

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290081 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.19(51) Int. Cl. *A61K 9/127* (2006.01)
A61K 31/285 (2006.01)
A61K 33/36 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.07.06(54) КОМПОЗИЦИЯ МИКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО ИНГИБИТОРА P14KIII α , СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2019/094831

(32) 2019.07.05

(33) CN

(86) PCT/CN2020/100377

(87) WO 2021/004422 2021.01.14

(71) Заявитель:

НУО-БЕТА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ТЕКНОЛОДЖИ (ШАНХАЙ) КО.,
ЛТД. (CN)

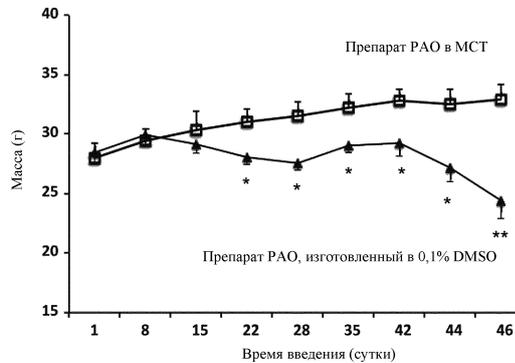
(72) Изобретатель:

Хуан Фудэ, Ван Фэн, Ян Шу, Цзяо
Чанпин, Чжоу Сяоцзюнь (CN)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая микромолекулярный ингибитор P14KIII α (фосфатидилинозитол-4-киназа III α) и фармацевтически приемлемый носитель, где фармацевтически приемлемый носитель содержит липид. Также раскрыт способ получения фармацевтической композиции и способ лечения заболеваний, связанных с P14KIII α , посредством применения фармацевтической композиции.



A1

202290081

202290081

A1

PCT/CN2020/100377

МПК: *A61K 9/127* (2006.01) *A61K 33/36* (2006.01)*A61K 31/285* (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

КОМПОЗИЦИЯ МИКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО ИНГИБИТОРА PI4KIII α , СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в частности к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество микромолекулярного ингибитора PI4KIII α и фармацевтически приемлемый носитель. Дополнительно настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции и ее применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фосфатидилинозитол-4-киназа (PI4KIII α) представляет собой киназу, способную катализировать фосфорилирование кольца фосфатидилинозитола (PI) в положении D4 с получением 4-фосфатидилинозита (PI4P). Затем PIP5-К киназы катализируют превращение PI4P с получением 4,5-фосфатидилинозитиддифосфата (PIP2), и PIP2 представляет собой прямой каталитический субстрат PI3K, может активировать активности множества последующих белков (downstream) и играет ключевую роль в PI3K/Akt. Следовательно PI4KIII α опосредованно действует на сигнальный путь PI3K/Akt путем воздействия на PIP2, и следовательно ингибитор PI4KIII α можно использовать для лечения заболеваний, относящихся к сигнальному пути PI3K/Akt.

В частности, исследования показали, что уровень PI4P, продукта PI4KIII α , значительно повышен в коре головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера (AD), и повышенный уровень тесно связан со степенью когнитивной дисфункции у пациента с AD (Zhu, L., et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2015). В моделях AD на культурах клеток, дрожжах и мышах ингибирование PI4KIII α генетическими методами или соединениями может стимулировать высвобождение β -амилоидного пептида 42 (A β 42) из клеток и облегчать неврологическое повреждение на животных моделях AD, включая расстройства синаптической передачи, а также обучения и памяти (Zhang, X., et al, J. Neurosci, 2017; Zhang et al., 2017; Huang, FD., et al., PCT/CN2016/080907). Следовательно, ингибитор PI4KIII α -киназы может эффективно лечить AD.

Ингибитор PI4KIII α может иметь много терапевтических применений, но такой ингибитор имеет такие недостатки как плохая растворимость в воде и плохая

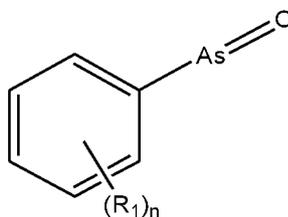
стабильность. Ингибитор РІ4КШ α может быть доставлен в органических растворителях, обычно используемых для такого лекарственного средства, или другими способами, которые стимулируют растворение такого лекарственного средства в воде, но применение таких препаратов для доставки ингибитора РІ4КШ α *in vivo* приводит к плохой биодоступности, невозможности избежать или уменьшить токсичность самого лекарственного средства в организме (например, в пищеварительном тракте), и органические растворители сами по себе также несут риск потенциальной токсичности. Следовательно, в настоящее время существует потребность в фармацевтическом препарате ингибитора РІ4КШ α , который может быть эффективно доставлен и сводит к минимуму токсичность активных веществ.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая микромолекулярный ингибитор РІ4КШ α и фармацевтически приемлемый носитель, где фармацевтически приемлемый носитель включает липид.

В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор РІ4КШ α представляет собой РАО и производное РАО.

В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор РІ4КШ α имеет структуру формулы (I)



формула (I),

где каждый R₁ независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, amino, карбамоила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкила, -As(O), группы -NH-(C₁₋₆алкил), N,N-(C₁₋₆алкил)₂, -NH-C(O)-R₂, -NH-S(O)₂-R₃, -C(O)OR₄ или гетероциклила, где n равен целому числу от 0 до 5, каждый из R₂ и R₃ независимо выбран из H, amino, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкила, группы -NH-(C₁₋₆алкил), N,N-(C₁₋₆алкил)₂, -C(O)OR₄, C₃₋₆циклоалкила, 6-12-членного арила или 3-6-членного гетероциклила, которые возможно замещены галогеном, нитро, циано, гидроксильом, amino, карбамоилом, арилом, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкинилом, C₂₋₆алкенилом, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкилом, 3-6-членным гетероциклилом, C₃₋₆циклоалкилом или Bn-O-, и R₄ представляет собой C₁₋₆алкил; или ее фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях каждый R_1 независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, amino, карбамоила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкила, $-As(O)_n$, группы $-NH-(C_{1-6}алкил)$, $N,N-(C_{1-6}алкил)_2$ или $-C(O)OR_4$, где n равен целому числу от 0 до 2, и R_4 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых воплощениях каждый R_1 независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкила или $-As(O)_n$, где n равен целому числу от 0 до 2. В некоторых воплощениях каждый R_1 независимо выбран из H, галогена, amino или C_{1-6} алкокси, где n равен 1. В некоторых воплощениях R_1 расположен в *орто*-положении или *пара*-положении относительно группы $-As(O)_n$. В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H.

В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор PI4KIII α присутствует в фармацевтической композиции в количестве 0,01-20 мг/г, 0,05-20 мг/г, 0,1-20 мг/г, 0,2-20 мг/г, 0,5-20 мг/г, 0,8-20 мг/г, 1-20 мг/г, 1-18 мг/г, 1-16 мг/г, 1-14 мг/г, 1-12 мг/г, 1-10 мг/г, 2-10 мг/г, 2-8 мг/г, 2-6 мг/г, 3-6 мг/г, 0,2-15 мг/г, 0,2-12 мг/г, 0,2-10 мг/г, 0,2-8 мг/г, 0,2-6 мг/г, 0,2-4 мг/г, 0,2-2 мг/г, 0,2-1 мг/г или 0,2-0,8 мг/г.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый носитель содержит по меньшей мере примерно 50% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 60% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 70% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 80% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 85% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 90% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 95% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 97% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 98% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 99% (масс./масс.) или 100% (масс./масс.) липида.

В некоторых воплощениях липид содержит липид с температурой плавления $-20-80^\circ C$, $-20-10^\circ C$ или $-20-0^\circ C$.

В некоторых воплощениях липид имеет степень ненасыщенности 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1 или 0.

В некоторых воплощениях липид содержит липид, в котором углеродная цепь жирной кислоты имеет длину в диапазоне 4-24, 4-22, 4-20, 6-20, 6-16, 6-14, 6-13, 6-12, 8-13, 8-12 или 8-10 атомов углерода.

В некоторых воплощениях липид содержит липид, имеющий цепь жирной кислоты длиной 8 и 10, и возможно дополнительно содержит липид, в котором углеродная цепь жирной кислоты имеет длину 12-22.

В некоторых воплощениях цепь жирной кислоты липида представляет собой длинноцепочечную жирную кислоту, среднецепочечную жирную кислоту или короткоцепочечную жирную кислоту.

В некоторых воплощениях липид представляет собой растительное масло. В некоторых воплощениях растительное масло представляет собой оливковое масло, чайное масло, рапсовое масло, арахисовое масло, соевое масло, кукурузное масло, сафлоровое масло, масло земляного ореха, подсолнечное масло, масло канола, масло грецкого ореха, миндальное масло, масло авокадо, касторовое масло, кокосовое масло, хлопковое масло, масло рисовых отрубей, кунжутное масло, очищенное пальмовое масло или их смесь.

В некоторых воплощениях липид представляет собой жирную кислоту, сложный эфир жирной кислоты, спирт жирного ряда, липоид, парафин или их смесь.

В некоторых воплощениях липоид представляет собой фосфолипид, сложный эфир сахарозы, стероид, жирорастворимый витамин или их смесь.

В некоторых воплощениях сложный эфир жирной кислоты представляет собой глицерид, этиленгликолевый эфир, пропиленгликолевый эфир или их смесь. В некоторых воплощениях сложный эфир жирной кислоты представляет собой моноэфир, диэфир, триэфир или их смесь. В некоторых воплощениях сложный эфир жирной кислоты содержит глицериды октановой кислоты и/или декановой кислоты. В некоторых воплощениях сложный эфир жирной кислоты по существу состоит из глицеридов октановой кислоты и/или декановой кислоты. В некоторых воплощениях сложный эфир жирной кислоты содержит среднецепочечный триглицерид. В некоторых воплощениях сложный эфир жирной кислоты представляет собой среднецепочечный триглицерид.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый носитель не содержит ненасыщенный липид.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит антиоксидант. В некоторых воплощениях антиоксидант присутствует в количестве 0,001%-5% (масс.), 0,005%-5% (масс.), 0,01%-5% (масс.), 0,05%-5% (масс.), 0,1%-5% (масс.), 0,1%-3% (масс.), 0,1%-2% (масс.), 0,1%-1% (масс.), 0,1%-0,8% (масс.), 0,1%-0,5% (масс.), 0,1%-0,3% (масс.), 0,3%-2% (масс.), 0,5%-2% (масс.), 0,8%-2% (масс.) или 1%-2% (масс.) относительно массы фармацевтической композиции. В некоторых воплощениях антиоксидант представляет собой сульфит,

бисульфит, пиросульфит, дитиокарбамат, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, гидрокумарин, витамин Е, этаноламин, пропилгаллат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), нордигидрогваяретовую кислоту или глутатион.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый носитель не содержит антиоксидант.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит модификатор вязкости, регулятор рН или ароматизатор.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит этанол. В некоторых воплощениях этанол присутствует в количестве 10%-0,1% (об./об.), В некоторых воплощениях этанол присутствует в количестве 8%-0,1% (об./об.), 7%-0,1% (об./об.), 6%-0,1% (об./об.), 5%-0,1% (об./об.), 4%-0,1% (об./об.), 3%-0,1% (об./об.), 2%-0,1% (об./об.), 1,5%-0,1% (об./об.), 1,2%-0,1% (об./об.), 8%-0,3% (об./об.), 8%-0,5% (об./об.), 8%-0,7% (об./об.), 8%-0,9% (об./об.), 8%-1% (об./об.), 6%-0,3% (об./об.), 5%-0,5% (об./об.), 4%-0,8% (об./об.), 3%-0,9% (об./об.) или 2%-1% (об./об.).

В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию применяют для перорального, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция представляет собой таблетки, капсулы, суспензии, растворы, полутвердые препараты, пластыри или микроиглы.

В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор Р14КШα представляет собой фениларсиноксид, фениларсиноксид присутствует в фармацевтической композиции в количестве 0,1-20 мг/г, и фармацевтически приемлемый носитель состоит из среднецепочечного триглицерида, состоит из среднецепочечного триглицерида и длинноцепочечного триглицерида или состоит из среднецепочечного триглицерида и этанола.

В некоторых воплощениях фениларсоновая кислота присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,7%, 0,5%, 0,3% или 0,2%. В некоторых воплощениях фениларсоновая кислота присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,7%, 0,5%, 0,3% или 0,2% после хранения фармацевтической композиции в условиях 25°C/60%ОВ (относительная влажность) в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5

месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 1,5 лет, 2 лет или 3 лет. В некоторых воплощениях фениларсоновая кислота присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,7%, 0,5%, 0,3% или 0,2% после хранения фармацевтической композиции в условиях 2-8°C в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 1,5 лет, 2 лет или 3 лет.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения фармацевтической композиции, предложенной здесь. Способ включает смешивание микромолекулярного ингибитора PI4K3 α и фармацевтически приемлемого носителя для получения смеси.

В некоторых воплощениях способ включает смешивание микромолекулярного ингибитора PI4K3 α и фармацевтически приемлемого носителя путем применения механической силы. В некоторых воплощениях механическая сила представляет собой перемешивание, диспергирование, встряхивание или ультразвуковую обработку.

В некоторых воплощениях способ включает смешивание микромолекулярного ингибитора PI4K3 α и фармацевтически приемлемого носителя после расплавления фармацевтически приемлемого носителя путем нагревания.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает фильтрование смеси.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, связанного с PI4K3 α , у субъекта. Способ включает введение фармацевтической композиции, предложенной здесь, субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых воплощениях заболевание, связанное с PI4K3 α , представляет собой болезнь Альцгеймера.

В некоторых воплощениях субъект представляет собой животное, такое как свинья, собака, обезьяна, кошка, мышь или крыса, или человека.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение фармацевтической композиции, предложенной здесь, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с PI4K3 α , у субъекта.

Еще в одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, предложенная здесь, для применения в лечении заболевания, связанного с PI4K3 α , у субъекта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показаны профили растворения РАО (фениларсиноксид). На этом изображении накопительный % растворения образца через 60 мин. показан как ноль из-за отсутствия данных, что не указывает на то, что в действительности накопительный % растворения равен нулю.

На Фиг. 2 показаны профили высвобождения образцов раствора МСТ (среднецепочечный триглицерид) *in vitro*.

На Фиг. 3 показаны профили высвобождения образцов дисперсии твердого глицерилбегената *in vitro*.

На Фиг. 4 показаны профили высвобождения суспензий МС (метилцеллюлоза) *in vitro*.

На Фиг. 5 показаны профили высвобождения суспензий МС+0,1% Tween 80 *in vitro*.

На Фиг. 6А показаны концентрации РАО в крови после внутривенного введения РАО в концентрации 0,1 мг/кг; на Фиг. 6Б показаны концентрации РАО после перорального введения РАО в концентрации 0,2 мг/кг; и на Фиг. 6В показаны средние концентрации РАО в крови после внутривенного или перорального введения.

На Фиг. 7А показаны концентрации РАО в крови после внутривенного введения РАО в концентрации 0,1 мг/кг; на Фиг. 7Б показаны концентрации РАО в крови после перорального введения РАО в концентрации 0,2 мг/кг; и на Фиг. 7В показаны средние концентрации РАО в крови после внутривенного или перорального введения.

На Фиг. 8А показаны концентрации РАО в крови после внутривенного введения РАО в растворе DMSO в концентрации 0,1 мг/кг; и на Фиг. 8Б показаны концентрации РАО после перорального введения РАО в растворе МСТ в концентрации 0,1 мг/кг.

На Фиг. 9 показаны изменения массы самок мышей через 1,5 месяца после внутрижелудочного введения РАО в растворе 0,1% DMSO или РАО в растворе МСТ 1,5 мг/кг/сутки, где «*» и «**» обозначают значение p менее 0,05 и 0,01, соответственно.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующее описание изобретения предназначено исключительно для иллюстрации различных воплощений изобретения. Конкретные раскрытые воплощения не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения. Специалисту в данной области техники очевидно, что различные эквиваленты, изменения и модификации могут быть сделаны без отступления от основной идеи и сути

изобретения, и понятно, что такие эквивалентные воплощения включены сюда. Все ссылки, процитированные здесь, включая публикации, патенты и заявки на патенты, включены сюда посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая микромолекулярный ингибитор PI4K3A и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель содержит липид.

Микромолекулярный ингибитор PI4K3A

Как его используют здесь, термин «микромолекулярный ингибитор PI4K3A» относится к различным микромолекулярным соединениям, которые могут снижать, уменьшать или устранять транскрипцию или трансляцию гена PI4K3A и/или концентрацию или активность белка PI4K3A. В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор PI4K3A обладает способностью снижать активность PI4K3A по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 80%, 90%, 95% или более.

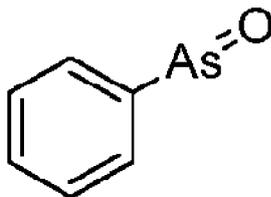
В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор PI4K3A представляет собой микромолекулярное органическое или неорганическое соединение (например, молекулу, полученную из искусственно синтезированной химической библиотеки и библиотеки природных продуктов). В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор PI4K3A имеет молекулярную массу менее 3000, 2500, 2000, 1500, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 250 или 200 Дальтон.

В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор PI4K3A непосредственно связывается с белком PI4K3A. В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор PI4K3A специфически связывается с белком PI4K3A.

Как его используют здесь, термин «специфическое связывание», когда его используют в описании ингибитора PI4K3A, обозначает, что ингибитор PI4K3A предпочтительно распознает белок PI4K3A в сложной смеси, и константа связывания ингибитора с белком PI4K3A по меньшей мере в 2 раза больше чем таковая ингибитора с другими белками, связывающимся неспецифически. В определенных воплощениях равновесная константа диссоциации ингибитора PI4K3A от белка PI4K3A меньше или равна 10^{-5} или 10^{-6} М. В определенных воплощениях равновесная константа диссоциации ингибитора PI4K3A от белка PI4K3A меньше или равна 10^{-6} или 10^{-7} М. В определенных воплощениях равновесная константа диссоциации ингибитора PI4K3A от белка PI4K3A меньше или равна 10^{-7} или 10^{-8} М.

В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор Р14КШ α , предложенный здесь, представляет собой РАО и производное РАО.

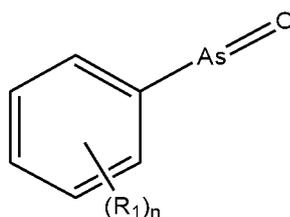
Как его используют здесь, термин «РАО» относится к микромолекулярному соединению с группой оксида мышьяка и бензольным кольцом в качестве базовых структур. Его специфическая химическая структура представляет собой следующую:



В настоящем изобретении РАО и Р101 используют взаимозаменяемо.

Как его используют здесь, термин «производное РАО» относится к классу микромолекулярных соединений, полученных из РАО. Эти микромолекулярные соединения имеют такие же базовые структуры как РАО (то есть, имеют группу оксида мышьяка и бензольное кольцо) и могут ингибировать Р14КШ α . В некоторых воплощениях ингибиторная активность производного РАО в отношении Р14КШ α по меньшей мере на 50%, 80%, 90%, 95%, 100%, 120%, 150%, в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза или в большее количество раз выше, чем ингибиторная активность РАО. В некоторых воплощениях растворимость производного РАО в воде составляет 50%-200%, 80%-180%, 90%-150%, 95%-150%, 100%-150%, 120%-150%, 80%-150%, 80%-130%, 80%-120% или 90%-110% от растворимости РАО в воде. В некоторых воплощениях растворимость производного РАО в фармацевтически приемлемом носителе, предложенном здесь, составляет 50%-200%, 80%-180%, 90%-150%, 95%-150%, 100%-150%, 120%-150%, 80%-150%, 80%-130%, 80%-120% или 90%-110% от растворимости РАО в фармацевтически приемлемом носителе, предложенном здесь.

