM (группа 6), уровни в плазме через 1 и 2 часа были аналогичны состоянию без носителя (группа 4). При DDM (группа 6) через 4 часа (в отличие от условий без

носителя, когда через 4 часа уровни в плазме крови были ниже предела количественных определений) измеряемые уровни BHV-3500 в плазме обнаруживали через 4 часа со средней концентрацией 8,67 нг/мл, что превышает сродство BHV-3500 к человеческому рецептору CGRP (K_i=0,023 нМ) в 590 раз (13,5 нМ).

[0101] Сводка результатов фармакокинетических исследований представлена в таблице 11.

Таблица 11.

Группа	**Фармакокинетический параметр**			
	$t_{1/2}$ (ч)	**T_{max} (ч)**	**C_{max} (нг/мл)**	**$AUC_{0-4ч}$ (ч*нг/мл)**
BHV-3500				
Группа 1 Перорально (капсула) 20 мг BHV-3500; без носителя	X	X	X	X
Группа 2 Перорально (капсула) 20 мг BHV-3500 в 900 мг носителя, указанного в композиции 2 (вспомогательные вещества SEDDS)	NC	2	**14,2** ± 7	19,8 ± 0
Группа 3 Перорально (капсула) 20 мг BHV-3500 в носителе 25 мг DDM	NC	2	**17,3** ± 10	**48,1** ± 0
Группа 4 Перорально (капсула) 50 мг BHV-3500; без носителя	NC	2	**6,18** ± 1,7	NC
Группа 5 Перорально (капсула) 50 мг BHV-3500 в 900 мг носителя,	NC	2	**40,6** ± 52	70,6 ± 79

указанного в композиции 2 (вспомогательные вещества SEDDS)				
Группа 6 Перорально (капсула) 50 мг BHV-3500 в носителе 25 мг DDM	NC	4	**6,59** ± 4,9	**17,3** ± 9
Примечание: $t_{1/2}$ и T_{max} указаны в виде медианы; C_{max} и $AUC_{0-4ч}$ представлены как среднее ± стандартное отклонение; N=3 (номинальное); NC=не рассчитывается; NA=данные отсутствуют; X=отсутствие содержания вещества в плазме.				

ОПИСАНИЕ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

[0102] Название исследования: Исследование пероральных капсул с однократной дозой BHV-3500 на собаках.

[0103] Цель исследования: определить фармакокинетику композиции BHV-3500 в капсулах после однократного перорального и сублингвального введения дозы у собак.

[0104] Продолжительность исследования: 3 недели.

[0105] Композиция исследуемого образца:

[0106] *Идентификация*. Исследуемый образец обозначен как BHV-3500. Исследуемый образец будет поставляться в капсулах.

[0107] *Опасность для персонала*. При обращении с опасными или потенциально опасными химическими веществами будут соблюдаться стандартные процедуры безопасности, чтобы гарантировать здоровье и безопасность персонала, работающего с исследуемым образцом.

[0108] *Характеристика исследуемого образца.* Будет предоставлен сертификат анализа (или другая соответствующая документация), подтверждающий идентичность или чистоту исследуемых образцов.

[0109] *Приготовление и анализ дозы.* Анализ композиции дозы проводиться не будет.

[0110] *Хранение.* Капсулы BHV-3500 будут храниться при комнатной температуре.

[0111] *Размещение и хранение образцов.* Все выданные количества исследуемых образцов будут задокументированы. Контрольные образцы не требуются для исследования такой

продолжительности.

[0112] *Основания для выбора доз исследуемых образцов.* Уровни доз исследуемых образцов были выбраны на основании ранее проведенных фармакокинетических исследований с использованием исследуемых образцов.

[0113] *Способ введения.* Исследуемый образец будет вводиться перорально (капсула), а также сублингвально, поскольку это один из предполагаемых способов введения человеку.

[0114] *Расположение исследуемого образца.* При завершении исследования, все оставшиеся исследуемые образцы будут возвращены и отбракованы.

[0115] План эксперимента:

[0116] См. таблицу 6 выше.