В некоторых воплощениях микромолекулярный ингибитор Р14КШ α , предложенный здесь, имеет структуру формулы (I)



формула (I),

где каждый R_1 независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, amino, карбамоила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкила, $-As(O)$, группы $-NH-(C_{1-6}алкил)$, $N,N-(C_{1-6} алкил)_2$, $-NH-C(O)-R_2$, $-NH-S(O)_2-R_3$, $-C(O)OR_4$ или гетероциклила, где n равен целому числу от 0 до 5, каждый из R_2 и R_3 независимо выбран из H, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкила, $-NH-(C_{1-6} алкил)$, $N,N-(C_{1-6} алкил)_2$, $-C(O)OR_4$, C_{3-6} циклоалкила, 6-12-членного арила или 3-6-членного гетероциклила, которые возможно замещены галогеном, нитро, циано, гидроксильом, amino, карбамоилом, арилом, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкинилом, C_{2-6} алкенилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкилом, 3-6-членным гетероциклилом, C_{3-6} циклоалкилом или $Bn-O-$, и R_4 представляет собой C_{1-6} алкил; или ее фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых воплощениях n равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых воплощениях n равен 0, 1 или 2. В некоторых воплощениях n равен 0 или 1.

В некоторых воплощениях каждый R_1 независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, amino, карбамоила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкила, $-As(O)$, группы $-NH-(C_{1-6}алкил)$, $N,N-(C_{1-6}алкил)_2$ или $-C(O)OR_4$, где n равен целому числу от 0 до 2, и R_4 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых воплощениях каждый R_1 независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеноалкила или $-As(O)$, где n равен целому числу от 0 до 2.

В некоторых воплощениях каждый R_1 независимо выбран из H, галогена, amino или C_{1-6} алкокси, где n равен 1.

В некоторых воплощениях R_1 расположен в *орто*-положении или *пара*-положении относительно группы $-As(O)$. В некоторых воплощениях R_1 представляет собой H.

Как его используют здесь, термин «замещенный», когда он относится к химической группе, означает, что один или чем один атом водорода химической группы удален и замещен заместителем.

Как его используют здесь, термин «заместитель» имеет общее значение, хорошо известное в данной области техники, и относится к химической группировке, ковалентно присоединенной к «родительской группе» или слитой с ней, где приемлемо.

Как его используют здесь, термин « C_n-C_m » обозначает диапазон чисел атомов углерода, где n и m представляют собой целые числа, и диапазон чисел атомов углерода включает конечные точки (то есть, n и m) и каждое целое число между ними.

Например, C_1 - C_6 представляет собой диапазон от 1 до 6 атомов углерода, включая 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода и 6 атомов углерода.

Как его используют здесь, термин «алкил», используемый как часть других терминов или используемый отдельно, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Термин « C_n - C_m алкил» относится к алкилу, имеющему от n до m атомов углерода. В определенных воплощениях алкильная группа включает 1-12, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 или 1-2 атома углерода. Пример алкильной группы включает химическую группу, такую как метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, 2-метил-1-бутил, n -пентил, 3-пентил, n -гексил, 1,2,2-триметилпропил и тому подобное, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «алкенил», если его используют как часть других терминов или используют отдельно, относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и имеет по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. В определенных воплощениях алкенильная группа включает 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3 атома углерода. В определенных воплощениях алкенильная группа также может иметь 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 или 1 двойную связь углерод-углерод. Пример алкенильной группы включает химическую группу, такую как винил, n -пропенил, изопропенил, n -бутенил, втор-бутенил и тому подобное, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «алкинил», используемый как часть других терминов или используемый отдельно, относится к ненасыщенной алкинильной группе, которая может быть линейной или разветвленной и имеет по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. В определенных воплощениях алкинильная группа включает 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3 атома углерода. В определенных воплощениях алкинильная группа также может иметь 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 или 1 тройную связь углерод-углерод. Пример алкинильной группы включает химическую группу, такую как этинил, пропинил, бутинил и тому подобное, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «циклоалкил» относится к циклическому алкилу, состоящему по меньшей мере из 3 атомов. Термин « n - m -членный циклоалкил» относится к циклоалкилу, имеющему от n до m образующих кольцо атомов.

Дополнительно кольцо может иметь одну или более чем одну двойную связь, но не полностью конъюгированную систему. В определенных воплощениях циклоалкил имеет 3-8, 3-6 или 4-6 образующих кольцо атомов углерода. Пример циклоалкила включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и тому подобное, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «гетероциклил» относится к циклическому углеводороду, у которого по меньшей мере один атом в кольцевой системе представляет собой гетероатом, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Термин « n - m -членный гетероциклил» относится к гетероциклилу, имеющему от n до m образующих кольцо атомов. Как его используют здесь, термин «гетероциклил» включает гетероарил и гетероциклоалкил. Дополнительно кольцо также может иметь одну или более чем одну двойную связь. В определенных воплощениях гетероциклил представляет собой насыщенный гетероциклоалкил. Пример гетероатома включает кислород, серу, азот, фосфор и тому подобное, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «гетероциклоалкил» относится к циклоалкилу, у которого по меньшей мере один атом в кольцевой системе представляет собой гетероатом, и остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода. Термин « n - m -членный гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкилу, имеющему от n до m образующих кольцо атомов. Дополнительно кольцо может также иметь одну или более чем одну двойную связь, но не полностью конъюгированную систему. В определенных воплощениях гетероциклоалкил представляет собой насыщенный гетероциклоалкил. Пример гетероатома включает кислород, серу, азот, фосфор и так далее, но не ограничиваясь ими. В определенных воплощениях гетероциклоалкил имеет 3-8, 3-6 или 4-6 образующих кольцо атомов углерода. Пример гетероциклоалкила включает азетидин, азиридин, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолин, гомопиперазин и так далее, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «арил» или «ароматическая группа», используемый как часть других терминов или используемый отдельно, относится к группе с одним углеводородным кольцом или несколькими углеводородными кольцами, имеющей чередующиеся двойные связи и одинарные связи между образующими кольцо атомами углерода. Термин « C_n - C_m арил» относится к арилу, имеющему от n до m образующих кольцо атомов углерода. В определенных воплощениях система

арильного кольца имеет 6-12, 6-10 или 6-8 атомов углерода в одном или более чем одном кольце. В определенных воплощениях система арильного кольца имеет 2 или более чем два кольца, слитых вместе. Пример арильной группы включает химическую группу, такую как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, инденил и так далее, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «гетероарил» относится к арильной группе, у которой по меньшей мере один атом кольца в ароматическом кольце представляет собой гетероатом, и остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода. Термин « n - m -членный гетероарил» относится к гетероарилу, имеющему от n до m образующих кольцо атомов. Пример гетероатома включает кислород, серу, азот, фосфор и так далее, но не ограничиваясь этим. В определенных воплощениях гетероарил может иметь 5-10, 5-8 или 5-6 образующих кольцо атомов. В определенных воплощениях гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. Пример гетероарила включает фурил, тиенил, пиридил, хинолинил, пирролил, N -низший алкилпирролил, пиридил- N -оксид, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, индолил и им подобное, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «алкокси», используемый как часть других терминов или используемый отдельно, относится к группе формулы «-О-алкил». Термин « C_n - C_m алкокси» обозначает, что алкильная группировка алкокси имеет от n до m атомов углерода. В определенных воплощениях алкильная группировка имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атома углерода. Пример алкокси группы включает химическую группу, такую как метокси, этокси, пропокси (например, n -пропокси и изопропокси), t -бутокси и тому подобное, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «галогеноалкил», используемый как часть других терминов или используемый отдельно, относится к группе формулы «-алкил- X », где X представляет собой галоген, атом, выбранный из фтора, хлора, брома и йода. Термин « C_n - C_m галогеноалкил» обозначает, что алкильная группировка галогеноалкила имеет от n до m атомов углерода. В определенных воплощениях алкильная группировка имеет 1-6, 1-4 или 1-3 атома углерода. Пример галогеноалкильной группы включает химическую группу, такую как галогенометил, галогеноэтил, галогенопропил (например, n -галогенопропил и изогалогенопропил), t -галогенобутил и так далее, но не ограничиваясь ими.

Как его используют здесь, термин «n-членный» обычно используют в отношении кольцевой системы для описания числа образующих кольцо атомов в кольцевой системе, где n равен целому числу. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца, и 1,2,3,4-тетрагидронафтален представляет собой пример 10-членного арила.

Как его используют здесь, термин «галоген» относится к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и йода.

Как его используют здесь, термин «циано» относится к группе формулы «-CN».

Как его используют здесь, термин «гидроксил» относится к группе формулы «-OH».

Как его используют здесь, термин «нитро» относится к группе формулы «-NO₂».

Как его используют здесь, термин «амино» относится к группе формулы «-NH₂».

Как его используют здесь, термин «карбамоил» относится к группе формулы «-HNCONH₂».

Как его используют здесь, термин «соединение» предназначен включать все стереоизомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), геометрические изомеры, таутомеры и изотопы показанной структуры.

Соединение, предложенное здесь, может быть асимметричным (например, имеющим один или более чем один стереоцентр). Если не указано иное, предполагают, что все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, включены. Предложенное здесь соединение, включающее асимметрично замещенные атомы углерода, может быть выделено в оптически активированной или рацемической форме. Способы получения оптически активной формы из исходных веществ, которые не являются оптически активными, хорошо известны в данной области техники, например разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Различные геометрические изомеры, такие как олефины, двойные связи углерод-углерод и тому подобное также могут присутствовать в предложенном здесь соединении, и все эти стабильные изомеры рассмотрены в настоящем изобретении. В настоящем изобретении описаны цис- и транс- геометрические изомеры соединения, которое может быть выделено в форме смеси изомеров или в форме отдельных изомеров.

В определенных воплощениях предложенное здесь соединение имеет (*R*)-конфигурацию. В определенных воплощениях предложенное здесь соединение имеет (*S*)-конфигурацию.

Рацемическую смесь соединения можно разделить любым из множества способов, хорошо известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную кристаллизацию с использованием хиральной расщепляющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящие расщепляющие реагенты для метода фракционной рекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты (например, *D* и *L* формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты) или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот. Другие разделяющие реагенты, подходящие для способа фракционной кристаллизации, включают стехиометрически чистые формы *N*-метилбензиламина, 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, *N*-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и так далее.

Также рацемическую смесь можно разделить путем элюции на колонке, снабженной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Состав подходящего растворителя для элюции может определить специалист в данной области техники.

Предложенное здесь соединение также включает таутомерные формы. Появление таутомерных форм вызвано взаимопревращением между одинарной связью и соседней двойной связью, сопровождаемым миграцией протонов. Таутомерные формы включают таутомеры протонов в изомерном протонированном состоянии с одинаковой химической формулой и общим зарядом. Примеры протонных таутомеров включают кето-енольную пару, амидо-имидную кислотную пару, лактам-лактимовую пару, енамин-иминную пару и кольцевую форму, в которой протоны могут занимать два или более чем два положения в гетероциклической системе, такой как 1*H*- и 3*H*-имидазол, 1*H*-, 2*H*- и 4*H*-1,2,4-триазол, 1*H*- и 2*H*-изоиндол и 1*H*- и 2*H*-пиразол. Таутомерные формы могут быть сбалансированными или пространственно замкнутыми в одной форме путем подходящего замещения.

Предложенное здесь соединение также может включать все изотопы атомов, существующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают

такие атомы с одинаковым атомным номером, но разными массовыми числами. Например, изотопы водорода включают протий, дейтерий и тритий.

В определенных воплощениях микромолекулярное соединение, предложенное здесь, может быть получено путем органического синтеза. Предложенное здесь соединение, включая его соли, сложные эфиры, гидраты или сольваты, может быть получено с помощью хорошо известной технологии органического синтеза и может быть синтезировано в соответствии с многими возможными путями синтеза.

Реакцию для получения предложенного здесь соединения можно проводить в подходящем растворителе, и специалист в области органического синтеза может легко выбрать растворитель. Подходящий растворитель по существу не может взаимодействовать с исходными веществами (реактивами), промежуточными соединениями или продуктами при температуре реакции (например, температура может находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя). Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В соответствии с определенными этапами реакции специалист в данной области техники может выбрать подходящие растворители для определенных этапов реакции.

Получение предложенного здесь соединения может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Специалист в данной области техники может легко определить, необходимы ли защита и снятие защиты, и выбрать подходящие защитные группы. Химию защитных групп можно найти, например, в публикации T. W. Greene и P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), содержание которой включено сюда посредством ссылки во всей своей полноте.

Реакцию можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, хорошо известным в данной области техники. Например, образование продуктов можно контролировать с помощью спектроскопии, например спектроскопии ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасной спектроскопии, спектрофотометрии (например, УФ-видимый), масс-спектрометрии; или путем использования хроматографии, например высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LCMS) или тонкослойной хроматографии (TLC). Специалист в данной области техники может очищать соединение многими методами, включая высокоэффективную жидкостную

хроматографию (HPLC) (смотрите, например, "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6(6), 874-883, содержание которой включено сюда посредством ссылки во всей своей полноте) и нормально-фазовую колоночную хроматографию на силикагеле.

В определенных воплощениях предложенное здесь микромолекулярное соединение может быть доступно в продаже.

В некоторых воплощениях предложенный здесь микромолекулярный ингибитор РІАКШ α присутствует в фармацевтической композиции в количестве 0,01-20 мг/г; 0,05-20 мг/г; 0,1-20 мг/г; 0,2-20 мг/г; 0,5-20 мг/г; 0,8-20 мг/г; 1-20 мг/г; 1-18 мг/г; 1-16 мг/г; 1-14 мг/г; 1-12 мг/г; 1-10 мг/г; 2-10 мг/г; 2-8 мг/г; 2-6 мг/г; 2-5 мг/г; 2-4 мг/г; 2-3 мг/г; 3-6 мг/г; 0,2-15 мг/г; 0,2-12 мг/г; 0,2-10 мг/г; 0,2-8 мг/г; 0,2-6 мг/г; 0,2-4 мг/г; 0,2-2 мг/г; 0,2-1 мг/г или 0,2-0,8 мг/г.

Фармацевтически приемлемый носитель

Как его используют здесь, термин «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые подходят для применения в контакте с тканями человека и животных в рамках приемлемых медицинских представлений без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и имеет приемлемое соотношение польза/риск. В определенных воплощениях фармацевтически приемлемые соединения, вещества, композиции и/или лекарственные формы относятся к таковым, используемым для животных (более конкретно для человека), одобренным регулирующими организациями (например, U.S. Food and Drug Administration, State Food and Drug Administration или European Medicines Agency) или перечисленным в общепринятой фармакопее (например, Фармакопее США, Фармакопее Китайской Народной Республики или Европейской Фармакопее).

Фармацевтически приемлемые носители, которые можно использовать в предложенной здесь фармацевтической композиции, включают, например, фармацевтически приемлемые жидкие, гелевые или твердые носители, водные среды (например, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, изотонический раствор глюкозы для инъекций, стерильную воду для инъекций или глюкозный или лактатный раствор Рингера для инъекций), неводные среды (например, полученное из растений нелетучее масло, хлопковое масло, кукурузное масло,

кунжутное масло, арахисовое масло или среднецепочечный/средне-длинноцепочечный глицерид, такой как среднецепочечный триглицерид), антимикробные вещества, изотонические вещества (например, хлорид натрия или глюкоза), буферы (например, фосфатные или цитратные буферы), антиоксиданты (например, бисульфат натрия), анестетики (например, гидрохлорид прокаина), суспендирующие агенты/диспергирующие агенты (например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза или поливинилпирролидон), хелатообразующие агенты (например, EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) или EGTA (этиленгликоль-бис(2-аминоэтиловый эфир)тетрауксусная кислота)), эмульгаторы (например, Полисорбат 80 (Tween-80)), разбавители, адъюванты или дополнительные нетоксичные соединения, другие компоненты, хорошо известные в данной области техники, или различные комбинации вышеперечисленного, но не ограничиваясь этим. Подходящие компоненты могут включать, например, наполнители, связывающие вещества, дезинтегрирующие вещества, буферы, консерванты, смазывающие вещества, ароматизаторы, загустители, красители или эмульгаторы.

В некоторых воплощениях предложенный здесь фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает антиоксидант, такой как сульфит, бисульфит, пиросульфит, дитиокарбамат, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, гидрокумарин, витамин Е, этаноламин, пропилгаллат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), нордигидрогваяретовую кислоту или глутатион. В некоторых воплощениях предложенный здесь антиоксидант присутствует в количестве 0,001%-5% (масс.), 0,005%-5% (масс.), 0,01%-5% (масс.), 0,05%-5% (масс.), 0,1%-5% (масс.), 0,1%-3% (масс.), 0,1%-2% (масс.), 0,1%-1% (масс.), 0,1%-0,8% (масс.), 0,1%-0,5% (масс.), 0,1%-0,3% (масс.), 0,3%-2% (масс.), 0,5%-2% (масс.), 0,8%-2% (масс.) или 1%-2% (масс.) относительно массы фармацевтической композиции.

В некоторых воплощениях предложенный здесь фармацевтически приемлемый носитель не содержит антиоксиданты.

В некоторых воплощениях предложенный здесь фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит модификатор вязкости, регулятор рН или ароматизатор.

Для введения предложенной здесь фармацевтической композиции можно использовать пути введения, хорошо известные в данной области техники, например введение инъекцией (например, подкожной инъекцией, интраперитонеальной

инъекцией, внутривенной инъекцией (включая внутривенное капельное введение или внутривенную инфузию), внутримышечной инъекцией или интрадермальной инъекцией) или не инъекционное введение (например, пероральное введение, назальное введение, подъязычное введение, ректальное введение или наружное введение). В некоторых воплощениях предложенную здесь фармацевтическую композицию используют для перорального, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения.

В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция может быть получена в лекарственных формах для перорального введения (включая капсулы, таблетки, пилюли, водные суспензии или растворы, но не ограничиваясь ими), в лекарственных формах для инъекционного введения (включая растворы, эмульсии, липосомы, порошковые инъекции, но не ограничиваясь ими), суппозиториях для ректального введения и лекарственных формах для местного введения (включая мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри, но не ограничиваясь ими) и так далее.

В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой таблетки, капсулы, суспензии, растворы, полутвердые препараты, пластыри или микроиглы.

В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой жидкость для перорального введения. Как его используют здесь, термин «жидкость для перорального введения» представляет собой жидкую лекарственную форму для перорального введения, которая содержит (но не ограничиваясь этим) фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Дополнительно к активным соединениям жидкая лекарственная форма может включать широко применяемые инертные разбавители (например, воду или другие растворители), солюбилизующие вещества, эмульгаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусо-ароматические вещества и ароматизаторы. В некоторых воплощениях жидкость для перорального введения находится в форме раствора. В некоторых воплощениях жидкость для перорального введения может быть разбавлена разбавителем перед введением пациенту. В некоторых воплощениях разбавитель представляет собой растительное масло или водный раствор, имеющий определенный корректирующий эффект, такой как содовая вода, фруктовый сок и так далее.

В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой раствор для инъекций.