[0117] Аналитическая система:

[0118] *Подопытные животные.* Для использования в этом исследовании получают трех (3) или 3 самок собаки породы бигль от Ridglan Farms, Mount Horeb, WI. Поставщик иммунизирует всех животных против чумы, аденовируса 2 типа, парагриппозной инфекции, бордетеллы, бешенства, вируса папилломы и парвовируса. Возраст собак будет соответствовать примерно одному году, и их масса будет составлять примерно от 8 до 12 кг в начале введения препарата. Для введений всех исследуемых образцов будут использоваться одни и те же 3 животных.

[0119] *Обоснование.* Собака является стандартным видом животного, используемым для доклинических исследований токсичности, и принята *Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов* США в качестве модельной системы крупных животных (не грызунов) для оценки безопасности фармакокинетики фармацевтических средств.

[0120] *Обоснование количества животных.* Количество используемых животных является минимально необходимым для получения значимых данных. По имеющимся сведениям у спонсора и руководителя исследования, проведение этого исследования не приведет к ненужному дублированию существующих данных в отношении видов, исследуемого образца, дозы(доз), способа и продолжительности введения.

[0121] *Содержание животных.* Собаки будут размещены индивидуально в огороженных площадках, оборудованных автоматическими системами поения. Огороженные площадки будут убираться ежедневно. Собаки будут содержаться в соответствии с

нормами содержания животных Министерства сельского хозяйства США (Раздел 9, Свод федеральных правил, Часть 3, редакция 1991 г) и стандартами, изложенными в Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных (National Research Council, 2011).

[0122] *Корм.* Сертифицированный рацион кормления собак №2021C (Harlan Teklad, Madison, WI). Каждой собаке будет доступно около 400 г корма в сутки в течение минимум 2 часов. Каждая партия рациона анализируется на наличие загрязняющих веществ, чтобы убедиться, что они не присутствуют в концентрациях, которые, как ожидается, могут помешать проведению или цели этого исследования. Аналитические данные по партиям рациона кормления, которые будут использоваться в исследовании, будут храниться в файле в месте проведения исследования. Собаки не будут получать корм перед введением дозы. Пища будет предоставлена примерно через час после введения дозы.

[0123] *Вода.* Все собаки будут обеспечены водой грубой фильтрации, полученной из г. Чикаго, в неограниченном количестве через автоматическую систему поения. Вода периодически анализируется на предмет бактериального загрязнения и химического состава (например, электролиты, металлы и т.д.). Данные анализа воды хранятся в архиве места проведения исследования. Известно, что в воде отсутствуют какие-либо загрязняющие вещества, которые могут помешать исследованию.

[0124] *Идентификация животных.* Каждую собаку можно идентифицировать по номеру-татуировке, утвержденному департаментом сельского хозяйства США, на правом или левом ухе. В рамках исследования, каждой собаке также будет присвоен уникальный номер. Все огороженные площадки будут идентифицированы по номеру проекта, номеру животного и полу животного. Карточки клеток будут иметь цветовую маркировку в соответствии с группой.

[0125] *Контроль за окружающими условиями.* Температура и относительная влажность в помещении для животных будут регистрироваться вручную каждые сутки. Будет использоваться 12-часовой цикл свет/темнота (поддерживаемый автоматическим таймером). Температура и относительная влажность в помещении для животных будут поддерживаться в диапазоне приблизительно от 20°C до 25°C и от 30% до 70% соответственно.

[0126] Методы:

[0127] *Карантин.* Животные, приобретенные для этого исследования, будут находиться на карантине в течение не менее

двух недель до введения исследуемого образца. В течение всего периода карантина животные будут наблюдаться не реже одного раза в сутки на предмет смертности или признаков состояния агонии.

[0128] *Рандомизация.* После выхода животных из карантина, животные будут случайным образом разделены на группы. Перед рандомизацией, каждая собака будет проходить тщательное клиническое наблюдение с целью подтверждения ее пригодности в качестве подопытного животного.

[0129] *Введение лекарственного средства.* Животные в группах 1-2 получают однократное пероральное введение BHV-3500 в капсуле в дозе 20 мг на одну собаку. Животные в группах 4-6 получат однократное (капсула) пероральное введение BHV-3500 в дозе 50 мг на одну собаку. Каждая группа будет проходить период отмывки, по крайней мере, в течение 48 часов до введения следующей дозы.

[0130] *Состояние агонии/Наблюдения за смертностью.* Перед началом дозирования, животных наблюдают не реже одного раза в сутки на предмет смертности или признаков состояния агонии. После начала дозирования, а затем в течение оставшихся периодов наблюдения, всех выживших исследуемых животных будут наблюдать, по крайней мере, два раза в сутки на предмет смертности или признаков состояния агонии, а также для оценки их общего состояния здоровья. Будут записаны любые отклоняющиеся от нормы клинические признаки. Проверки состояния агонии/смертности будут разделены минимум на четыре часа.

[0131] *Агонирующие животные.* Во время наблюдений за состоянием агонии/смертности, любое животное, которое, как полагают, с низкой вероятностью выживет до следующего запланированного периода наблюдения, с согласия лечащего ветеринара и руководителя исследования будет исключено из исследования, взвешено, умерщвлено и подвергнуто вскрытию. Этих животных будут регистрировать в журнале проведения исследований как подвергнутых эвтаназии в состоянии агонии. Мертвые животные будут немедленно удалены для проведения аутопсии, а их смерть будет зарегистрирована в журнале проведения исследований.

[0132] *Травмированные или больные животные.* Исследуемые животные будут лечиться от любого заболевания или травмы в соответствии со стандартной ветеринарной практикой. Полная запись об обстоятельствах и местонахождении любых пораженных животных будет сделана в журнале проведения исследований. Любое животное, которое представляет потенциальную инфекционную угрозу для других

исследований, будет изолировано.

[0133] *Клинические наблюдения.* Клинические наблюдения будут проводиться примерно через 1 час после приема каждой дозы.

[0134] *Контроль массы тела.* Животные будут взвешиваться перед введением каждой дозы.

[0135] *Определение потребления корма.* Индивидуальное потребление корма для животных в этом исследовании не определяется.

[0136] *Уровень лекарственного средства в плазме.* Образцы крови (примерно 3 мл, взятые из яремной вены) для определения уровней BHV-3500 в плазме будут взяты у каждой собаки в шесть контрольных моментов времени (до введения доз; 15, 30 и 60 минут, 2 и 4 часа) после введения каждой дозы. ЭДТА будет использоваться в качестве антикоагулянта. Образцы плазмы будут заморожены при температуре примерно -70°C до тех пор, пока они не будут проанализированы в центре испытаний на концентрацию BHV-3500. Фармакокинетическое моделирование будет включать AUC, $t_{1/2}$, T_{max} и C_{max}.

[0137] *Анализ результатов.* Это является нетерминальным исследованием. Собаки будут возвращены на карантин после последнего взятия крови.

[0138] *Журналы проведения исследований для регистрации данных.* Все исходные данные в бумажном виде, полученные в центре испытаний, будут храниться в журналах исследований с вкладными листами. Данные в бумажном виде, которые будут храниться в журналах с вкладными листами, будут включать, но не обязательно этим ограничиваясь, следующее:

оригинал подписанного протокола и любые изменения и/или отклонения;

записи о приеме животных;

записи об уходе за животными;

данные исследуемого образца;

данные сбора крови;

данные токсикокинетики

Данные, полученные в электронном виде с использованием ToxData® (например, введение дозы, суточное состояние агонии/данные о смертности и окружающей среде, клинические наблюдения, масса тела и т.д.), будут храниться в базе данных компьютерной системы; электронные копии файлов ToxData®.htm также будут скопированы на CD-ROM, и диск(ы) будут храниться с

первоначальными данными.

[0139] *Изменение плана исследования*. В Протокол могут вноситься изменения по мере продвижения исследования в виде поправки к протоколу. Не могут быть внесены какие-либо изменения в Протокол без специального письменного согласия Спонсора.

[0140] *Нормативные стандарты и соблюдение требований*. В силу экспериментального характера этого исследования, оно не будет проводиться в соответствии с нормами надлежащей лабораторной практики (GLP), установленными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) (раздел 21 Свода федеральных правил, часть 38). Исследование будет проводиться в соответствии со стандартными рабочими процедурами центра испытаний.

[0141] *Отчет*. Проект отчета будет подготовлен и передан на рассмотрение Спонсору. Информация в отчете будет включать, но не обязательно ограничиваться следующим:

Копия утвержденного протокола, включая любые поправки и/или отклонения.