Как его используют здесь, термин «раствор для инъекций» относится к препарату для инъекции, в котором лекарственные средства приготовлены в форме растворов (водных или неводных), суспензий или эмульсий и помещены в ампулы или мультидозовые контейнеры. Раствор для инъекций, такой как стерильная инъецируемая водная или масляная суспензия, может быть приготовлен в соответствии с известными методиками с использованием подходящих диспергирующих агентов или увлажняющих агентов, суспендирующих агентов и эмульгаторов. В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой масляный раствор для инъекций. В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой раствор для инъекций, содержащий предложенный здесь липид. В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой раствор для инъекций, содержащий моно-/ди-глицериды октановой/декановой кислоты или среднецепочечные триглицериды. В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция приготовлена в виде предварительно наполненной лекарственной формы.

В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой пластыри.

Как его используют здесь, термин «пластырь» относится к слоистому препарату, изготовленному из активных фармацевтических ингредиентов и подходящих материалов и способному обеспечивать системные или местные эффекты, когда он приклеен к коже. Пластырь состоит из наружного слоя, матрикса, содержащего лекарственное средство, чувствительного к давлению клеящего слоя и слоя, защищающего от прилипания, удаляемого перед использованием. Пластырь можно использовать на интактных поверхностях кожи и также можно использовать на пораженных заболеванием или неполных поверхностях кожи. Пластырь, который используют на интактных поверхностях кожи, и который может обеспечивать диффузию лекарственных средств через кожу в систему циркуляции крови, известен как трансдермальный пластырь. Время действия такого трансдермального пластыря определяется содержанием в нем лекарственного средства и скоростью его высвобождения. Пластырь можно отнести к адгезивно-дисперсионному типу, типу резервуара и периферическому адгезивному типу. В некоторых воплощениях

предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой пластырь, содержащий предложенный здесь липид. В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой пластырь, содержащий моно-/ди-глицериды октановой/декановой кислоты или среднецепочечные триглицериды.

В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой микроиглы.

Как его используют здесь, термин «микроигла» относится к препарату, имеющему ряд микроигл, которые могут прокалывать роговой слой для облегчения трансдермальной доставки терапевтических агентов. В некоторых воплощениях «микроигла» имеет ряд микроигл длиной от 300 до 1000 мкм. Используемая здесь микроигла может быть изготовлена из материала, включая смолу или другие полимерные материалы, керамику или металлы. Дополнительно материал микроиглы предпочтительно представляет собой материал, включающий термопластическую смолу, и более предпочтительно материал, включающий биоразлагаемую термопластическую смолу. В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой микроиглу, включающую предложенный здесь липид. В некоторых воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция представляет собой микроиглу, включающую моно-/ди-глицериды октановой/декановой кислоты или среднецепочечные триглицериды. В некоторых воплощениях предложенную здесь фармацевтическую композицию и микроиглу получают отдельно, но используют в комбинации. В некоторых воплощениях предложенную здесь фармацевтическую композицию используют до или после микроиглы, например, сначала микроиглу прикладывают к коже пациента, и затем предложенную здесь фармацевтическую композицию наносят на это же место; альтернативно, предложенную здесь фармацевтическую композицию сначала наносят на кожу пациента, и затем на этом же месте применяют микроиглу.

Липид

В некоторых воплощениях предложенный здесь фармацевтически приемлемый носитель содержит липид.

Как его используют здесь, термин «липид» относится к сложному эфиру и его производным, полученным путем взаимодействия жирной кислоты и спирта. Это тип соединений, обычно нерастворимых в воде, но растворимых в жирорастворимых растворителях. Он может быть синтетическим, полусинтетическим или природным,

включая жир, фосфолипид, гликолипид, холестерин, сложный эфир холестерина и так далее.

В некоторых воплощениях предложенный здесь фармацевтически приемлемый носитель содержит по меньшей мере примерно 50% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 60% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 70% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 80% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 85% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 90% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 95% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 97% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 98% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 99% (масс./масс.) или 100% (масс./масс.) липида.

В некоторых воплощениях предложенный здесь липид включает липид с температурой плавления $-20-80^{\circ}\text{C}$, $-20-10^{\circ}\text{C}$ или $-20-0^{\circ}\text{C}$. В некоторых воплощениях предложенный здесь липид включает липид, представляющий собой жидкость при комнатной температуре. В некоторых воплощениях предложенный здесь липид состоит из липида с температурой плавления $-20-0^{\circ}\text{C}$.

Как его используют здесь, термин «температура плавления» относится к температуре, при которой твердое состояние и жидкое состояние вещества находятся в равновесии при определенном давлении, то есть, при этом давлении и этой температуре плавления химический потенциал вещества в твердом состоянии равен таковому в жидком состоянии. Когда вещество является чистым, обычно оно имеет фиксированную температуру плавления, то есть, при определенном давлении разница температур от начала плавления до полного расплавления (диапазон, известный как диапазон температур плавления) не превышает $0,5-1^{\circ}\text{C}$. Температуру плавления можно измерять традиционными для данной области техники способами, включая капиллярное определение, микроскопическое определение на горячей пластине (microscope hot plate measurement), автоматическое измерение точки плавления и так далее, но не ограничиваясь этим. В некоторых воплощениях предложенную здесь температуру плавления измеряют при нормальном давлении.

В некоторых воплощениях предложенный здесь липид имеет степень ненасыщенности 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1 или 0. В некоторых воплощениях предложенный здесь липид имеет степень ненасыщенности 0 или 1. В некоторых воплощениях предложенный здесь липид имеет степень ненасыщенности 0.

Как его используют здесь, термин «степень ненасыщенности», также известный как «индекс дефицита водорода» или «индекс кольцо-плюс-двойная связь» (ring-plus-double-bond index), представляет собой количественный показатель степени ненасыщенности органической молекулы, то есть на каждые 2 атома водорода, отсутствующие в органической молекуле по сравнению с ациклическим алканом с таким же количеством атомов углерода, степень ненасыщенности органического вещества увеличивается на 1. Обычно степень насыщенности обозначают греческой буквой Ω . Степень ненасыщенности может помочь определить сколько в соединении колец (1 степень ненасыщенности), двойных связей (1 степень ненасыщенности) и тройных связей (2 степени ненасыщенности). В некоторых воплощениях предложенная здесь степень ненасыщенности исключает степень ненасыщенности, возникающую из-за образования колец.

В соответствии со степенью насыщенности липиды можно разделить на два класса, а именно насыщенные липиды и ненасыщенные липиды. В соответствии со степенью ненасыщенности ненасыщенный липид дополнительно разделяют на мононенасыщенный липид и полиненасыщенный липид. Мононенасыщенный липид имеет только одну двойную связь в структуре молекулы; и полиненасыщенная жирная кислота имеет две или более чем две двойные связи в структуре молекулы.

В некоторых воплощениях предложенный здесь фармацевтически приемлемый носитель не содержит ненасыщенные липиды.

В некоторых воплощениях предложенный здесь липид включает липид, имеющий углеродную цепь жирной кислоты длиной в интервале 4-24, 4-22, 4-20, 6-20, 6-16, 6-14, 6-13, 6-12, 8-13, 8-12 или 8-10 атомов углерода. В некоторых воплощениях предложенный здесь липид содержит липид с цепью жирной кислоты длиной 8 и 10, и возможно дополнительно содержит липид, имеющий углеродную цепь жирной кислоты длиной 12-22.

Как его используют здесь, термин «длина углеродной цепи жирной кислоты» относится к числу атомов углерода в углеродной цепи жирной кислоты липида.

В некоторых воплощениях цепь жирной кислоты липида представляет собой длинноцепочечную жирную кислоту, среднецепочечную жирную кислоту или короткоцепочечную жирную кислоту. В некоторых воплощениях предложенный здесь фармацевтически приемлемый носитель состоит из среднецепочечного триглицерида

или состоит из смеси среднецепочечного триглицерида и длинноцепочечного триглицерида.

Как его используют здесь, термин «длинноцепочечная жирная кислота», также известный как высшая жирная кислота, относится к жирной кислоте более чем с 12 атомами углерода в углеродной цепи. Длинноцепочечные жирные кислоты присутствуют в основном в природных жирах и представляют собой основной компонент жира. Существует много типов длинноцепочечных жирных кислот в природном жире. Широко представлены пальмитиновая кислота (гексадекановая кислота), стеариновая кислота (октадекановая кислота) и олеиновая кислота (9-октадеценевая кислота).

Как его используют здесь, термин «среднецепочечная жирная кислота» относится к жирной кислоте с 6-12 атомами углерода в углеродной цепи, и основные компоненты представляют собой октановую кислоту (C8) и декановую кислоту (C10).

Как его используют здесь, термин «короткоцепочечная жирная кислота», также известный как «летучая жирная кислота», относится к органической жирной кислоте с 2-6 атомами углерода в углеродной цепи, включая главным образом уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изобутиловую кислоту, масляную кислоту, изовалериановую кислоту и валериановую кислоту.

В некоторых воплощениях предложенный здесь липид представляет собой растительное масло.

Как его используют здесь, термин «растительное масло» представляет собой соединение, полученное путем этерификации ненасыщенных жирных кислот и глицерина. Растительное масло может представлять собой масло, полученное из плодов, семян и завязи растений, такое как арахисовое масло, соевое масло, льняное масло, касторовое масло, рапсовое масло и так далее. Основным компонентом растительного масла является сложный эфир, полученный из линейной высшей жирной кислоты и глицерина. Кроме того, растительное масло может дополнительно содержать витамины E, K, минералы, такие как кальций, железо, фосфор, калий, жирные кислоты и так далее.

В некоторых воплощениях предложенное здесь растительное масло представляет собой оливковое масло, чайное масло, рапсовое масло, арахисовое масло, соевое масло, кукурузное масло, сафлоровое масло, масло земляного ореха, подсолнечное масло, масло канола, масло грецкого ореха, миндальное масло, масло

авокадо, касторовое масло, кокосовое масло, хлопковое масло, масло рисовых отрубей, кунжутное масло, очищенное пальмовое масло или их смесь.

В некоторых воплощениях предложенный здесь липид представляет собой жирную кислоту, сложный эфир жирной кислоты, спирт жирного ряда, липоид, парафин или их смесь.

В некоторых воплощениях предложенный здесь липид представляет собой сложный эфир жирной кислоты. В некоторых воплощениях предложенный здесь сложный эфир жирной кислоты представляет собой глицерид, этиленгликолевый эфир, пропиленгликолевый эфир или их смесь. В некоторых воплощениях предложенный здесь сложный эфир жирной кислоты представляет собой моноэфир, диэфир, триэфир или их смесь. В некоторых воплощениях предложенный здесь сложный эфир жирной кислоты представляет собой глицериды октановой кислоты и/или декановой кислоты. В некоторых воплощениях предложенный здесь липид представляет собой моно-/диглицериды октановой/декановой кислоты или среднецепочечные триглицериды.

Как его используют здесь, термин «среднецепочечный триглицерид (МСТ)» относится к триглицеридам жирных кислот длиной 6-12 атомов углерода (включая одно или более чем одно из гексановой кислоты, октановой кислоты, декановой кислоты и лауриновой кислоты). Среднецепочечный триглицерид имеет низкую температуру замерзания, представляет собой жидкость при комнатной температуре и имеет низкую вязкость. В некоторых воплощениях предложенный здесь среднецепочечный триглицерид экстрагируют из сухих твердых частей эндосперма кокосовых орехов (например, *Cocos nucifera* L.) или масличных пальм (например, *Elaeis guineensis* Jacq). Типичный среднецепочечный триглицерид относится к насыщенному триглицериду октановой кислоты или насыщенному триглицериду декановой кислоты или смешанному насыщенному триглицериду октановой кислоты-декановой кислоты. В некоторых воплощениях предложенный здесь среднецепочечный триглицерид соответствует стандартам для среднецепочечного триглицерида в широко принятой фармакопее (например, Фармакопее США, Фармакопее Китайской Народной Республики или Европейской Фармакопее). В некоторых воплощениях предложенный здесь среднецепочечный триглицерид представляет собой среднецепочечный триглицерид MIGLYOL®812N.

Способ получения фармацевтической композиции

Предложенную здесь фармацевтическую композицию можно получить традиционными для данной области техники способами.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения фармацевтической композиции, предложенной здесь. Этот способ включает смешивание микромолекулярного ингибитора Р14КШа и фармацевтически приемлемого носителя для получения смеси.

В некоторых воплощениях способ включает смешивание микромолекулярного ингибитора Р14КШа и фармацевтически приемлемого носителя с использованием механической силы. В некоторых воплощениях механическая сила представляет собой перемешивание, диспергирование, встряхивание или ультразвуковую обработку. В некоторых воплощениях время действия механической силы составляет 5 часов, 4 часа, 3 часа, 2 часа, 1 час, 50 минут, 40 минут, 30 минут, 20 минут или 10 минут, или диапазон между любыми двумя временными точками, упомянутыми выше. В некоторых воплощениях нагревание выполняют одновременно в процессе перемешивания. В некоторых воплощениях температура нагревания составляет 30-80°C, 35-80°C, 40-80°C, 40-70°C, 40-60°C, 45-55°C или 55°C.

В других воплощениях способ включает смешивание микромолекулярного ингибитора Р14КШа и фармацевтически приемлемого носителя после плавления фармацевтически приемлемого носителя путем нагревания.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает фильтрацию смеси. В некоторых воплощениях не растворившийся микромолекулярный ингибитор Р14КШа удаляют путем фильтрации. В некоторых воплощениях фильтрующее устройство, используемое для фильтрации, по существу не адсорбирует микромолекулярный ингибитор Р14КШа, например, он адсорбирует менее чем 1%, 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15% или 20% микромолекулярного ингибитора Р14КШа из смеси.

Способ лечения заболевания и медицинское применение

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с Р14КШа, у субъекта. Этот способ включает введение предложенной здесь фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

В определенных воплощениях предложенная здесь фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество микромолекулярного ингибитора Р14КШа.

Как его используют здесь, термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству лекарственных средств, которое может облегчать или устранять заболевание или симптом у субъекта или может профилактически ингибировать или предупреждать появление заболевания или симптома. Терапевтически эффективное количество может представлять собой количество лекарственных средств, которое может облегчать одно(один) или более чем одно(один) заболевание или симптом у субъекта до определенной степени; количество лекарственных средств, которое может частично или полностью восстанавливать один или более чем один физиологический или биохимический параметр, относящийся к причинам заболеваний или симптомов, до нормы; и/или количество лекарственных средств, которое может уменьшать возможность появления заболеваний или симптомов.

Терапевтически эффективная доза предложенного здесь микромолекулярного ингибитора Р14КШα зависит от многих факторов, хорошо известных в данной области техники, таких как масса, возраст, история перенесенных заболеваний, получаемое в настоящее время лечение, состояние здоровья субъекта и интенсивность, аллергия, гиперчувствительность и побочные эффекты лекарственного взаимодействия, а также пути введения и степень развития заболевания. Специалисты в данной области техники (например, врачи или ветеринары) могут уменьшать или увеличивать дозу в соответствии с этими или другими условиями или требованиями, соответственно.

Как его используют здесь, термин «субъект» может включать человека и животное, не являющееся человеком. Животное, не являющееся человеком, включает всех позвоночных, таких как млекопитающие и не млекопитающие. Также «субъект» может представлять собой домашнее животное фермы (например, корову, свинью, овцу, курицу, кролика или лошадь), или грызуна (например, крысу или мышь), или примата (например, гориллу или обезьяну) или домашнее животное (например, собаку или кошку). «Субъект» может представлять собой субъект мужского или женского пола, или он может быть различного возраста. «Субъект» - человек может быть европеоидом, африканцем, азиатом, семитом или принадлежать другим народам, или быть смешанной расы. «Объект»-человек может быть пожилым, взрослым, подростком, ребенком или младенцем.

В некоторых воплощениях предложенный здесь субъект представляет собой животное, такое как свинья, собака, обезьяна, кошка, мышь или крыса, или человека.

Как его используют здесь, термин «заболевание, связанное с РІ4КШ α » относится к заболеваниям, связанным с аномальными клеточными реакциями, опосредованными протеинкиназой РІ4КШ α . В некоторых воплощениях предложенное здесь заболевание, связанное с РІ4КШ α , представляет собой болезнь Альцгеймера.

Дополнительно настоящее изобретение относится к применению предложенной здесь фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с РІ4КШ α , у субъекта и к предложенной здесь фармацевтической композиции для применения в лечении заболевания, связанного с РІ4КШ α , у субъекта.

Примеры

Пример 1: Стабильность и растворимость РАО в различных растительных маслах

1.1 Исследование скорости растворения РАО в растительном масле

Супернасыщенные растворы РАО в растительном масле приготавливали соответствующим образом, оставляли при комнатной температуре, и отбирали образцы в различные моменты времени для измерения скоростей растворения.

Таблица 1: Состав композиции РАО в растительном масле в эксперименте по скорости растворения

Композиция		
Названия сырых и вспомогательных веществ	РАО	Растительное масло
Соотношение	1	100
Теоретическая масса	50 мг	5 г

Способы: 50 мг РАО соответственно взвешивали и помещали во флаконы на 40 мл и добавляли 5 г соответствующего растительного масла (соевого масла, кунжутного масла и чайного масла), соответственно. Смесь перемешивали на магнитной мешалке и отбирали образцы через 0,5 ч, 1 ч, 2,5 ч, 4 ч и 24 ч, соответственно. После фильтрования центрифугированием (12000 об/мин) содержимое измеряли путем HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Условия HPLC показаны в Таблице 2 ниже.

Таблица 2: Условия HPLC

Хроматографическая колонка	Waters XBridge C18, 5 мкм 4,6*250 мм		
Длина волны:	214 нм	Колоночный термостат	25°C
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Мобильная фаза	А: 0,5% водный раствор TFA (трифторуксусная кислота)		
	В: МЕОН:АСN=1:1		
Градиент элюции	Время (мин)	В%	
	0	10	
	7	10	
	30	80	
	35	80	
	40	100	
	50	100	
	50,1	10	
	55	10	

Если не указано иное, условия HPLC во всех Примерах настоящего изобретения являются такими же как описано выше.

Результаты:

Таблица 3: Результаты по скорости растворения за период 24 ч для трех растительных масел

Матрикс	Время	Концентрация (мг/мл)
Чайное масло	0,5 ч	2,51
	1 ч	3,97
	2,5 ч	3,81
	4 ч	3,87
	24 ч	3,76
Кунжутное масло	0,5 ч	3,48
	1 ч	4,33
	2,5 ч	4,11
	4 ч	4,58

	24 ч	4,31
Соевое масло	0,5 ч	3,97
	1 ч	4,81
	2,5 ч	5,01
	4 ч	4,97
	24 ч	4,47

Анализ: Из представленных выше экспериментальных результатов видно, что в трех растительных маслах РАО по существу достигал состояния равновесия растворения через 1 ч. Однако концентрация РАО во всех трех растительных маслах в определенной степени уменьшалась через 24 ч.

1.2 Исследование стабильности РАО в растительном масле

Растворы РАО в растительном масле приготавливали соответствующим образом и оставляли стоять. Образцы отбирали через 0 ч, 2 ч, 4 ч, 20 ч и 48 ч соответственно для исследования содержания и родственных веществ.

Таблица 4: Состав композиции РАО в растительном масле в эксперименте по стабильности

Композиция		
Названия сырых и вспомогательных веществ	РАО	Растительное масло
Соотношение	1	500
Теоретическая масса	20 мг	10 г

Способы: 20 мг РАО соответственно взвешивали и помещали во флаконы на 20 мл и добавляли 10 г соответствующего растительного масла (чайного масла, кунжутного масла и соевого масла). Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтровали через 0,22 мкм фильтр. Фильтрат собирали, оставляли стоять при комнатной температуре и разводили изопропанолом через 0 ч, 2 ч, 4 ч, 20 ч или 48 ч соответственно. Стабильность исследовали путем детекции HPLC.

Результаты:

Таблица 5: Экспериментальные результаты по стабильности РАО в растительном масле

Матрикс	Время	RT (время удержа ния)	% Примесей (метод нормализа ции площадей)	Суммарный % примесей (метод нормализа ции площадей)	Внешние признаки	Кратность разведения	Концент рация (мг/мл)	%-ное отношение остаточного АРІ (активного фармацевтичес кого ингредиента)		
Чайное масло	0 ч	6,622	0,326	0,33	Прозрачная маслянистая жидкость	7,55	0,8361	-		
		15,545	99,674							
	2 ч	6,558	0,705	0,70		7,46	0,8505	101,72		
		15,574	99,295							
	4 ч	6,531	1,012	1,01		8,07	0,8711	104,19		
		15,539	98,988							
	20 ч	6,422	1,798	1,80		7,87	0,7965	95,26		
		15,407	98,203							
	48 ч	6,137	4,469	4,47		7,85	0,5856	70,04		
		14,941	95,531							
	7 сут	6,137	2,878	2,88		7,84	0,7143	85,43		
		15,732	97,122							
	Кунжутн ое масло	0 ч	6,586	1,482		1,58	Прозрачная маслянистая жидкость	7,75	0,8868	-
			15,549	98,422						
29,684			0,096							
2 ч		6,527	4,616	5,27	7,82	0,7045		79,44		
		15,571	94,726							
		27,957	0,162							
		29,681	0,496							
4 ч		6,491	8,065	9,55	7,78	0,4931		55,60		
		15,525	90,451							
		27,918	0,663							
		29,638	0,822							
20 ч		6,405	22,225	31,15	Мутная, с образованием частиц	7,91		0,1952	22,01	
		15,410	68,849							
		20,860	1,025							
	27,805	6,829								
	29,528	1,072								
Соевое масло	0 ч	6,622	0,316	0,32	Прозрачная маслянистая жидкость	8,27	1,3081	-		
		15,960	99,684							
	2 ч	6,576	0,318	0,32		8,20	1,3315	101,79		

		15,573	99,682				
4 ч		6,587	0,322	0,32	8,14	1,2483	95,43
		15,558	99,678				
20 ч		6,431	1,366	1,37	8,41	1,1416	87,27
		15,406	98,634				
48 ч		6,622	8,492	8,49	7,52	0,7208	55,10
		15,960	91,508				

Анализ: РАО был очень нестабилен в кунжутном масле, суммарное содержание примесей увеличивалось до 9,95% через 4 ч, и через 20 ч появилась мутность. В соевом масле и чайном масле содержание отдельных примесей увеличивалось до 8,492% и 4,469% соответственно через 48 ч.

1.3 Исследование стабильности РАО в растительном масле после добавления антиоксиданта

Исследовали стабильность после добавления двух различных антиоксидантов (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол, витамин Е) к чайному маслу и соевому маслу, содержащим РАО, и после смешивания РАО только с витамином Е, соответственно.

Таблица 6: Состав композиции РАО после добавления антиоксиданта в эксперименте по стабильности

Номер лота	F1	F2	F3	F4
Названия исходных и вспомогательных веществ	Количество			
РАО	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг
Соевое масло	5 г	5 г	-	-
Чайное масло	-	-	5 г	-
2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ВНТ)	5,7 мг	-	5,7 мг	-
Витамин Е (VE)	--	71,57 мг	-	71,57 мг

Способы: компоненты взвешивали соответственно согласно вышеизложенной композиции и помещали во флакон на 20 мл. Смесь перемешивали на магнитной мешалке с постоянной температурой при комнатной температуре в течение 30 мин, и фильтровали через 0,22 мкм фильтр. Фильтрат собирали, оставляли при комнатной температуре и разводили изопропанолом через 0 ч, 1,5 ч, 18 ч, 24 ч и 48 ч, соответственно. Стабильность исследовали путем детекции HPLC.

Результаты:

Таблица 7: Экспериментальные результаты по стабильности РАО в соевом масле после добавления ВНТ

Ингредиенты	Время	RT	Измерения (метод нормализации площади),%	Суммарный % примесей (метод нормализации площадей)	Внешние признаки	Кратность разведения	Концентрация (мг/мл)	%-ное отношение остаточного API
F1 (РАО+соевое масло+ВНТ)	0 ч	6,436	0,321	0,32	Прозрачная маслянистая жидкость	8,17	1,0816	-
		16,343	99,679					
	1,5 ч	6,419	0,299	0,30		7,26	1,0248	94,75
		16,300	99,702					
	18 ч	6,265	0,980	0,98		7,13	1,0383	96,00
		15,927	99,020					
	24 ч	6,246	1,0698	1,07		7,43	1,0326	95,47
		15,892	98,9302					
	48 ч	6,188	1,366	1,37		8,00	0,9592	88,68
		15,819	98,634					
	4 сут	6,133	2,714	2,27		7,16	0,8146	75,31
		15,742	97,286					

Таблица 8: Экспериментальные результаты по стабильности РАО в соевом масле после добавления VE

Ингредиенты	Время	RT	Измерения (метод нормализации площадей), %	Суммарный % примесей (метод нормализации площадей)	Внешние признаки	Кратность разведения	Концентрация (мг/мл)	%-ное отношение остаточного API
F2 (РАО+соевое масло+VE)	0 ч	6,416	1,002	1,00	Прозрачная маслянистая жидкость	7,72	0,9619	-
		16,335	98,998					
	1,5 ч	6,381	1,899	1,90		7,65	0,8864	92,15
		16,278	98,101					
	18 ч	6,208	68,605	68,60		7,44	0,0911	9,47
		15,933	31,396					
	24 ч	6,200	88,3043	88,30		7,69	0,0569	5,92
		15,886	11,6957					

Таблица 9: Экспериментальные результаты по стабильности API в чайном масле после добавления ВНТ

Ингредиенты	Время	RT	Измерения (метод нормализации площадей), %	Суммарный % примесей (метод нормализации площадей)	Внешние признаки	Кратность разведения	Концентрация (мг/мл)	%-ное отношение остаточного API
F3 (РАО+чайное масло+ ВНТ)	0 ч	6,173	0,363	0,36	Прозрачная маслянистая жидкость	8,45	0,9485	-
		15,931	99,637					
	1,5 ч	6,178	0,544	0,54		7,84	0,9411	99,21
		15,933	99,456					
	18 ч	6,120	1,153	1,15		7,46	0,8750	92,25
		15,848	98,847					
	24 ч	6,222	1,2143	1,21		7,96	0,8967	94,54
		15,901	98,7857					
	48 ч	6,178	1,203	1,20		8,13	0,8513	89,75
		15,823	98,797					
	4 сут	6,125	1,711	1,71		7,90	0,8445	89,04
		15,713	98,289					

Таблица 10: Экспериментальные результаты по стабильности API в чайном масле после добавления VE

Ингредиенты	Время	RT	Измерения (метод нормализации площадей), %	Суммарный % примесей (метод нормализации площадей)	Внешние признаки	Кратность разведения	Концентрация (мг/мл)	%-ное отношение остаточного API
F4 (РАО+чайное масло+VE)	0 ч	6,186	0,436	0,44	Прозрачная маслянистая жидкость	8,19	0,8530	-
		15,938	99,565					
	1,5 ч	6,168	0,709	0,71		7,74	0,8002	93,81
		15,916	99,291					
	18 ч	6,125	2,334	2,33		7,82	0,6844	80,23
		15,844	97,666					
	24 ч	6,213	2,5903	2,59		7,87	0,7055	82,70
		15,898	97,4097					
	48 ч	6,171	3,464	3,46		8,04	0,5860	68,70
		15,825	96,536					

	4 сут	6,118	9,020	9,02		7,89	0,4913	57,6
		15,720	90,980					

Анализ: По сравнению с результатами без добавления антиоксидантов разрушение РАО выправлялось после добавления антиоксидантов. Эффект при добавлении ВНТ был лучше, чем при добавлении VE, но в отношении содержания РАО было все еще значительное уменьшение.

Пример 2: Растворимость и стабильность РАО в моно-/ди-глицеридах октановой/декановой кислоты (МСМ) и среднецепочечных триглицеридах (МСТ)

2.1 Исследование стабильности API в моно-/ди-глицеридах октановой/декановой кислоты

Композиция:

Таблица 11: Композиция РАО в моно-/ди-глицеридах октановой/декановой кислоты в эксперименте по стабильности

Названия исходных и вспомогательных веществ	Масса
РАО	10 мг
Моно-/ди-глицериды октановой/декановой кислоты (МСМ)	5 г
ВНТ	8 мг

Способы:

1. Исходные и вспомогательные вещества взвешивали соответственно согласно вышеизложенной композиции и помещали во флакон на 20 мл. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 30 мин.

2. После перемешивания смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый ультратонкий фильтр с диаметром 25 мм. Проводили исследование фильтрата на содержание и родственные соединения методом HPLC.

3. Образец помещали в темное место при комнатной температуре и отбирали образцы и детектировали на сутки 2, сутки 5 и сутки 11.

Результаты:

Таблица 12: Экспериментальные результаты по стабильности РАО в моно-/ди-глицеридах октановой/декановой кислоты на сутки 11

Состав композиции	Время	RT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Концентрация (мг/мл)
РАО+ВНТ +МСМ	0 сут	16,582	100,000	0,00	Прозрачная маслянистая жидкость	100,1400
	2 сут	16,582	100,000	0,00	Прозрачная маслянистая жидкость	101,4020
	5 сут	15,622	100,000	0,00	Прозрачная маслянистая жидкость	101,9920
	11 сут	6,546	0,247	99,753	0,25	Прозрачная маслянистая жидкость
15,812						

Анализ: экспериментальные результаты представлены в Таблице 12. Никакие родственные соединения не определялись в течение 5 суток, и содержание оставалось по существу без изменений. К суткам 11 содержание все еще по существу не изменялось, но содержание родственного вещества, фениларсоновой кислоты, увеличивалось до 0,25%.

2.2 Исследование стабильности РАО в среднецепочечных триглицеридах

Исследовали стабильность РАО в среднецепочечных триглицеридах (МСТ).

Композиция:

Таблица 13: Композиция РАО в среднецепочечных триглицеридах в эксперименте по стабильности

Названия исходных и вспомогательных веществ	Теоретическая масса
РАО	20 мг
МСТ	6,98 г
ВНТ	8 мг

Способы:

1. Исходные и вспомогательные вещества взвешивали соответственно согласно вышеизложенной композиции и помещали во флакон на 20 мл. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 30 мин.

2. После перемешивания смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый ультратонкий фильтр с диаметром 25 мм. Проводили исследование фильтрата на содержание и родственные соединения методом HPLC.

3. Образец помещали в темное место при комнатной температуре и отбирали образцы и детектировали на сутки 5 и сутки 14.

Результаты:

Таблица 14: Экспериментальные результаты по 14-суточной стабильности РАО в среднецепочечных триглицеридах

Состав композиции	Время	RT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %
РАО+ ВНТ+ МСТ	0 сут	6,552	0,083	0,29	Прозрачная маслянистая жидкость	502,2	5,00	100,4400	0,2347
		15,591	99,709						
		31,121	0,208						
	5 сут	6,576	0,196	0,40	Прозрачная маслянистая жидкость	500,05	5,00	100,0100	0,2418
		15,851	99,601						
		31,453	0,202						
	14 сут	6,493	0,331	0,52	Прозрачная маслянистая жидкость	508,17	5,00	101,6340	0,2222
		15,676	99,481						
		31,358	0,189						

Анализ: из вышеизложенных экспериментальных результатов видно, что общее содержание родственных веществ в образце составляло 0,29% на сутки 0, увеличивалось до 0,40% на сутки 5 и увеличивалось до 0,52% на сутки 14. Содержание примеси фениларсоновой кислоты (фениларсоновой кислоты) при времени удержания 6,55 мин составляло 0,083% на сутки 0, и увеличивалось до 0,33% через 14 суток.

2.3 Исследование стабильности РАО в растворах МСМ и МСТ без добавления антиоксиданта ВНТ и влияния времени перемешивания на растворение

Композиция:

Таблица 15: Композиция РАО в МСТ и МСМ без добавления антиоксиданта ВНТ в исследовании стабильности

Номер лота	F13-180426	F14-180426
------------	------------	------------

Названия исходных и вспомогательных веществ	Теоретическая масса	Теоретическая масса
РАО	40 мг	20 мг
МСТ	20 г	-
МСМ	-	10 г

Процессы:

F13-180426

1. Исходные и вспомогательные вещества взвешивали соответственно согласно вышеизложенной композиции и помещали во флакон на 10 мл.

2. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при постоянной температуре в течение 30 мин. Брали примерно 10 г и фильтровали через 0,22 мкм ультратонкую фильтровальную мембрану с диаметром 25 мм.

3. Оставшуюся часть непрерывно перемешивали в течение 1 ч, 2 ч и 4 ч и затем отбирали образцы. Эти образцы фильтровали через 0,22 мкм ультратонкую фильтровальную мембрану с диаметром 25 мм.

4. Фильтраты исследовали методом HPLC, соответственно.

F14-180426

1. Исходные и вспомогательные вещества взвешивали соответственно согласно вышеизложенной композиции и помещали во флакон на 10 мл.

2. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при постоянной температуре в течение 30 мин.

3. Смесь фильтровали через 0,22 мкм миллиметровую фильтровальную мембрану с диаметром 25 мм. Фильтрат исследовали методом HPLC.

Результаты:

Таблица 16: Растворение при различном времени перемешивания и результаты по стабильности при хранении F13 (РАО+МСТ) в течение 35 сут при комнатной температуре.

Состав композиции	Время	RT	Измерения %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Содержание относительно сут 0, %
	0 сут	14,712	99,784	0,22	Прозрачная	757,95	5,00	151,5900	0,1944	-

F13-180426 (РАО+МСТ)	(0,5 ч)	30,670	0,216		маслянистая жидкость					
	0 сут 1 ч	14,657	99,783	0,22	Прозрачная маслянистая жидкость	753,13	5,00	150,6260	0,1963	100,98
		30,632	0,218							
	2 ч	14,611	99,789	0,21	Прозрачная маслянистая жидкость	761,95	5,00	152,3900	0,1999	102,83
		30,626	0,211							
	4 ч	14,517	99,780	0,22	Прозрачная маслянистая жидкость	758,61	5,00	151,7220	0,1998	102,78
		30,571	0,220							
	6 сут	6,407	0,159	0,32	Прозрачная маслянистая жидкость	748,96	5,00	149,7920	0,1930	99,28
		15,485	99,682							
		31,208	0,159							
	11 сут	6,471	0,121	0,30	Прозрачная маслянистая жидкость	755,72	5,00	151,1440	0,1971	101,39
		15,617	99,699							
		31,302	0,180							
	15 сут	6,223	0,168	0,34	Прозрачная маслянистая жидкость	761,07	5,00	152,2140	0,1947	100,15
		15,080	99,665							
		31,030	0,167							
	21 сут	5,948	0,140	0,30	Прозрачная маслянистая жидкость	754,03	5,00	150,8060	0,1933	99,43
		14,479	99,699							
		30,632	0,161							
	27 сут	6,133	0,0816	0,29	Прозрачная маслянистая жидкость	757,76	10	75,7760	0,2024	104,12
14,778		99,708								
30,741		0,138								
31,752		0,073								
35 сут	6,652	0,2059	0,41	Прозрачная маслянистая жидкость	761,96	10	76,1960	0,1923	98,92	
	15,976	99,593								
	31,527	0,147								
	32,476	0,054								

Анализ: Из вышеизложенных экспериментальных результатов видно, что наряду с удлинением времени перемешивания содержание API в МСТ по существу имело тенденцию оставаться стабильным и в целом приближалось к теоретическому содержанию, а именно 0,2% (масс./масс.). Результаты детекции на сутки 0 показали отсутствие продукции примесей фениларсоновой кислоты, и только примеси самих активных фармацевтических ингредиентов появились около 31 мин. При продолжении хранения при комнатной температуре начинала появляться фениларсоновая кислота в количестве 0,159% начиная с суток 6. Содержание фениларсоновой кислоты в каждой последовательной временной контрольной точке колебалось вокруг результата

детекции на сутки 6. Видно, что после того как API был помещен в масло на определенный период времени, содержание фениларсоновой кислоты имело тенденцию быть стабильным.

Таблица 17: Результаты по определению стабильности F14 (PAO + MSM) при содержании при комнатной температуре в течение 35 суток

Состав композиции	Время	RT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Содержание относительно сут 0, %	RSD (относительное стандартное отклонение)
F14-180426 (PAO+MSM)	0 сут	14,345	99,809	0,19	Прозрачная маслянистая жидкость	752,58	5,00	150,5160	0,1930	-	-
		30,465	0,191								
	6 сут	6,35	0,116	0,26	Прозрачная маслянистая жидкость	754,45	5,00	150,8900	0,1857	96,22	-
		15,374	99,742								
		31,110	0,142								
	11 сут (забор верхнего слоя)	6,391	0,144	0,26	Прозрачная маслянистая жидкость	759,10	5,00	151,8200	0,1924	99,69	0,86
		15,432	99,741								
		31,171	0,115								
	11 сут (забор нижнего слоя)	6,395	0,157	0,27	Прозрачная маслянистая жидкость	759,70	5,00	151,9400	0,1908	98,86	
		15,401	99,726								
		31,164	0,118								
	11 сут (забор после равномерного перемешивания)	6,385	0,120	0,24	Прозрачная маслянистая жидкость	754,27	5,00	150,8540	0,1941	100,57	
		15,381	99,759								
		31,154	0,121								
	15 сут	6,188	0,149	0,27	Прозрачная маслянистая жидкость	759,08	5,00	151,8160	0,1861	96,42	
		15,019	99,735								
		30,967	0,116								
	21 сут	5,906	0,144	0,46	Прозрачная маслянистая жидкость	763,45	5,00	152,6900	0,1905	98,70	-
		14,397	99,540								
		30,596	0,316								
27 сут	6,04	0,144	0,07	Прозрачная маслянистая жидкость	756,53	10	75,6530	0,1968	101,97	-	
	14,617	99,931									
35 сут	6,595	0,284	0,28	Прозрачная маслянистая жидкость	744,51	10	74,4510	0,1803	93,42		
	15,829	99,716									
Чистый PAO (SP-0020182-	-	14,144	99,699	0,30	Белый порошок	20,63	20,00	1,0315	102,8	-	-
		30,401	0,209								
		33,661	0,047								

029)		35,920	0,046							
------	--	--------	-------	--	--	--	--	--	--	--

Анализ: для F14, где брали МСМ в качестве растворителя, общая тенденция по стабильности согласовалась с таковой для F13. Фениларсоновая кислота начинала появляться на сутки 6, была в относительно стабильном состоянии и ее содержание достигало максимума на сутки 35.

2.4 Исследование факторов (высокой температуры, высокой влажности и световой экспозиции), влияющих на F15 и F16

F15 и F16 помещали в условия высокой температуры (50°C), высокой влажности (92,5% RH (относительная влажность)) и световой экспозиции (4500 лк), соответственно. Образцы отбирали на сутки 5, сутки 10 и сутки 30, соответственно, для определения содержания и родственных веществ.