Виды и породы используемых животных

Данные клинических наблюдений

Данные о массе тела

Данные об уровне лекарственного средства в плазме

Фармакокинетические данные

[0142] После рассмотрения Спонсором проекта отчета, Спонсору будет представлен окончательный отчет.

[0143] *Хранение данных*. Все необработанные данные, полученные в результате этого исследования, и копия окончательного отчета об исследовании будут храниться в центре испытаний в течение одного года с даты завершения исследования. Спонсор будет нести ответственность за все расходы, связанные с постоянным хранением архивных материалов в архивах центра испытаний или за пересылку этих материалов в другое хранилище. Служба контроля качества центра испытаний будет вести полный учет распоряжения всеми архивными материалами.

[0144] *Персонал*. Биографические и личные данные всего персонала центра испытаний, вовлеченного в проведение исследования, хранятся в файле центра испытаний.

[0145] *Утверждение протокола*. Этот протокол соответствует определенным документам Спонсора.

Определения

[0146] Если не указано иное, все термины в данной области техники, обозначения и другие технические и научные термины или терминология, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится заявленный предмет изобретения. В некоторых случаях, термины с общепринятыми значениями определены в настоящем документе для ясности и/или для ознакомления, и включение таких определений в настоящий документ не обязательно должно толковаться как представляющее существенное отличие от того, что обычно понимается в данной области техники.

[0147] Ссылка на “около”, в отношении значения или параметра в настоящем документе, включает (и описывает) варианты, которые связаны с этим значением или параметром самим по себе. Например, описание, относящееся к “около X”, включает описание “X”. Кроме того, ссылка на фразы “меньше”, “больше, чем”, “максимум”, “по крайней мере”, “меньше или равно”, “больше или равно” или другие подобные фразы, за которыми следует последовательность значений или параметров, предназначены для применения фразы к каждому значению или параметру в последовательности значений или параметров. Например, утверждение о том, что композиция содержит не больше, чем около 10% по массе, около 15% по массе или около 20% по массе компонента, означает, что композиция содержит не больше, чем около 10% по массе, не больше, чем около 15% по массе или не больше, чем около 20% по массе компонента.

[0148] Используемые в настоящем документе формы единственного числа включают также формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует обратное. Также предполагается, что используемый в настоящем документе термин “и/или” относится и охватывает любые возможные комбинации одного или нескольких связанных перечисленных элементов. Кроме того, предполагается, что термины “включает”, “включая”, “содержит” и/или “содержащий”, в случае, когда они используются в настоящем документе, определяют наличие указанных признаков, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или единиц, но не исключают наличие или добавление одного или нескольких других признаков, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов, единиц и/или их групп.

[0149] В тексте настоящей заявки описываются несколько числовых диапазонов. Описанные числовые диапазоны по своему характеру предусматривают любой диапазон или значение в описанных числовых диапазонах, включая предельные значения, даже несмотря на

то, что точное ограничение диапазона конкретно не указано в описании, поскольку настоящее изобретение может на практике применяться во всех описанных числовых диапазонах.

[0150] Вышеприведенное описание представлено с целью возможности осуществления и использования изобретения специалистом в данной области техники, а также представлено в контексте конкретной задачи и связанных с ней требований. Различные модификации предпочтительных вариантов осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники, причем общие принципы, определенные в настоящем документе, могут быть применены к другим вариантам осуществления и применений без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения. Таким образом, настоящее изобретение не предназначено для ограничения представленными вариантами осуществления, однако должно соответствовать самому широкому объему в соответствии с принципами и признаками, раскрытыми в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

синтетический или природный ингибитор связанного с геном кальцитонина пептида (CGRP) со слабой проницаемостью, или его соль или сольват, в количестве 0,01-20% по массе от общей массы композиции;

липофильную фазу, содержащую триглицериды жирных кислот в количестве 50-80% по массе от общей массы композиции; и,

по меньшей мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество, содержащее неполные сложные эфиры полиола и жирных кислот в количестве 10-50% по массе от общей массы композиции.

2. Композиция по п.1, в которой синтетический или природный ингибитор CGRP со слабой проницаемостью представляет собой антитело к CGRP, антитело к рецептору CGRP, антигенсвязывающий фрагмент антитела к CGRP или антитела к рецептору CGRP, белок, ингибирующий инфузию CGRP, био-нейтрализующий CGRP агент, низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP, низкомолекулярный ингибитор CGRP или полипептидный ингибитор CGRP.