Таблица 18: Композиция F15 для исследования влияющих факторов

Номер лота	F15-180515
Названия исходных и вспомогательных веществ	Теоретическая масса
РАО	100 мг
МСТ	50 г

Таблица 19: Композиция F16 для исследования влияющих факторов

Номер лота	F16-180515
Названия исходных и вспомогательных веществ	Теоретическая масса
РАО	100 мг
МСМ	50 г

Способы:

F15-180515: Активные фармацевтические ингредиенты пропускали через сито 200 меш. Исходные и вспомогательные вещества взвешивали и помещали во флакон. Смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 30 мин и фильтровали через 0,22 мкм миллиметровый фильтр 25 мм. Раствор брали в трех повторах и помещали в условия высокой температуры 50°C, высокой влажности 92,5% RH и световой экспозиции 4500 лк, соответственно. Образцы брали на сутки 5, сутки 10 и сутки 30, соответственно, для исследования влияющих факторов.

F16-180515: МСМ нагревали на водяной бане при 40°C в течение 3-5 мин до расплавления МСМ до жидкого состояния, и остальные этапы были такими же как при проведении исследования факторов, влияющих на F15.

Результаты по факторам, влияющим на F15-180515, представлены в Таблицах 20-23:

Таблица 20: Анализ результатов по F15 в холодильнике (2-8°C) на сутки 5, сутки 10 и сутки 33

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Содержание, % относительно суток 0
F15-180515 (МСТ+РАО) Низкая температура (2-8°C)	0 сут	14,345	1,00	99,794	0,206	Прозрачная маслянистая жидкость	759,00	10	75,9000	0,1544	-
		30,584	2,13	0,206							
	5 сут	6,339	0,42	0,11	0,37		761,78	10	76,1780	0,1635	105,89
		15,217	1,00	99,629							
		31,054	2,04	0,261							
	10 сут	6,596	0,42	0,275	0,47		768,23	10	76,8230	0,1620	104,92
		15,802	1,00	99,535							
		31,479	1,99	0,190							
	33 сут	15,428	1,00	99,885	0,12		757,02	10	75,7020	0,1545	100,06
		31,264	2,03	0,115							

Примечание: Результаты на сутки 0 определяли на сутки взятия образцов композиции, и это были те же самые данные как для других влияющие факторов. Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.

Таблица 21: Анализ результатов по стабильности F15 при высокой влажности в камере стабильности с высокой влажностью (92,5% RH) на сутки 5, сутки 10 и сутки 32.

Название	Время	RT	RRT	% Измерения	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Относительный процент содержания	
											Относительно суток 0	Относительно 2-8°C
F15-180515 (МСТ+РАО) Высокая влажность (92,5% RH)	5 сут	6,195	0,42	0,091	5,02	Прозрачная маслянистая жидкость	750,85	10	75,0850	0,1630	105,57%	99,69%
		14,875	1,00	94,576								
		30,795	2,07	0,252								
		31,857	2,14	0,404								
		32,838	2,21	4,676								
	10 сут	6,453	0,42	0,1589	1,34		748,56	10	74,8560	0,1626	105,31%	100,37%
		15,467	1,00	98,834								
		31,218	2,02	0,258								

33 сут	32,190	2,08	0,131	0,85	746,06	10	74,6060	0,1547	100,19%	100,13%
	33,180	2,15	0,918							
	6,522	0,41	0,5846							
	15,721	1,00	99,148							
	31,376	2,00	0,146							
32,339	2,06	0,122								

Примечание: Относительный процент содержания рассматривали, соответственно, относительно суток взятия образцов композиции и хранения в холодильнике в течение такого же периода времени. Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.

Таблица 22: Анализ результатов для F15 в камере стабильности (50°C) на сутки 5, сутки 10 и сутки 32

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Относительный процент содержания	
											Относительно суток 0	Относительно 2-8°C
F15-180515 (МСТ+РАО) Высокая температура (50°C)	5 сут	6,287	0,42	0,1381	0,40	Прозрачная маслянистая жидкость	750,64	10	75,0640	0,1620	104,92%	99,08%
		15,130	1,00	99,603								
		30,986	2,05	0,259								
	10 сут	6,52	0,42	0,3304	0,59		757,43	10	75,7430	0,1623	105,17%	100,19%
		15,698	1,00	99,410								
		31,383	2,00	0,209								
		32,357	2,06	0,051								
	33 сут	6,631	0,42	0,4232	0,51		747,50	10	74,7500	0,1572	101,81%	101,75%
		15,917	1,00	99,491								
31,543		1,98	0,086									

Примечание: Относительный процент содержания рассматривали, соответственно, относительно суток взятия образцов композиции и хранения в холодильнике в течение такого же периода времени. Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.

Таблица 23: Анализ результатов для F15 при световой экспозиции (4500 лк) в камере стабильности на сутки 5, сутки 10 и сутки 32

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Относительный процент содержания	
											Относительно суток 0	Относительно 2-8°C
F15-180515 (МСТ+API) Световая экспозиция (4500 лк)	5 сут	6,2	0,41	3,4358	5,32	Прозрачная маслянистая жидкость	764,03	10	76,4030	0,1395	90,35%	85,32%
		15,003	1,00	94,680								
		21,766	1,45	1,825								
		30,859	2,06	0,059								

	10 сут	6,43	0,41	4,8882	7,33	757,87	10	75,7870	0,1240	80,31%	76,54%
		15,529	1,00	92,671							
		22,209	1,43	2,441							
	33 сут	6,548	0,41	7,2746	25,45	761,60	10	76,1600	0,0382	24,74%	24,72%
		15,823	1,00	74,550							
		22,487	1,42	17,975							
		27,802	1,76	0,201							
Примечание: Относительный процент содержания рассматривали, соответственно, относительно суток взятия образцов композиции и хранения в холодильнике в течение такого же периода времени. Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.											

Анализ: Из этих результатов видно, что содержание F15 в условиях низкой температуры на сутки 5 и сутки 10 было выше, чем таковое на сутки 0 (сутки взятия образца композиции), определяли примесь фениларсоновой кислоты. Результаты по содержанию на сутки 33 были сравнимы с таковыми на сутки 0, и фениларсоновая кислота не была выявлена.

Тенденция изменения содержания API в условиях высокой температуры и высокой влажности согласовалась с таковой при низкой температуре. Фениларсоновая кислота начинала появляться на сутки 5. В условиях высокой температуры и высокой влажности содержание фениларсоновой кислоты достигало 0,42% и 0,58%, соответственно, на сутки 33. В условиях высокой влажности новые неизвестные примеси появлялись после времени удержания 30 мин. В условиях высокой температуры подобные примеси также появлялись на сутки 10, и содержание было нестабильным.

В условиях световой экспозиции API быстро разрушался. На сутки 33 содержание API уменьшалось до 24,72%, и содержание фениларсоновой кислоты увеличивалось до 7,72%. Дополнительно новая неизвестная примесь (в момент времени удержания 22 мин) начинала появляться на сутки 5, и содержание этой примеси быстро росло и увеличивалось до 17,98% на сутки 33. В то же самое время начинала появляться другая неизвестная примесь (в момент времени удержания 27,8 мин) на сутки 33.

Заключение: После помещения F15 в различные условия на 33 суток содержание F15 изменялось в определенной степени в условиях низкой температуры, высокой температуры и высокой влажности. Тенденции для трех условий были одинаковыми,

которые сначала увеличивались и затем уменьшались. Это изменение может быть вызвано неточными профилями содержания референтных веществ.

Содержание родственных веществ увеличивалось в разной степени в различных условиях. Стабильность образца была плохой в условиях световой экспозиции. Наряду с увеличением временем хранения содержание API значительно уменьшалось, и суммарное содержание примесей значительно увеличивалось. Показатели в случае высокой температуры были сравнимы с таковыми при высокой влажности, и содержание примесей увеличивалось медленно. При помещении в условия высокой температуры на 5 сутки появилось только 0,138% примеси – фениларсоновой кислоты.

Результаты по факторам, влияющим на F16, показаны в Таблицах 24-27:

Таблица 24: Анализ результатов по F16 в холодильной камере стабильности (2-8°C) на сутки 5, сутки 10 и сутки 33

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Процент содержания относительно суток 0
F16-180518-(MCM+PAO) Низкая температура (2-8°C)	0 сут	14,121	1,00	99,794	0,206	Прозрачная маслянистая жидкость	754,61	10	75,4610	0,1429	-
		30,420	2,15	0,206							
	5 сут	14,645	1,00	100,000	-		754,57	10	75,4570	0,1508	105,53%
	10 сут	15,232	1,00	100,000	-		752,64	10	75,2640	0,1492	104,41%
33 сут	6,269	0,41	0,526	0,53	760,16	10	76,016	0,1426	99,79%		
	15,168	1,00	99,474								

Примечание: Относительный процент содержания рассматривали, соответственно, относительно суток взятия образцов композиции и хранения в холодильнике в течение такого же периода времени. Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты

Таблица 25: Анализ результатов по F16 в камере стабильно высокой влажности (92,5% RH) на сутки 5, сутки 10 и сутки 32

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Относительный процент содержания	
											Относительно суток 0	Относительно 2-8°C
F16-180518-(MCM+PAO) Высокая влажность	5 сут	14,611	1,00	100,000	-	Прозрачная маслянистая жидкость	757,40	10	75,7400	0,1660	116,17%	110,08%
	10 сут	14,611	1,00	100,000	-		747,76	10	74,7760	0,1649	115,40%	110,52%
	33 сут	6,335	0,41	0,789	0,79		754,27	10	75,4270	0,1503	105,18%	105,40%

(92,5% RH)		15,367	1,00	99,211								%
Примечание: Относительный процент содержания рассматривали, соответственно, относительно суток взятия образцов композиции и хранения в холодильнике в течение такого же периода времени. Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.												

Таблица 26: Анализ результатов по F16 в камере стабильности с высокой температурой (50°C) на сутки 5, сутки 10 и сутки 32

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Относительный процент содержания	
											Относительно суток 0	Относительно 2-8°C
F16-180518-(MCM+PAO) Высокая температура (50°C)	5 сут	6,043	0,41	0,0654	0,07	Прозрачная маслянистая жидкость	762,33	10	76,2330	0,1658	116,03%	109,95%
		14,631	1,00	99,935								
	10 сут	6,301	0,41	0,215	0,22		761,63	10	76,1630	0,1647	115,26%	110,39%
		15,212	1,00	99,785								
	33 сут	6,35	0,41	1,0396	1,04		757,74	10	75,7740	0,1504	105,25%	105,47%
		15,397	1,00	98,960								
Примечание: Относительный процент содержания рассматривали, соответственно, относительно суток взятия образцов композиции и хранения в холодильнике в течение такого же периода времени. Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.												

Таблица 27: Анализ результатов по F16 в камере стабильности со световой экспозицией (4500 лк) на сутки 5, сутки 10 и сутки 32

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Относительный процент содержания	
											Относительно суток 0	Относительно 2-8°C
F16-180518-(MCM+API) световая экспозиция (4500 LX)	5 сут	6,011	0,41	0,3294	0,33	Прозрачная маслянистая жидкость	752,02	10	75,2020	0,1605	112,32%	106,43%
		14,622	1,00	99,671								
	10 сут	6,27	0,41	0,5011	0,50		753,05	10	75,3050	0,1587	111,06%	106,37%
		15,200	1,00	99,499								
	33 сут	6,334	0,41	3,1528	3,15		760,93	10	76,0930	0,1388	97,13%	97,34%
		15,377	1,00	96,847								
Примечание: Результаты на сутки 0 измеряли на сутки взятия образца композиции, и это были те же самые данные как для других влияющих факторов. Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.												

Анализ: Учитывая родственные соединения, единственной примесью в F16 в различных условиях была фениларсоновая кислота. Поскольку дополнительное

вещество, МСМ, после времени удержания 30 мин в этом методе HPLC сам по себе имело набор пиков растворителя, которые перекрывались с таковыми примесей API в этой области, примеси API в этой области не отражены в таблице. После того как F16 был помещен в условия низкой температуры, высокой влажности и высокой температуры на 33 сут, содержание фениларсоновой кислоты увеличивалось более значительно чем таковое в F15, достигая 0,53%, 0,79% и 1,04%, соответственно. В условиях световой экспозиции содержание фениларсоновой кислоты в F16 было значительно ниже, чем в F15, и основная примесь расщепления для F15 во время удержания 22,48 мин. не появлялась в F16.

В отношении содержания API тенденции к изменению в условиях высокой температуры и высокой влажности были такими же. В каждой временной контрольной точке содержание API было выше, чем таковое в условиях низкой температуры, и также выше, чем результат детекции на сутки 0. На сутки 0, поскольку изготовленный образец был помещен в холодильник на несколько часов перед детекцией, содержание API, определяемое на сут 0, соответствовало таковому при низкой температуре. Поскольку МСМ был твердым при низкой температуре, его нужно было расплавить до жидкого состояния перед отбором образцов при детекции при комнатной температуре. Следовательно, причиной низкого содержания может быть то, что API не был полностью растворен в МСМ в процессе замораживания и оттаивания API в растворе МСМ, таким образом приводя к низкому содержанию API. В условиях световой экспозиции содержание API относительно суток 0 постепенно снижалось.

Заключение: В целом, F15 был менее стабильным, чем F16 в условиях световой экспозиции, но более стабильным, чем F16 в условиях других влияющих факторов.

2.5 Стабильность при хранении F15 и F16 (40°C/75% RH) и PAO в глицерил монолинолеате (MAISINE CC) (40°C/75% RH и комнатная температура)

F15 и F16 помещали на 40°C/75% RH для исследования стабильности. Одновременно PAO в растворе глицерилмонолинолеата помещали на 40°C/75% RH и при комнатной температуре, и образцы отбирали в различные моменты времени для исследования стабильности.

Таблица 28: Композиция F15, и F16, и PAO в растворе MAISINE CC для стабильности при хранении

Номер лота	F15-180601	F16-180601	F18-180601
------------	------------	------------	------------

Названия вспомогательных веществ	Теоретическая масса	Теоретическая масса	Теоретическая масса
РАО	20 мг	20 мг	30 мг
МСТ	10 г	-	-
МСМ	-	10 г	-
MAISINE CC	-	-	15 г

Способы:

F15-180601: Активные фармацевтические ингредиенты пропускали через сито 80 меш. Исходные и вспомогательные вещества взвешивали и помещали во флакон. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 0,5 ч и фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый ультратонкий фильтр. Примерно 7 г фильтрата взвешивали, помещали во флакон и затем помещали в камеру стабильности на 40°C/75% RH. Образцы отбирали в различные моменты времени для исследования стабильности. Оставшуюся часть фильтрата помещали во флакон и затем помещали в камеру стабильности на 25°C/60°C для дальнейшего использования.

F16-180601: МСМ взвешивали, помещали во флакон и затем расплавляли до жидкого состояния на водяной бане при 40°C, и остальные этапы были такими же как таковые для F15-180601.

F18-180601: Способ получения композиции был таким же как для F15-180601. Фильтрат разделяли на две части, одну часть помещали в лабораторию, в темное место, а другую часть помещали в камеру стабильности на 40°C/75% RH. Образцы отбирали в различные моменты времени для исследования стабильности.

Результаты:

Таблица 29: Анализ результатов по содержанию и родственным соединениям для F15 в камере стабильности (40°C/75% RH) за период 33 сут

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Процентное содержание относительно суток 0
F15-180601 (МСТ+РАО)	0 сут	15,800	1,00	99,6146	0,39	Прозрачная маслянистая жидкость	761,06	10	76,1060	0,1472	-
		31,423	1,99	0,3247							
		32,363	2,05	0,061							
	5 сут	15,355	0,49	99,838	0,16	754,20	10	75,4200	0,1595	108,36	

	(40°C/ 75% RH)	31,118	1,00	0,162							
	13 сут (40°C/ 75% RH)	6,605	0,42	0,281	0,45	746,92	10	74,6920	0,1515	102,92	
		15,841	1,00	99,555							
		31,498	1,99	0,164							
	31 сут (40°C/ 75% RH)	6,259	0,41	0,237	0,41	750,18	10	75,0180	0,1532	104,08	
		15,184	1,00	99,586							
		30,581	2,01	0,177							
Примечание: Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.											

Таблица 30: Анализ результатов по содержанию и родственным соединениям для F16 в камере стабильности (40°C/75% RH) за период 33 суток

Название	Время	RT	RRT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %	Процентное содержание относительно суток 0		
F16-180601 (МСМ+РА О)	0 сут	15,621	1,00	100,000	-	Прозрачная маслянистая жидкость	746,99	10	74,699	0,1331	-		
	5 сут (40°C/75% RH)	15,161	1,00	100,000	-		763,13	10	76,3130	0,1342	100,83%		
	13 сут (40°C/75% RH)	6,517	0,42	0,458	0,46		753,17	10	75,3170	0,1339	100,60%		
		15,648	1,00	99,542									
	31 сут (40°C/75% RH)	6,15	0,41	0,298	0,30		754,98	10	75,4980	0,1365	102,55%		
		15,052	1,00	99,702									
	Примечание: Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.												

Таблица 31: Анализ результатов по содержанию и родственным соединениям для F16 в условиях камеры стабильности (40°C/75% RH) и при комнатной температуре за период 5 сут

Название	Время	RT	RRT	% Измерения	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Масса (мг)	Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Содержание, %
F18-180601 (Maisine+ PAO)	0 сут	6,55	0,42	4,5601	4,56	Желтая прозрачная маслянистая жидкость	748,54	10	74,8540	0,0619
		15,753	1,00	95,440						
	5 сут (лаборатория с комнатной температурой)	6,273	1,00	100,000	-		771,89	10	77,1890	-
	5 сут (40°C/75% RH)	6,267	1,00	100,000	-		753,72	10	75,3720	-
Примечание: Части, отмеченные красным, для примеси фениларсоновой кислоты.										

Анализ: Для F15 фениларсоновая кислота не определялась на сутки 0, но неизвестное родственное соединение появлялось при времени удержания 32 мин. Позднее было подтверждено, что эта примесь представляла собой примесь внешнего загрязнения. Дополнительно примесь фениларсоновой кислоты начинала появляться на сутки 13, достигая 0,28%; и ее содержание немного уменьшалось через 31 сутки. Содержание PAO обычно было выше, чем таковое на сутки 0 и достигало максимума на сутки 5, и содержание относительно суток 0 достигало 108,36%.

Содержание F16 по существу имело тенденцию быть стабильным. Тенденции по изменению родственных веществ для F16 соответствовали таковым, проявляемым для F15. Примесь фениларсоновой кислоты начинала появляться на сутки 13, достигая 0,46%; и также ее содержание немного снижалось на сутки 31. В этот же момент времени содержание фениларсоновой кислоты было выше, чем таковое для F15.

Что касается F18 с глицерилмонолинолеатом в качестве матрикса, PAO был крайне нестабилен в нем, и 4,56% фениларсоновой кислоты определялось на сутки изготовления композиции. PAO полностью разрушался как при комнатной температуре, так и в камере стабильности при 40°C/75% RH на сут 5.

Заключение: На основании всестороннего сравнения результатов по стабильности F15 и F16 в условиях 40°C/75% RH за период 31 сутки показано, что стабильность F15 была немного выше, чем таковая для F16. Дополнительно по сравнению с предыдущими результатами по стабильности при комнатной температуре стабильность F15 в условиях ускоренного разрушения (40°C/75% RH) была сравнима с таковой при комнатной температуре, в то время как стабильность при хранении F16 в

условиях ускоренного разрушения (40°C/75% RH) была немного меньше, чем таковая при комнатной температуре.

2.6 Стабильность при хранении образца PAO (25°C/60% RH и 2-8°C)

Образцы PAO (PAO в растворах МСТ с концентрацией 1,5 мг/мл) хранили в условиях 25°C/60% RH (режим ускоренного разрушения) и 2-8°C (режим длительного хранения) в течение 6 месяцев соответственно. Результаты тестирования стабильности методом HPLC представлены в Таблице 32 и Таблице 33. Метод анализа HPLC и параметры являются по существу такими же как в Таблице 2, за исключением того, что мобильная фаза А изменяется от 0,05% водного раствора TFA до 0,05% водного раствора H₃PO₄.

Таблица 32: Результаты теста по стабильности в условиях ускоренного разрушения образца PAO при хранении в условиях 25°C/60% RH в течение 6 месяцев

Тестируемый признак	Способ		Время (месяц)				
			0	1	2	3	6
Свойства	GAM-GP-QC-012	N/A	Бесцветная прозрачная маслянистая жидкость				
Чистота	ChP <0902>		Отвечает требованиям				
Родственные вещества	AM-DCG025-01	Названия примесей	% Примесей				
		RRT0,39 (0,38-0,40)	ND	ND	ND	ND	ND
		RRT0,45 (0,44-0,46):PA	0,25	0,22	0,24	0,27	0,11
		RRT1,08 (1,09)	ND	ND	ND	ND	N/A
		RRT1,25 (1,24)	ND	ND	ND	ND	ND
		RRT1,37 (1,39)	ND	N/A	N/A	N/A	N/A
		RRT1,39	ND	N/A	N/A	N/A	N/A
		RRT1,41 (1,39-1,42)	ND	ND	ND	ND	ND
		RRT1,48 (1,46-1,49)	0,12	0,13	0,13	0,13	0,14
		RRT1,67 (1,64-1,68)	0,20	0,20	0,20	0,19	0,19
		RRT1,79 (1,76-1,80)	<LOQ (0,03)	<LOQ (0,03)	<LOQ (0,03)	<LOQ (0,03)	ND
		RRT2,06 (2,02-2,07)	ND	ND	ND	<LOQ (0,03)	ND
Суммарный % примесей	0,57	0,54	0,57	0,60	0,44		

Содержание	AM-DCG025-01	N/A	100,1%	99,5%	100,0%	98,6%	97,7%
Лимит микроорганизмов	AM-PI01-04	N/A					Суммарное количество аэробных бактерий: <math><10^2</math> КОЕ/мл Плесени и дрожжи: <math><50</math> КОЕ/мл Escherichia coli: Не определялась в 1 мл

ND: Менее предела обнаружения (0,03%); N/A: не применимо; LOQ - предел количественного определения

Таблица 33: Результаты тестирования стабильности образца PAO в условиях длительного хранения (2-8°C) в течение 6 месяцев

Тестируемый признак	Способ		Время (месяц)		
			0	3	6
Свойства	GAM-GP-QC-012	N/A	Бесцветная прозрачная маслянистая жидкость	Бесцветная прозрачная маслянистая жидкость	Бесцветная прозрачная маслянистая жидкость
Чистота	ChP <math><0902></math>		Отвечает требованиям	Отвечает требованиям	Отвечает требованиям
Родственные вещества	AM-DCG025-01	Названия примесей	% Примесей		
		RRT0,39 (0,38-0,40)	ND	ND	ND
		RRT0,45 (0,44-0,46):PA	0,25	0,15	0,10
		RRT1,08 (1,09)	ND	ND	N/A
		RRT1,25 (1,24)	ND	ND	ND
		RRT1,37 (1,39)	ND	N/A	N/A
		RRT1,39	ND	N/A	N/A
		RRT1,41 (1,39-1,42)	ND	ND	ND
		RRT1,48 (1,46-1,49)	0,12	0,14	0,13
		RRT1,67 (1,64-1,68)	0,20	0,20	0,20
		RRT1,79 (1,76-1,80)	<math><LOQ (0,03)</math>	<math><LOQ (0,03)</math>	ND
		RRT2,06 (2,02-2,07)	ND	<math><LOQ (0,03)</math>	ND
Суммарный % примесей	0,57	0,48	0,44		
Содержание	AM-DCG025-01	N/A	100,1%	99,1%	98,2%

Лимит микроорганизмов	AM-PI01-04	N/A	Суммарное количество аэробных бактерий: 10^2 КОЕ/мл Плесени и дрожжи: 50 КОЕ/мл Escherichia coli: Не определялась в 1 мл
-----------------------	------------	-----	--

ND: Менее предела обнаружения (0,03%); N/A: не применимо; LOQ - предел количественного определения

Пример 3: Условия скрининга композиции PAO в растворе МСТ

Эксперименты по факторам, влияющим на F15, показали, что API был относительно стабильным в МСТ в условиях высокой температуры (50°C). Следовательно, рассматривают возможность стимулирования растворения PAO посредством нагревания.

Таблица 34: Композиция для растворения API посредством нагревания

Номер лота	F15-180929
Названия вспомогательных веществ	Теоретическая масса
PAO	20 мг
МСТ	10 г

Способы: Температура магнитной мешалки с постоянной температурой была установлена на 50°C. После того как температура достигала 50°C, исходные и вспомогательные вещества взвешивали и помещали в круглодонную колбу на 25 мл. Смесь перемешивали на скорости, установленной на 800 об/мин, в темноте и признаки наблюдали в различные моменты времени. После того как смесь становилась прозрачной, забирали образец и фильтровали через нейлоновую миллиметровую фильтровальную мембрану с размером пор 0,22 мкм. Содержание и родственные вещества определяли методом HPLC.

Статус образца:

Таблица 35: Признаки, наблюдаемые в различные моменты времени во время растворения PAO путем нагревания

Контрольная точка	Признаки
Самое начало перемешивания	PAO ресуспендировали в МСТ, и система была мутной с большим количеством явных крупных частиц.

Перемешивание в течение 15 мин	За исключением небольшого числа видимых крупных частиц система выглядела прозрачной.
Перемешивание в течение 30 мин	Видимых нерастворенных веществ не было обнаружено, и система выглядела прозрачной и светопропускаемой.
Перемешивание в течение 1 ч	Признаки были такими же как таковые в контрольной точке перемешивания в течение 30 мин.
Перемешивание в течение 2 ч	Признаки были такими же как таковые в контрольной точке перемешивания в течение 30 мин.
Перемешивание в течение 4 ч	Признаки были такими же как таковые в контрольной точке перемешивания в течение 30 мин.

Результаты:

Таблица 36: Результаты по детекции HPLC F15 в различные моменты времени во время растворения путем нагревания

Название	Время отбора проб	RT	Измерения, %	Суммарный % примесей	Внешние признаки	Содержание, %	RSD, %
F15-180929 (РАО+МСТ)	0,5 ч	14,945	99,4157	0,58	Прозрачная маслянистая жидкость	0,2005	0,53
		30,517	0,3651				
		31,446	0,0462				
		35,520	0,1731				
	1 ч	14,916	99,2742	0,73			
		28,050	0,1021				
		30,488	0,3745				
		31,429	0,0565				
		35,502	0,1927				
	2 ч	14,885	99,3120	0,69			
		27,997	0,0946				
		30,455	0,3791				
		31,385	0,0539				
		35,482	0,1603				
	4 ч	14,842	99,3127	0,69			
		27,965	0,0894				
		30,413	0,3891				
		31,359	0,0515				
		35,459	0,1573				

Анализ: Результаты представлены в Таблице 36. После того как образец перемешивали до прозрачного состояния (0,5 ч-4 ч), содержание достигало теоретической концентрации (0,2%), и фениларсоновая кислота не образовывалась. Одновременно, примесь при времени удержания 28 мин вновь образовывалась через 1 ч. Эта примесь происходила от активных фармацевтических ингредиентов. Следовательно, перемешивание и нагревание в течение 0,5 ч было оптимальным условием приготовления композиции.

Пример 4: Эксперименты по высвобождению РАО *in vitro*

Было приготовлено четыре композиции, и проводили эксперименты *in vitro* для имитации высвобождения композиций в желудке. Поскольку РАО имел более высокое сродство к белкам, раствор 0,1 н HCl временно использовали совместно искусственного желудочного сока. Унифицированная концентрация композиции составила 2 мг/г. Высвобождение композиции исследовали путем измерения растворения.

Таблица 37: Способ растворения для экспериментов по высвобождению *in vitro*

Среда для высвобождения/объем	Скорость	Контрольные точки отбора проб	Температура	Способ
0,1 н соляная кислота/200 мл	100 об/мин	15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин и 120 мин	37±0,5°C	Способ растворения перемешиванием на лопастной мешалке

4.1 Исследование по растворению и стабильности РАО в 0,1 н HCl

20 мг РАО взвешивали, и эксперименты по растворению проводили в соответствии с вышеописанным способом растворения (повторяли один раз для того же образца). Образцы отбирали в различные моменты времени в объеме образца 3 мл, и никакой раствор не дополняли после отбора образцов. Каждый образец подвергали 0,22 мкм-фильтрованию. Детекцию HPLC выполняли для фильтрата для исследования скорости растворения и стабильности. Раствор, полученный через 2 часа растворения, непрерывно вводили в течение 24 ч для исследования стабильности.

Результаты представлены на Фиг. 1 и в Таблицах 38-41:

Таблица 38: Исследование по скорости растворения РАО путем способа растворения

Информация об образце	образец РАО 1	образец РАО 2
Время (мин)	Накопительное высвобождение (%)	

0	0	0
15	18,77	14,17
30	35,13	24,33
45	46,68	30,92
60	55,83	0,00 (данные утеряны из-зи проблемы с HPLC)
120	85,04	79,29

Таблица 39: Родственные вещества при растворении образца 1 образца РАО

Время	RT	Площадь, %	Суммарный % примесей
15 мин	5,539	0,3937	1,80
	7,613	1,0269	
	15,841	98,1977	
	20,882	0,3817	
30 мин	5,541	0,6226	6,17
	7,632	3,1118	
	15,864	93,8296	
	18,540	0,3762	
	20,882	2,0599	
45 мин	5,528	0,4429	7,34
	7,606	4,3722	
	15,830	92,6648	
	18,465	0,5120	
	20,141	0,3500	
	20,89	1,6580	
1 ч	5,517	0,4258	7,43
	7,571	4,8278	
	15,813	92,5727	
	18,443	0,3926	
	20,145	0,3062	
	20,885	1,4748	
2 ч	5,503	0,5	5,44
	7,566	2,8557	
	15,805	94,5582	

	16,786	0,0593
	18,439	0,2538
	20,877	1,7730

Таблица 40: Родственные вещества при растворении образца 2 образца РАО

Время	RT	Площадь,%	Суммарный % примесей
15 мин	5,54	0,7842	7,01
	7,615	3,8508	
	15,855	92,9863	
	18,525	0,5621	
	20,966	1,8166	
30 мин	5,528	0,69	6,03
	7,615	3,8168	
	15,870	93,9682	
	18,547	0,2166	
	20,974	1,3085	
45 мин	5,512	0,6174	7,13
	7,583	3,5237	
	15,819	92,6648	
	16,797	0,0880	
	18,458	0,6202	
	20,887	2,2803	
1 ч	5,498	0,9555	6,39
	7,559	2,9402	
	15,799	93,6145	
	16,774	0,0634	
	18,433	0,4308	
	20,122	0,0413	
	20,876	1,9543	
2 ч	5,514	0,5835	8,26
	7,586	4,8660	
	15,817	91,7416	
	16,806	0,1048	

	17,560	0,0743
	18,450	0,3442
	20,885	2,2857

Таблица 41: результаты по определению стабильности в течение 24 ч (пластина для впрыскивания жидкости, liquid injection plate) образца 1 образца РАО, растворяемого в течение 2 ч

Время	RT	Площадь,%	Суммарный % примесей
0 ч	5,514	0,5835	8,26
	7,586	4,8660	
	15,817	91,7416	
	16,806	0,1048	
	17,560	0,0743	
	18,450	0,3442	
	20,885	2,2857	
2 ч	5,514	0,3373	7,89
	7,590	4,9222	
	15,820	92,1117	
	16,789	0,1023	
	18,446	0,2885	
	20,878	2,2380	
4 ч	5,528	0,3084	7,98
	7,602	4,8785	
	15,832	92,0247	
	16,812	0,1277	
	17,580	0,0406	
	18,463	0,3277	
	20,892	2,2924	
8 ч	5,524	0,3731	8,23
	7,603	4,9485	
	15,843	91,7686	
	16,814	0,1095	
	17,571	0,1033	

	18,469	0,4172	
	20,891	2,2798	
12 ч	5,524	0,3531	7,95
	7,595	4,9000	
	15,848	92,0488	
	16,837	0,1339	
	18,528	0,2220	
	20,963	2,3423	
24 ч	5,555	0,2967	7,84
	7,664	4,8424	
	15,886	92,1565	
	16,852	0,1088	
	18,559	0,3403	
	20,961	2,2552	

Анализ: В этом эксперименте от времени, когда порошок РАО был добавлен в среду для растворения, до окончания растворения нерастворенный РАО оставался плавать на поверхности среды для растворения, и никакую суспензию не обнаруживали в среде, что указывает на плохую смачиваемость; и было относительно меньше плавающих веществ после эксперимента по растворению. С учетом этого профиля API находился в растворенном состоянии все время, и этот профиль не демонстрирует существенного замедления. В процессе растворения возникало большое число примесей, и с этими примесями происходили нерегулярные изменения. Это может быть следствием плохой растворимости фениларсоновой кислоты, основной примеси, возникающей при расщеплении API, в кислоте, времени растворения и состояния или тому подобного. Родственные вещества по существу имели тенденцию оставаться стабильными после 24-часового непрерывного введения образца, растворяемого в течение 2 ч. В процессе растворения происходила световая экспозиция, но стабильность в течение 24 ч измеряли в инъекционной пластине (injection plate), что означает измерение стабильности при световой экспозиции. Следовательно, было определено, что API был стабилен в 0,1 н соляной кислоте. Однако в процессе растворения требовалась строгая защита от света.

4.2 Имитированное высвобождение РАО в растворе МСТ и твердой дисперсии глицерил бегената

Способы приготовления образца:

F1: такой же как F15-180929.

F2: 15 г глицерил бегената нагревали до 85°C до расплавления глицерил бегената до жидкого состояния, и затем добавляли 30 мг РАО и растворяли в нем. Полученный в результате продукт охлаждали до комнатной температуры и гранулировали путем просеивания через сито 30 меш. Таким образом получали твердую дисперсию бегената, содержащую 2 мг/г РАО.

Экспериментальные способы для стимулирования высвобождения: 5 г раствора МСТ и 5 г твердой дисперсии глицерил бегената (2 мг/г) брали отдельно (повторяли один раз для каждого образца). Эксперименты по высвобождению проводили в соответствии со вышеописанным способом с объемом пробы 3 мл, и никакой раствор не дополняли после отбора образцов. Образец фильтровали через ультратонкую фильтровальную мембрану 0,22 мкм. Фильтрат исследовали на высвобождение методом HPLC. После завершения эксперимента по растворению плавающее на поверхности масло МСТ и порошок твердой дисперсии глицерил бегената собирали, разбавляли и растворяли и анализировали методом HPLC для исследования родственных веществ.

Результаты представлены на Фиг. 2-3 и в Таблицах 42-45:

Таблица 42: Накопительное высвобождение раствора МСТ (F1)

Информация об образце	образец 1 МСТ	образец 2 МСТ
Время (мин)	Накопительное высвобождение (%)	
0	0	0
15	15,24	12,81
30	22,78	19,04
45	31,72	17,24
60	39,58	29,96
120	56,29	44,52

Таблица 43: Накопительное высвобождение глицерил бегената (F2)

Информация об образце	Твердая дисперсия глицерил бегената 1	Твердая дисперсия глицерил бегената 2
Время (мин)	Накопительное высвобождение (%)	
0	0	0
15	1,38	1,28
30	2,99	0,00
45	4,76	2,05
60	7,89	5,78
120	10,97	1,70

Таблица 44: Родственные вещества плавающего на поверхности масла МСТ после эксперимента по растворению F1

Название	RT	Площадь, %	Суммарный % примесей
Образец 1	9,271	1,5237	4,13
	17,780	95,8681	
	19,324	0,1311	
	24,658	0,0494	
	26,758	0,1878	
	28,61	0,141	
	30,37	0,5875	
	32,566	0,156	
	34,27	0,0658	
	36,139	0,1153	
	39,812	0,7797	
	40,438	0,3946	

Таблица 45: Родственные вещества плавающего на поверхности глицерил бегената после эксперимента по растворению F2

Название	RT	Площадь, %	Суммарный % примесей
Образец 1	5,29	0,023	3,09
	9,247	1,5957	

	17,889	96,9111	
	19,519	0,0666	
	24,81	0,085	
	27,261	0,1406	
	27,788	0,2861	
	29,181	0,0558	
	30,984	0,4433	
	33,238	0,07	
	33,985	0,0414	
	37,368	0,1065	
	41,045	0,175	
Образец 2	5,258	0,0221	2,79
	9,115	1,2046	
	17,773	97,2062	
	19,426	0,0888	
	24,705	0,1154	
	27,152	0,1269	
	27,662	0,4231	
	30,841	0,4272	
	33,086	0,0592	
	33,716	0,0857	
	37,076	0,0999	
	40,8	0,1407	

Анализ: Результаты представлены в таблицах выше. По сравнению с чистым АРІ АРІ высвобождался медленнее из раствора МСТ (F1) и не достигал плато растворения через 2 ч. Это показывает, что РАО высвобождался из препарата МСТ замедленным образом в имитированном желудочном соке, что облегчало снижение местного раздражения слизистой желудка РАО. РАО плохо высвобождался из твердой дисперсии глицерил бегената (F2). Твердую дисперсию получали из нерастворимого в воде глицерил бегената, и частицы были относительно рыхлыми. Соответственно, порошок образца почти не смачивался во время экспериментов по растворению, но плавал на поверхности среды для растворения. Следовательно, РАО почти не

высвобождался. Некоторые примеси были вновь получены для образца после эксперимента по растворению. Это может быть вызвано таким фактом как световая экспозиция или средой для растворения, содержащейся в осадках после растворения.

4.3 Эксперименты по имитации высвобождения *in vitro* РАО из суспензии МС и РАО из суспензии МС с Tween 80

Способы получения образца: 10 мг РАО и 5 г водного раствора метилцеллюлозы (МС) (F3, с концентрацией МС 2%, масс./об.) или водного раствора МС, содержащего 0,1% (масс./об.) Tween 80 (F4, также МС с концентрацией 2%, масс./об.) взвешивали, и перемешивали на магнитной мешалке в течение 30 мин. Затем все образцы добавляли в среду для растворения. Дополнительно образцы с такой же концентрацией получали соответствующим образом и фильтровали через фильтровальную мембрану 0,22 мкм. Содержание и родственные вещества определяли методом HPLC и выполняли всесторонний анализ в соответствии с результатами.

Способ расчета: Накопительное высвобождение рассчитывали по начальному количеству введенного РАО с исключением РАО, растворенного в исходной суспензии.

Накопительное высвобождение = [(концентрация АРІ в контрольной точке забора проб * объем среды высвобождения) + концентрация АРІ в предыдущей контрольной точке забора проб * объем пробы в предыдущей контрольной точке]/(вводное количество - концентрация растворенного вещества в суспензии * масса суспензии).