3. Композиция по п.1, в которой синтетический или природный ингибитор CGRP со слабой проницаемостью представляет собой низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP.

4. Композиция по п.3, в которой низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP представляет собой (R)-N-(3-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)-4-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (BHV-3500).

5. Композиция по п.1, дополнительно содержащая, по меньшей мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (“HLB”) выше 10 в количестве 1-30% по массе от общей массы композиции.

6. Композиция по п.5, в которой, по меньшей мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полиоксиэтилен(20)моноолеата, PEG 8 глицеридов каприловых/каприновых кислот, PEG 6 глицеридов каприловых/каприновых кислот, поли(оксиэтилен)(4)лаурилового эфира и их смесей.

7. Композиция по п.1, в которой триглицериды жирных кислот представляют собой среднецепочечные жирные кислоты.

8. Композиция по п.1, в которой липофильное поверхностно-активное вещество включает смесь моно- и диглицеридов

среднецепочечных жирных кислот.

9. Композиция по п.1, в которой композиция не включает воду.

10. Фармацевтическая лекарственная форма с отсроченным высвобождением, содержащая:

фармацевтическую композицию, содержащую:

синтетический или природный ингибитор CGRP со слабой проницаемостью, или его соль или сольват, в количестве 0,01-20% по массе от общей массы композиции;

липофильную фазу, содержащую триглицериды жирных кислот в количестве 50-80% по массе от общей массы композиции; и,

по меньшей мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество, содержащее неполные сложные эфиры полиола и жирных кислот в количестве 10-50% по массе от общей массы композиции, при этом лекарственная форма с отсроченным высвобождением представляет собой лекарственную форму с покрытием, высвобождение лекарственного вещества которой зависит от значения pH.

11. Способ лечения пациента, включающий введение нуждающемуся в таком лечении человеку эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей:

синтетический или природный ингибитор CGRP со слабой проницаемостью, или его соль или сольват, в количестве 0,01-20% по массе от общей массы композиции;

липофильную фазу, содержащую триглицериды жирных кислот в количестве 50-80% по массе от общей массы композиции; и,

по меньшей мере, одно липофильное поверхностно-активное вещество, содержащее неполные сложные эфиры полиола и жирных кислот в количестве 10-50% по массе от общей массы композиции.

12. Способ по п.11, в котором синтетический или природный ингибитор CGRP со слабой проницаемостью представляет собой антитело к CGRP, антитело к рецептору CGRP, антигенсвязывающий фрагмент антитела к CGRP или антитела к рецептору CGRP, белок, ингибирующий инфузию CGRP, био-нейтрализующий CGRP агент, низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP, низкомолекулярный ингибитор CGRP или полипептидный ингибитор CGRP.

13. Способ по п.11, в котором синтетический или природный ингибитор CGRP со слабой проницаемостью представляет собой низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP.

14. Способ по п.13, в котором низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP представляет собой (R)-N-(3-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-

ил)-4-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (BHV-3500).

15. Способ по п.11, в котором фармацевтическая композиция содержит, по меньшей мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество со значением гидрофильно-липофильного баланса (“HLB”) выше 10 в количестве 1-30% по массе от общей массы композиции.

16. Способ по п.15, в котором, по меньшей мере, одно гидрофильное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полиоксиэтилен(20)моноолеата, PEG 8 глицеридов каприловых/каприновых кислот, PEG 6 глицеридов каприловых/каприновых кислот, поли(оксиэтилен)(4)лаурилового эфира и их смесей.

17. Способ по п.11, в котором триглицериды жирных кислот представляют собой среднецепочечные жирные кислоты.