Результаты представлены на Фиг. 4-5 и в Таблицах 46-49:

Таблица 46: Накопительное высвобождение суспензии МС

Информация об образце	Суспензия МС 1 (F3)	Суспензия МС 2 (F4)
Время (мин)	Накопительное высвобождение (%)	
0	0	0
15	39,25	27,57
30	35,25	27,75
45	48,33	35,51
60	48,99	38,64
120	54,11	33,04

Таблица 47: Накопительное высвобождение суспензии МС+0,1% Tween 80

Информация об образце	Суспензия 1 МС+ Tween 80 (F4)	Суспензия 2 МС+ Tween 80 (F5)
Время (мин)	Накопительное высвобождение (%)	
0	0	0
15	43,2	24,32
30	50,76	35,66
45	62,16	53,92
60	67,36175	60,16
120	71,32363	63,09175

Таблица 48: Результаты определения родственных веществ для нерастворимых веществ после экспериментов по растворению суспензии МС и суспензии МС+Tween 80

Название	RT	RRT	Площадь	Площадь, %	Суммарный % примесей
F3	8,598	0,50	9,9086	0,759	3,07
	17,026	1,00	1265,4	96,9253	
	22,539	1,32	30,23259	2,3157	
F4	8,046	0,49	9,33755	2,3907	4,31
	16,304	1,00	373,73837	95,6885	
	21,214	1,30	7,50208	1,9208	

Таблица 49: Результаты определения родственных веществ для фильтрата после приготовления образца суспензии МС и суспензии МС+Tween 80

Название	RT	RRT	Площадь	Площадь, %	Суммарный % примесей
F3	8,003	0,49	9,45747	2,2153	2,22
	16,275	1,00	417,45660	97,7847	
F4	8,046	0,49	9,33755	2,3907	4,31
	16,304	1,00	373,73837	95,6885	
	21,214	1,30	7,50208	1,9208	

Анализ: Для двух суспензий метилцеллюлозы высвобождение по существу достигало плато через 1 ч, и накопительное высвобождение было близко к таковому раствора МСТ. Однако было небольшое количество нерастворимых веществ, наблюдаемых в текущем экспериментальном процессе. В комбинации с результатами по исследованию родственных веществ в фильтрате после получения образца, представленных в Таблице 49, можно заключить, что образец имел плохую стабильность в двух средах и был сильно разрушен, что таким образом привело к состоянию «псевдоустановившегося высвобождения» в экспериментах по имитированному высвобождению.

Пример 5: Кинетическое исследование РАО *in vivo* на животных

5.1 Кинетическое исследование перорального препарата МСТ РАО *in vivo* на обезьянах

Отбирали две группы обезьян, один самец и одна самка в каждой группе. Первой группе (самец 101 и самка 102) РАО вводили перорально с МСТ в качестве носителя в дозе 0,3 мг/кг/сутки в течение 2 недель подряд. Кровь брали через 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24 и 48 часов после введения в последние сутки для определения концентрации соединения в крови (цельной крови, не плазмы).

Второй группе (самец 301 и самка 302) РАО вводили перорально также с МСТ в качестве носителя в дозе 0,3 мг/кг путем однократного введения. Кровь брали через 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24 и 48 часов после введения также для определения концентрации соединения в цельной крови. После этого введение прекращали на 5 суток, до того как РАО был перорально введен также с МСТ в качестве носителя в дозе 0,6 мг/кг путем однократного введения. Кровь брали через 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24 и 48 часов после введения для определения концентрации соединения в цельной крови.

Таблица 50: Концентрации в крови в различные моменты времени

Образец крови					
Группа	Время отбора образцов	ID животного	Аналит	Концентрация (нг/мл)	Средняя концентрация (нг/мл)
Соединение РАО 0,3 мрк (мг/кг) РО (перорально)	0,5 ч	101	PI01 (РАО)	80,9	82,2
		102		83,4	
		301		2,71	15,2
		302		27,7	

	1 ч	101	93,6	88,3
		102	83,0	
		301	20,9	28,5
		302	36,1	
	2 ч	101	109	120
		102	130	
		301	26,6	38,7
		302	50,7	
	4 ч	101	172	157
		102	141	
		301	36,7	41,6
		302	46,5	
	8 ч	101	26,9	45,1
		102	63,2	
		301	54,7	51,2
		302	47,6	
	12 ч	101	27,1	42,4
		102	57,7	
		301	75,9	59,3
		302	42,7	
24 ч	101	89,3	99,7	
	102	110		
	301	38,8	33,3	
	302	27,8		
48 ч	101	99,8	97,5	
	102	95,2		
	301	19,9	21,4	
	302	22,8		
Соединение РАО, 0,6 мрк (мг/кг) РО (перорально)	0,5 ч	301	31,7	38,6
		302	45,5	
	1 ч	301	126	135
		302	144	
	2 ч	301	116	127

		302		137	
4 ч		301		125	133
		302		141	
8 ч		301		96,6	109
		302		121	
12 ч		301		71,6	85,5
		302		99,4	
24 ч		301		45,5	55,2
		302		64,9	
48 ч		301		32,9	42,0
		302		51,1	

Таблица 51: фармакокинетические параметры при 0,3 трк (мг/кг)

ID животного	101	102	Средн ее	ID животного	301	302	Средн ее
Rsq_adj	ND	ND	--	Rsq_adj	ND	0,877	--
Но. точек, используемых для T _{1/2}	0,00	0,00	0,00	Точки для T _{1/2}	0,00	5,00	ND
C _{max} (нг/мл)	172	141	157	C _{max} (нг/мл)	75,9	50,7	63,3
T _{max} (ч)	4,00	4,00	4,00	T _{max} (ч)	12,0	2,00	7,00
T _{1/2} (ч)	ND	ND	ND	T _{1/2} (ч)	ND	38,6	ND
T _{last} (ч)	48,0	48,0	48,0	T _{last} (ч)	48,0	48,0	48,0
AUC _{0-last} (нг·ч/мл)	3760	4500	4130	AUC _{0-last} (нг·ч/мл)	1880	1554	1717
AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	ND	ND	ND	AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	ND	2823	ND
MRT _{0-last} (ч)	26,1	24,8	25,4	MRT _{0-last} (ч)	20,8	20,7	20,8
MRT _{0-inf} (ч)	ND	ND	ND	MRT _{0-inf} (ч)	ND	58,0	ND
AUC _{Extra} (%)	ND	ND	ND	AUC _{Extra} (%)	ND	45,0	ND
AUMC _{Extra} (%)	ND	ND	ND	AUMC _{Extra} (%)	ND	80,4	ND

AUC – площадь под кривой; AUMC – площадь под первым участком

фармакинетической кривой; MRT – среднее время удержания

Таблица 52: фармакокинетические параметры при 0,6 трк (мг/кг)

ID животного	301	302	Среднее
Rsq_adj	0,883	0,897	--

No. точек, используемых для $T_{1/2}$	6,00	6,00	6,00
C_{max} (нг/мл)	126	144	135
T_{max} (ч)	1,00	1,00	1,00
$T_{1/2}$ (ч)	23,5	29,9	26,7
T_{last} (ч)	48,0	48,0	48,0
AUC_{0-last} (нг·ч/мл)	2807	3796	3302
AUC_{0-inf} (нг·ч/мл)	3925	6004	4964
MRT_{0-last} (ч)	18,5	19,7	19,1
MRT_{0-inf} (ч)	36,6	46,0	41,3
AUC_{Extra} (%)	28,5	36,8	32,6
$AUMC_{Extra}$ (%)	63,8	72,9	68,4

Примечания: ND: Не определено (Параметры не определены из-за неадекватно определенной конечной фазы элиминации)
 BQL: За пределами нижней границы количественного определения (LLOQ)
 Если уточненный rsq (коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе) составляет менее 0,9, $T_{1/2}$ не может быть точно определено.
 Если % AUC_{Extra} более 20%, AUC_{0-inf} , Cl , MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.
 Если % $AUMC_{Extra}$ более 20%, MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.
 Если уточненный коэффициент линейной регрессии значения концентрации в конечной фазе составляет менее 0,9, тогда $T_{1/2}$ возможно не может быть точно определено.

Анализ: После однократного перорального введения препарата PAO в МСТ обезьянам PAO может всасываться в кровь, и концентрация достигала максимальной в течение 4 часов. PAO имел длительный период полувыведения из крови, составляющий примерно 26,7 часов, что указывает на то, что более высокая концентрация в крови может поддерживаться при пероральном введении PAO один раз в сутки. В заключение, представленные результаты показывают, что препарат PAO в МСТ можно использовать для пероральной доставки PAO. После перорального введения препарата PAO в МСТ обезьянам каждые сутки в дозе 0,3 мг/кг/сутки в течение 2 недель подряд среднее время экспозиции PAO в крови ($AUC_{0-last} = 4130$ нг·ч/мл) составило примерно в 2,4 раз дольше, чем таковое при однократном пероральном введении ($AUC_{0-last} = 1717$ нг·ч/мл), что указывает на то, что повторное введение приводит к накоплению лекарственного средства. Было выдвинуто предположение, что введение следует останавливать на 1-2 сутки после непрерывного ежесуточного перорального введения лекарственного средства в течение 2 недель или в пределах 2 недель.

5.2 Кинетическое исследование перорального препарата РАО в кунжутном масле и внутривенного РАО *in vivo* у обезьян

Жирные кислоты в МСТ представляют собой главным образом среднецепочечные насыщенные жирные кислоты, в то время как жирные кислоты в кунжутном масле представляют собой главным образом длинноцепочечные ненасыщенные жирные кислоты. Между этими двумя существуют существенные различия. Также, длинноцепочечные жирные кислоты всасываются в основном в лимфатических сосудах в кишечнике, в то время как среднецепочечные жирные кислоты всасываются главным образом клетками слизистой кишечника. Следовательно, авторы настоящего изобретения определяли кинетику препарата РАО в кунжутном масле, перорально введенного обезьянам, и сравнивали ее с кинетикой внутривенно введенного РАО.

Были отобраны две группы обезьян, все из которых были самцами. РАО вводили первой группе (С1001 и С1002) путем внутривенной инъекции с 1% DMSO в качестве носителя в фактической дозе 0,118 мг/кг (номинальная доза: 0,100 мг/кг) путем однократного введения. РАО перорально вводили второй группе (С2001 и С2002) с кунжутным маслом в качестве носителя в фактической дозе 0,168 мг/кг (номинальная доза: 0,200 мг/кг) путем такого же однократного введения. Для каждой группы кровь брали через 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24 и 48 часов после введения для определения концентрации соединения в крови (цельной крови, не плазмы).

Результаты представлены в Таблице 53 и на Фиг. 6А-6В:

Таблица 53: Результаты кинетического исследования *in vivo* на обезьянах

Фармакокинетика у обезьян (нг/мл)							
РАО							
IV				PO			
IV время (ч)	С1001	С1002	Среднее IV	Время PO (ч)	С2001	С2002	Среднее PO
0,0000	BQL	BQL	ND	0,000	BQL	BQL	ND
0,0830	2400	2470	2435	0,0830	BQL	BQL	ND
0,250	1040	1230	1135	0,250	4,11	20,4	12,3
0,500	513	678	596	0,500	14,0	45,0	29,5
1,00	236	256	246	1,00	36,0	41,4	38,7
2,00	112	113	113	2,00	35,1	45,3	40,2
4,00	68,7	87,6	78,2	4,00	41,4	43,5	42,5

8,00	40,5	47,1	43,8	8,00	25,1	26,0	25,6
12,0	36,6	39,6	38,1	12,0	21,6	19,4	20,5
24,0	21,8	26,9	24,4	24,0	13,8	11,9	12,9
48,0	23,2	20,8	22,0	48,0	8,88	9,00	8,94
Rsq_adj	0,516	0,869	--	Rsq_adj	0,949	0,812	--
No точек, используемых для T _{1/2}	6,00	4,00	ND	No точек, используемых для T _{1/2}	4,00	4,00	4,00
C ₀ (нг/мл)	3637	3493	3565	C _{max} (нг/мл)	41,4	45,3	43,4
T _{1/2} (ч)	24,3	35,3	29,8	T _{max} (ч)	4,00	2,00	3,00
Vd _{ss} (л/кг)	0,894	0,933	0,914	T _{1/2} (ч)	27,0	28,0	27,5
Cl (мл/мин/кг)	0,507	0,436	0,471	T _{last} (ч)	48,0	48,0	48,0
T _{last} (ч)	48,0	48,0	48,0	AUC _{0-last} (нг·ч/мл)	828	824	826
AUC _{0-last} (нг·ч/мл)	2477	2762	2620	AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	1174	1187	1181
AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	3289	3821	3555	MRT _{0-last} (ч)	18,2	17,1	17,7
MRT _{0-last} (ч)	11,8	11,4	11,6	MRT _{0-inf} (ч)	38,5	38,9	38,7
MRT _{0-inf} (ч)	29,4	35,7	32,5	AUC _{Extra} (%)	29,5	30,6	30,0
AUC _{Extra} (%)	24,7	27,7	26,2	AUMC _{Extra} (%)	66,7	69,5	68,1
AUMC _{Extra} (%)	69,7	76,9	73,3	Биодоступность (%) ^a	--	--	15,8

Примечания: ND: Не определено (Параметры не определены из-за неадекватно определенной конечной фазы элиминации)
 BQL: За пределами нижней границы количественного определения (LLOQ)
 Если уточненный rsq (коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе) составляет менее 0,9, T_{1/2} не может быть точно определено.
 Если % AUC_{Extra} более 20%, AUC_{0-inf}, Cl, MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.
 Если % AUMC_{Extra} более 20%, MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.
 Если уточненный коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе составляет менее 0,9, T_{1/2} не может быть точно определено.
 а: Биодоступность (%) рассчитывали с использованием AUC_{0-inf} (% AUC_{Extra} менее 20%) или AUC_{0-last} (% AUC_{Extra} более 20%) с номинальной дозой.

Анализ: После однократного перорального введения препарата PAO в кунжутном масле обезьянам (в дозе 0,168 мг/кг) PAO также может всасываться в кровь, и концентрация в крови сходным образом достигала максимальной в течение 4 часов. Период полувыведения PAO из крови составил примерно 27,5 часа. Средняя экспозиция PAO в крови (AUC_{0-last} = 826 нг·ч/мл) составила примерно 0,48 от средней экспозиции при однократном пероральном введении препарата PAO в МСТ для 0,3 мг/кг (AUC_{0-last} = 1717 нг·ч/мл) и примерно 0,25 от средней экспозиции для 0,6 мг/кг

(AUC_{0-last} = 3302 нг·ч/мл). Это показывает, что пероральные препараты РАО в кунжутном масле и в МСТ были сравнимы по кинетике и биодоступности *in vivo*.

5.3 Кинетическое исследование перорального препарата РАО в МСТ *in vivo* у биглей

Были выбраны две группы биглей, все из которых были самцами. Первой группе (D1001 и D1002) РАО вводили путем *iv* внутривенной инъекции с 1% DMSO в качестве носителя в фактической дозе 0,101 мг/кг (номинальная доза: 0,100 мг/кг) путем однократного введения. Второй группе (D2001 и D2002) РАО вводили перорально с кунжутным маслом в качестве носителя в фактической дозе 0,169 мг/кг (номинальная доза: 0,200 мг/кг) путем такого же однократного дозирования. Для каждой группы брали кровь через 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24 и 48 часов после введения для определения концентрации соединения в крови (цельной крови, не плазмы).

Результаты представлены в Таблице 54 и на Фиг. 7А-7В:

Таблица 54: Результаты кинетического исследования *in vivo* у биглей

Фармакокинетика у биглей (нг/мл)							
РАО							
IV				PO			
IV время (ч)	D1001	D1002	Среднее IV	время PO (ч)	D2001	D2002	Среднее PO
0,0000	BQL	BQL	ND	0,000	BQL	BQL	ND
0,0830	603	657	630	0,0830	BQL	BQL	ND
0,250	238	411	325	0,250	6,36	BQL	ND
0,500	146	219	183	0,500	14,5	6,72	10,6
1,00	68,4	102	85,2	1,00	18,1	10,9	14,5
2,00	43,2	75,0	59,1	2,00	20,6	16,7	18,7
4,00	20,6	31,5	26,1	4,00	16,1	15,5	15,8
8,00	13,5	17,4	15,5	8,00	9,81	11,3	10,6
12,0	7,65	12,9	10,3	12,0	7,62	10,6	9,11
24,0	6,27	8,49	7,38	24,0	4,02	5,88	4,95
48,0	4,41	5,46	4,94	48,0	BQL	BQL	ND
Rsq_adj	0,998	0,940	--	Rsq_adj	0,997	0,967	--
No точек, используемых для T _{1/2}	3,00	3,00	3,00	No точек, используемых для T _{1/2}	3,00	4,00	ND

C ₀ (нг/мл)	957	830	893	C _{max} (нг/мл)	20,6	16,7	18,7
T _{1/2} (ч)	45,6	30,0	37,8	T _{max} (ч)	2,00	2,00	2,00
Vd _{ss} (л/кг)	4,42	2,27	3,35	T _{1/2} (ч)	12,6	15,0	13,8
Cl (мл/мин/кг)	1,75	1,42	1,59	T _{last} (ч)	24,0	24,0	24,0
T _{last} (ч)	48,0	48,0	48,0	AUC _{0-last} (нг·ч/мл)	220	245	233
AUC _{0-last} (нг·ч/мл)	662	936	799	AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	293	372	333
AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	952	1173	1062	MRT _{0-last} (ч)	8,89	10,4	9,64
MRT _{0-last} (ч)	10,7	10,3	10,5	MRT _{0-inf} (ч)	17,1	22,4	19,8
MRT _{0-inf} (ч)	42,1	26,6	34,4	AUC _{Extra} (%)	24,8	34,1	29,5
AUC _{Extra} (%)	30,5	20,2	25,3	AUMC _{Extra} (%)	61,0	69,5	65,3
AUMC _{Extra} (%)	82,3	69,1	75,7	Биодоступность (%) ^a	--	--	14,6

Примечания: ND: Не определено (Параметры не определены из-за неадекватно определенной конечной фазы элиминации)

BQL: За пределами нижней границы количественного определения (LLOQ)

Если уточненный *gsq* (коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе) составляет менее 0,9, T_{1/2} не может быть точно определено.

Если % AUC_{Extra} более 20%, AUC_{0-inf}, Cl, MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.

Если % AUMC_{Extra} более 20%, MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.

Если уточненный коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе составляет менее 0,9, T_{1/2} не может быть точно определено.

a: Биодоступность (%) рассчитывали с использованием AUC_{0-inf} (% AUC_{Extra} менее 20%) или AUC_{0-last} (% AUC_{Extra} более 20%) с номинальной дозой.

Анализ: После однократного перорального введения препарата PAO в кунжутном масле биглям концентрация в крови также достигала максимальной в течение 4 часов, и биодоступность была похожей, составляла примерно 15%. Однако, время экспозиции PAO в крови биглей составляло примерно одну четвертую от времени его экспозиции в крови обезьян. Это показывает, что липидный препарат PAO имел похожую биодоступность у различных видов животных, но имел относительно большую разницу в экспозиции.

5.4 Кинетическое исследование пероральных препаратов PAO в DMSO и в МСТ *in vivo* у мышей

Для определения различий между пероральным препаратом в DMSO и пероральным препаратом в МСТ провели кинетическое исследование *in vivo* на мышах. Самцов мышей разделили на две группы, по 3 мыши на группу. PAO вводили перорально одной группе (M01, M02 и M03) в 1% водном растворе DMSO в качестве

носителя в фактической дозе 0,0913 мг/кг (номинальная доза: 0,100 мг/кг). Препарат РАО в МСТ вводили другой группе (N01, N02 и N03) в фактической дозе 0,107 мг/кг (номинальная доза: 0,100 мг/кг). Кровь брали через 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8 и 24 часа после введения для определения концентрации соединения в крови (цельной крови, не плазмы).