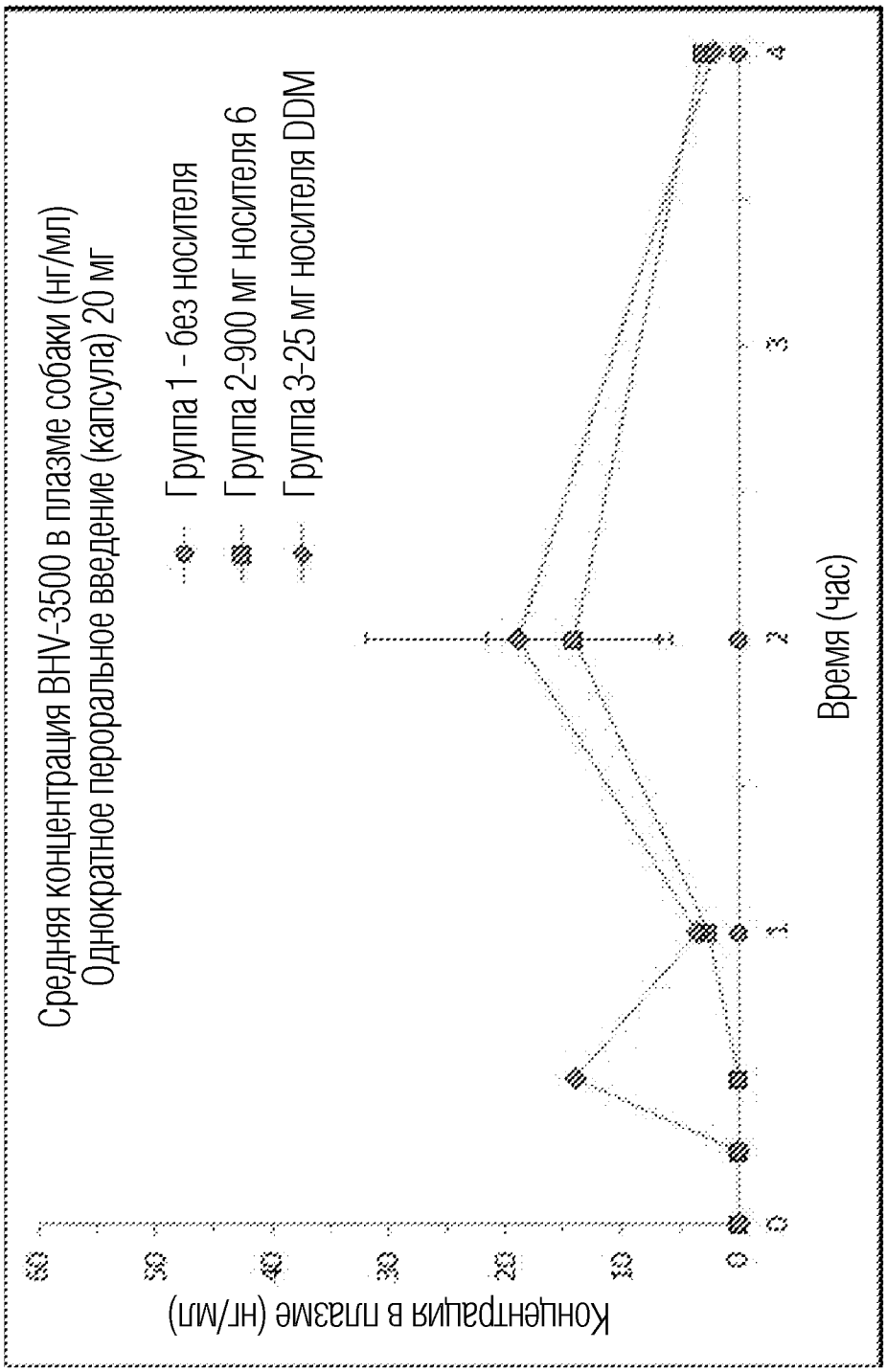
18. Способ по п.11, в котором липофильное поверхностно-активное вещество представляет собой смесь моно- и диглицеридов среднецепочечных жирных кислот.

19. Способ по п.11, в котором композиция не включает воду.

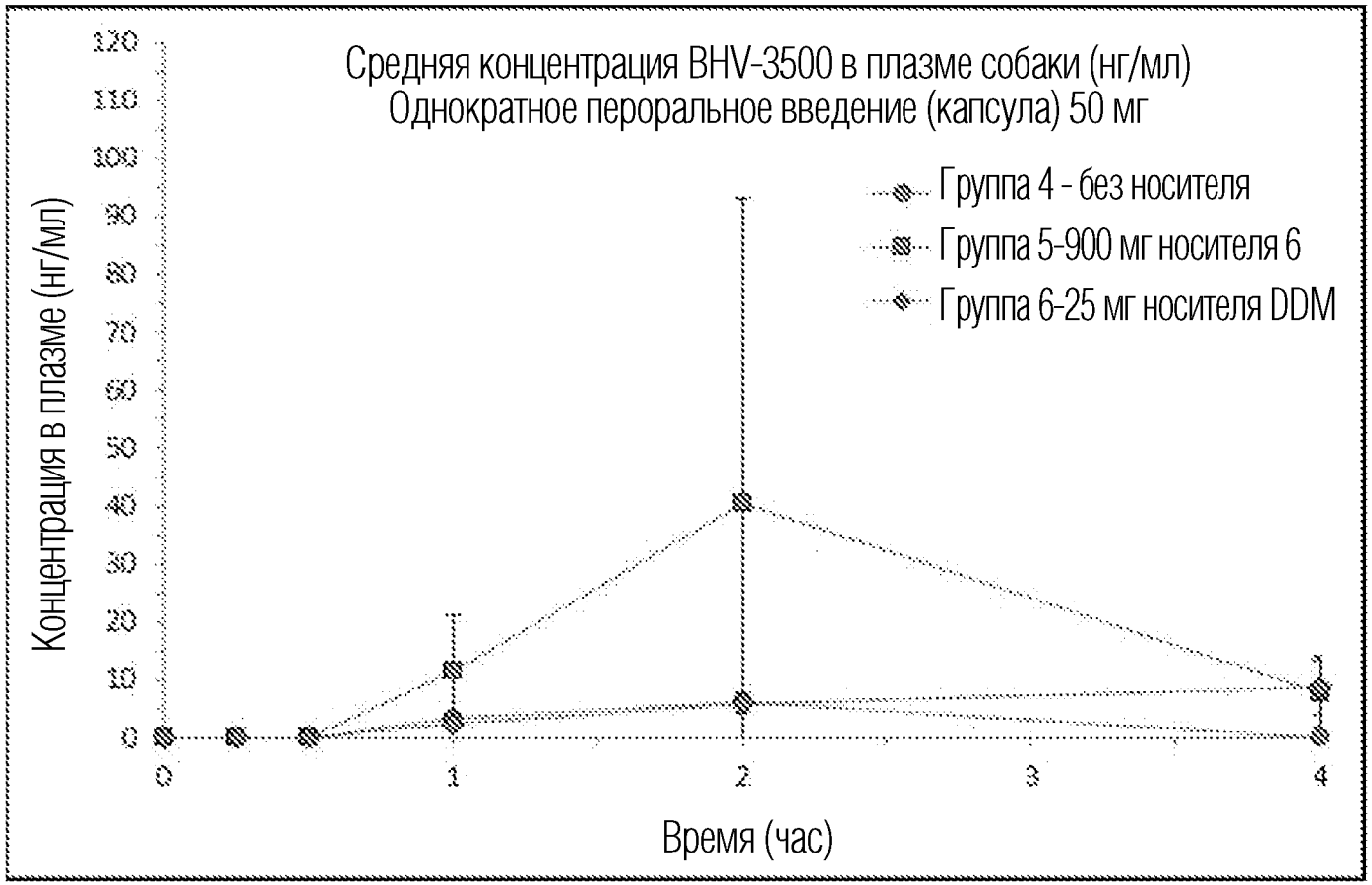
20. Способ по п.11, в котором фармацевтическая композиция представляет собой лекарственную форму с отсроченным высвобождением, содержащую лекарственную форму с покрытием, высвобождение лекарственного вещества которой зависит от значения pH.

По доверенности

ФИГ. 1


Средняя концентрация BHV-3500 в плазме собаки (нг/мл)
Однократное пероральное введение (капсула) 20 мг
Группа 1 - без носителя
Группа 2-900 мг носителя 6
Группа 3-25 мг носителя DDM
Концентрация в плазме (нг/мл)
Время (час)

ФИГ. 2


Средняя концентрация BHV-3500 в плазме собаки (нг/мл)
Однократное пероральное введение (капсула) 50 мг
Группа 4 - без носителя
Группа 5-900 мг носителя 6
Группа 6-25 мг носителя DDM
Концентрация в плазме (нг/мл)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
Время (час)