Результаты представлены в Таблицах 55-56 и на Фиг. 8А-8Б:

Таблица 55: Результаты кинетического исследования перорального препарата РАО в 1% DMSO (доза: 0,0913 мг/кг) *in vivo* у мышей

Фармакокинетика РАО у мышей (нг/мл)							
РАО							
РО							
РО время (ч)	М01	М02	М03	Среднее РО	SD	CV (%)	
0,0830	1,39	0,678	0,783	0,950	±	0,384	40,4
0,250	1,82	0,916	1,08	1,27	±	0,482	37,9
0,500	2,02	0,899	0,951	1,29	±	0,633	49,0
1,00	2,27	0,874	1,22	1,45	±	0,727	50,0
2,00	1,27	1,04	1,29	1,20	±	0,139	11,6
4,00	2,59	1,29	1,38	1,75	±	0,726	41,4
6,00	1,89	1,30	1,21	1,47	±	0,369	25,2
8,00	1,69	1,07	0,954	1,24	±	0,396	32,0
24,0	0,509	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
РК(фармакокинетические) параметры	М01	М02	М03	Среднее РО	SD	CV (%)	
Rsq_adj	0,999	ND	ND	--	±	--	--
No точек, используемых для T _{1/2}	3,00	0,00	0,00	ND	±	--	--
C _{max} (нг/мл)	2,59	1,30	1,38	1,76	±	0,723	41,1
T _{max} (ч)	4,00	6,00	4,00	4,67	±	1,15	24,7
T _{1/2} (ч)	9,41	ND	ND	ND	±	ND	ND
T _{last} (ч)	24,0	8,00	8,00	ND	±	--	--
AUC _{0-last} (нг·ч/мл)	31,3	9,07	9,65	16,7	±	12,7	75,9
AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	38,2	ND	ND	ND	±	ND	ND
MRT _{0-last} (ч)	9,29	4,25	3,98	5,84	±	2,99	51,2
MRT _{0-inf} (ч)	14,4	ND	ND	ND	±	ND	ND
AUC _{Extra} (%)	18,1	ND	ND	ND	±	ND	ND
AUMC _{Extra} (%)	47,2	ND	ND	ND	±	ND	ND

Примечания: ND: Не определено (Параметры не определены из-за неадекватно определенной конечной фазы элиминации)
 BQL: За пределами нижней границы количественного определения (LLOQ)
 Если уточненный rsq (коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе) составляет менее 0,9, $T_{1/2}$ не может быть точно определено.
 Если % AUC_{Extra} более 20%, AUC_{0-inf} , Cl , MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.
 Если % $AUMC_{Extra}$ более 20%, MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.
 Если уточненный коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе составляет менее 0,9, $T_{1/2}$ не может быть точно определено.

Таблица 56: Результаты кинетического исследования перорального препарата PAO в МСТ (доза: 0,107 мг/кг) *in vivo* у мышей

Фармакокинетика PAO у мышей (нг/мл)							
PAO							
PO							
PO время (ч)	N01	N02	N03	Среднее PO	SD	CV (%)	
0,0830	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0,250	1,06	2,78	1,42	1,75	±	0,907	51,7
0,500	0,875	4,57	1,95	2,47	±	1,90	77,1
1,00	BQL	5,47	1,80	3,64	±	ND	ND
2,00	BQL	2,81	1,10	1,96	±	ND	ND
4,00	0,714	2,07	0,926	1,24	±	0,729	59,0
6,00	0,916	2,47	1,12	1,50	±	0,844	56,2
8,00	0,857	2,12	1,85	1,61	±	0,665	41,3
24,0	BQL	0,822	1,57	1,20	±	ND	ND
PK-параметры	N01	N02	N03	Среднее PO	SD	CV (%)	
Rsq_adj	ND	0,999	ND	--	±	--	--
No точек, используемых для $T_{1/2}$	0,00	3,00	0,00	ND	±	--	--
C_{max} (нг/мл)	1,06	5,47	1,95	2,83	±	2,33	82,5
T_{max} (ч)	0,250	1,00	0,500	0,583	±	0,382	65,5
$T_{1/2}$ (ч)	ND	11,5	ND	ND	±	ND	ND
T_{last} (ч)	8,00	24,0	24,0	ND	±	--	--
AUC_{0-last} (нг·ч/мл)	6,54	43,6	37,2	29,1	±	19,8	68,1
AUC_{0-inf} (нг·ч/мл)	ND	57,3	ND	ND	±	ND	ND
MRT_{0-last} (ч)	4,09	9,18	12,6	8,64	±	4,30	49,8
MRT_{0-inf} (ч)	ND	16,6	ND	ND	±	ND	ND
AUC_{Extra} (%)	ND	23,8	ND	ND	±	ND	ND
$AUMC_{Extra}$ (%)	ND	57,9	ND	ND	±	ND	ND

Примечания: ND: Не определено (Параметры не определены из-за неадекватно определенной конечной фазы элиминации)
 BQL: За пределами нижней границы количественного определения (LLOQ)
 Если уточненный gsq (коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе) составляет менее 0,9, $T_{1/2}$ не может быть точно определено.
 Если % AUC_{Extra} более 20%, AUC_{0-inf} , Cl , MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.
 Если % $AUMC_{Extra}$ более 20%, MRT_{0-inf} и Vd_{ss} не могут быть точно определены.
 Если уточненный коэффициент линейной регрессии значения концентрации в терминальной фазе составляет менее 0,9, $T_{1/2}$ не может быть точно определено.

Результаты показали, что биодоступность РАО, доставленного препаратом с МСТ, была очевидно выше, чем биодоступность РАО, доставленного водным раствором совместного растворителя DMSO. Дополнительно из данных Примера 4.2 и Таблицы 42 настоящего изобретения видно, что РАО высвобождался из препарата с МСТ замедленным образом в имитированном желудочном соке. Следовательно, липидный препарат РАО не только может обеспечить замедленное высвобождение РАО в желудочном соке, так чтобы облегчить раздражение слизистой желудка РАО, но также увеличивает биодоступность РАО.

5.5 Кинетическое исследование РАО *in vivo* у крыс

Для определения различий между препаратами РАО при различных путях введения, дозе и поле субъектов, которым вводят эти препараты, было проведено кинетическое исследование *in vivo* на крысах. Крыс разделяли на четыре группы, по 6 крыс на группу. Каждая группа включала 3 крыс-самок и 3 крыс-самцов. Первой группе РАО вводили внутривенно в номинальной дозе 0,1 мг/кг. Второй группе РАО вводили перорально в номинальной дозе 0,1 мг/кг. Третьей группе РАО вводили перорально в номинальной дозе 0,3 мг/кг. Четвертой группе РАО вводили перорально в номинальной дозе 0,9 мг/кг. Определяли концентрацию соединения в крови (цельной крови, не плазмы) в пределах 36 часов после введения.

Результаты представлены в Таблице 57:

Таблица 57: Средние фармакокинетические параметры РАО у самцов и самок крыс SD (Спрег-Доули) (n=6)

Группа	1		2		3		4	
Путь введения	IV		PO		PO		PO	
Уровень дозы (мг/кг)	0,1		0,1		0,3		0,9	
PK-параметры	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD

C₀ или C_{max} (нг/мл)	1390	130	71,7	30,2	262	55,1	665	174
T_{max} (ч)	--	--	4,67	1,03	5,33	2,07	7,00	3,03
T_{1/2} (ч)	7,59	0,992	7,26	1,11	6,83	0,769	7,68	1,59
Vd_{ss} (л/кг)	0,130	0,0114	--	--	--	--	--	--
CL (мл/мин/кг)	0,343	0,0312	--	--	--	--	--	--
AUC_{0-last} (h•нг/мл)	4790	432	739	288	2950	694	9120	2060
AUC_{0-inf} (h•нг/мл)	4890	436	767	294	3050	700	9710	1960
Биодоступность (%)	--	--	15,7	--	20,8	--	22,1	--

а: Биодоступность (%) рассчитывали по среднему AUC_{0-inf} и номинальной дозе.
"--" означает "не применимо"

Таблица 58: Соотношение дозы РАО у самцов и самок крыс SD после однократного перорального введения РАО

Пол	Сравниваемые дозы (мг/кг)			Соотноше ние доз	Значение C _{max}	Соотнош ение C _{max}	Значение AUC _{0-last}	Соотно шение AUC _{0-last}
	0,300	более	0,100					
Самец	0,300	более	0,100	3,00	230/59,6	3,86	2560/666	3,84
	0,900	более	0,300	3,00	580/230	2,52	8270/2560	3,23
	0,900	более	0,100	9,00	580/59,6	9,73	8270/666	12,4
Самка	0,300	более	0,100	3,00	294/83,8	3,51	3330/812	4,10
	0,900	более	0,300	3,00	749/294	2,55	9970/3330	2,99
	0,900	более	0,100	9,00	749/83,8	8,94	9970/812	12,3

Таблица 59: Сравнение по полу системной экспозиции РАО у самцов и самок крыс SD после однократного внутривенного или перорального введения РАО

Путь введения	Уровень дозы (мг/кг)	C ₀ или C _{max} (самка и самец)	Соотношение C ₀ или C _{max} (самка/самец)	Значение AUC _{0-last} (самка и самец)	Соотношение AUC _{0-last} (самка/самец)
IV	0,100	1420/1350	1,05	4630/4940	0,937
PO	0,100	83,8/59,6	1,41	812/666	1,22
PO	0,300	294/230	1,28	3330/2560	1,30
PO	0,900	749/580	1,29	9970/8270	1,21

5.6 Кинетическое исследование РАО *in vivo* у крыс

Для изучения воздействия этанола на пероральный препарат РАО в МСТ было проведено кинетическое исследование на крысах *in vivo*. Крыс разделяли на две группы, по 2 крысы на группу, один самец и одна самка в каждой группе. Одной группе (R01 и R02) перорально вводили препараты РАО в МСТ (РАО в растворе МСТ с концентрацией 1,5 мг/г) с использованием носителя, не содержащего этанол, в дозе 0,1 мрк (мг/кг). Другой группе (R01 и R02) перорально вводили препараты РАО в МСТ (содержащие 1,05% (об./об.) этанола) в дозе 0,2 мрк (мг/кг). Кровь брали через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8 и 24 часа после введения для определения концентрации соединения в крови.

Результаты представлены в Таблице 60:

Таблица 60: Воздействие этанола на РК (фармакокинетику) препаратов РАО в МСТ, введенных перорально крысам SD

Носитель (не содержащий этанол)			Композиция ДМПК (содержащая 1,05% (об./об.) этанола)	
В дозе 0,1 мрк (мг/кг)			В дозе 0,2 мрк (мг/кг)	
	PO1 (самец)	PO2 (самка)	PO1 (самец)	PO2 (самка)
PO время (ч)	R01	R02	R01	R02
0,250	3,73	4,35	14,4	20,0
0,500	8,89	7,93	30,2	49,2
1,00	11,7	12,0	47,1	64,8
2,00	17,4	11,2	61,4	117
4,00	17,8	14,0	98,3	210
6,00	14,4	13,7	121	193
8,00	10,6	11,9	96,2	140
24,0	6,58	3,69	11,0	15,4
PK-параметры	R01	R02	R01	R02
Rsq_adj	0,829	1,00	1,00	1,00
Но точек, используемых для T _{1/2}	3,00	3,00	3,00	3,00
C _{max} (нг/мл)	17,8	14,0	121	210
T _{max} (ч)	4,00	4,00	6,00	4,00
T _{1/2} (ч)	18,1	9,50	5,17	4,97

T_{last} (ч)	24,0	24,0	24,0	24,0
AUC_{0-last} (нг·ч/мл)	249	209	1305	2094
AUC_{0-inf} (нг·ч/мл)	421	260	1387	2204
MRT_{0-last} (ч)	10,2	9,75	8,90	8,38
MRT_{0-inf} (ч)	26,5	15,2	10,2	9,52
AUC_{Extra} (%)	40,9	19,5	5,91	5,01
$AUMC_{Extra}$ (%)	77,3	48,3	18,2	16,4

Таблица 61: Сводная таблица по воздействию этанола на РК препаратов PAO в МСТ, введенных перорально крысам SD

Препарат	Доза	AUC_{0-last}	Среднее	По сравнению с препаратом в такой же дозе, не содержащим этанол
Не содержащий этанол	0,1	249 209	229	
Содержащий этанол	0,2	1305	1700	3,71
		2094		

Видно, что добавление этанола к препарату PAO в МСТ может увеличивать экспозицию перорально введенного PAO в крови или увеличивать биодоступность перорально введенного PAO. Когда концентрация этанола составляет 1,05% (об./об.), биодоступность может быть увеличена в 2-3 раза.

Пример 6: Исследование токсичности различных препаратов PAO у животных

Для сравнения токсичности препарата PAO в МСТ и PAO в 0,1% водном растворе DMSO у животных отбирали 20 самцов мышей ICR и 20 самок мышей ICR, все в возрасте 10 недель. Самцов и самок мышей равно разделяли на 4 группы, которым внутрижелудочно вводили препарат PAO в МСТ и PAO в 0,1% водном растворе DMSO (об./об.) в количестве 1,5 или 0,75 мг/кг/сутки, соответственно, в течение 46 суток (Условия разделения мышей на группы и дозирования показаны в Таблице 62). Мышей взвешивали каждый день и гибель мышей документировали.

Таблица 62: Разделение мышей на группы и дозирование

Препарат	Доза	Число самок мышей	Число самцов мышей
----------	------	-------------------	--------------------

Препарат МСТ	1,5 мг/кг/сутки	5	5
	0,75 мг/кг/сутки	5	5
0,1% водный раствор DMSO	1,5 мг/кг/сутки	5	5
	0,75 мг/кг/сутки	5	5

После непрерывного введения в течение 46 суток все самки выжили. Средние массы в двух группах самок мышей, которым препарат РАО в МСТ и в 0,1% водном растворе DMSO вводили перорально в концентрации 0,75 мг/кг/сутки, увеличивалась медленно, и почти не было разницы между двумя группами по завершении введения (30,6 г и 30,2 г). Средние массы самок мышей, которым препарат РАО в МСТ вводили перорально в количестве 1,5 мг/кг/сутки медленно увеличились до 32,9 г. Однако средние массы мышей, которым водный раствор РАО в 0,1% DMSO вводили перорально, существенно уменьшались после второй недели и, наконец, падали до 24,4 г (Фиг. 9). Что касается самцов мышей, все мыши, которым препарат РАО в МСТ вводили перорально в количестве 0,75 мг/кг/сутки выжили, и масса каждой мыши медленно увеличивалась. Однако не было очевидной регулярности в изменениях массы мышей в других трех группах. Конкретные результаты были следующими: одна из 5 мышей, которым препарат РАО в МСТ вводили перорально 1,5 мг/кг/сутки, умерла на второй неделе введения; одна из 5 мышей, которым водный раствор РАО в 0,1% DMSO вводили перорально 0,75 мг/кг/сутки, умерла на второй неделе введения; и две из 5 мышей, которым водный раствор РАО в 0,1% DMSO вводили перорально в количестве 1,5 мг/кг/сутки, умерли на второй и шестой неделе введения, соответственно.

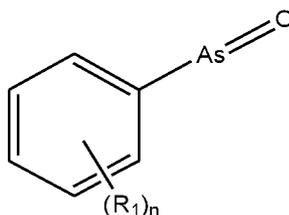
Эти результаты показывают, что хотя биодоступность РАО, доставляемого препаратом МСТ, была очевидно выше, чем биодоступность РАО, доставляемого водным раствором соразтворителя DMSO, токсичность препарата РАО в МСТ *in vivo* была существенно ниже.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая микромолекулярный ингибитор PI4KIII α (фосфатидилинозитол-4-киназа III α) и фармацевтически приемлемый носитель, где фармацевтически приемлемый носитель содержит липид.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где микромолекулярный ингибитор PI4KIII α представляет собой PAO (фениларсиноксид) и производное PAO.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где микромолекулярный ингибитор PI4KIII α имеет структуру формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли



формула (I),

где каждый R₁ независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, амина, карбамоила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкила, -As(O), группы -NH-(C₁₋₆алкил), N,N-(C₁₋₆алкил)₂, -NH-C(O)-R₂, -NH-S(O)₂-R₃, -C(O)OR₄ или гетероциклила, где n равен целому числу от 0 до 5, каждый из R₂ и R₃ независимо выбран из H, амина, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкила, группы -NH-(C₁₋₆алкил), N,N-(C₁₋₆алкил)₂, -C(O)OR₄, C₃₋₆циклоалкила, 6-12-членного арила или 3-6-членного гетероциклила, которые возможно замещены галогеном, нитро, циано, гидроксилом, амина, карбамоилом, арилом, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкинилом, C₂₋₆алкенилом, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкилом, 3-6-членным гетероциклилом, C₃₋₆циклоалкилом или Vn-O-, и R₄ представляет собой C₁₋₆алкил.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где каждый R₁ независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, амина, карбамоила, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкила, -As(O), группы -NH-(C₁₋₆алкил), N,N-(C₁₋₆алкил)₂ или -C(O)OR₄, где n равен целому числу от 0 до 2, и R₄ представляет собой C₁₋₆алкил.

5. Фармацевтическая композиция по п. 3, где каждый R₁ независимо выбран из H, галогена, нитро, циано, гидроксила, амина, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеноалкила или -As(O), где n равен целому числу от 0 до 2.

6. Фармацевтическая композиция по п. 3, где каждый R₁ независимо выбран из H, галогена, амина или C₁₋₆алкокси, где n равен 1.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где R₁ расположен в *орто*-положении или *пара*-положении относительно группы -As(O).

8. Фармацевтическая композиция по п. 3, где R₁ представляет собой H.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где микромолекулярный ингибитор PI4KIII α присутствует в фармацевтической композиции в количестве 0,01-20 мг/г, 0,05-20 мг/г, 0,1-20 мг/г, 0,2-20 мг/г, 0,5-20 мг/г, 0,8-20 мг/г, 1-20 мг/г, 1-18 мг/г, 1-16 мг/г, 1-14 мг/г, 1-12 мг/г, 1-10 мг/г, 2-10 мг/г, 2-8 мг/г, 2-6 мг/г, 3-6 мг/г, 0,2-15 мг/г, 0,2-12 мг/г, 0,2-10 мг/г, 0,2-8 мг/г, 0,2-6 мг/г, 0,2-4 мг/г, 0,2-2 мг/г, 0,2-1 мг/г или 0,2-0,8 мг/г.

10. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтически приемлемый носитель содержит по меньшей мере примерно 50% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 60% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 70% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 80% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 85% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 90% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 95% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 97% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 98% (масс./масс.), по меньшей мере примерно 99% (масс./масс.) или 100% (масс./масс.) липида.

11. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-10, где липид содержит липид с температурой плавления -20-80°C, -20-10°C или -20-0°C.

12. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-11, где липид имеет степень ненасыщенности 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1 или 0.

13. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-12, где липид содержит липид, в котором углеродная цепь жирной кислоты имеет длину в диапазоне 4-24, 4-22, 4-20, 6-20, 6-16, 6-14, 6-13, 6-12, 8-13, 8-12 или 8-10 атомов углерода.

14. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-13, где липид содержит липид, имеющий цепь жирной кислоты длиной 8 и 10, и возможно дополнительно содержит липид, в котором длина углеводородной цепи жирной кислоты составляет 12-22.

15. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-14, где цепь жирной кислоты липида представляет собой длинноцепочечную жирную кислоту, среднецепочечную жирную кислоту или короткоцепочечную жирную кислоту.

16. Композиция по п. 1, где липид представляет собой растительное масло.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где растительное масло представляет собой оливковое масло, чайное масло, рапсовое масло, арахисовое масло,

соевое масло, кукурузное масло, сафлоровое масло, масло земляного ореха, подсолнечное масло, масло канолы, масло грецкого ореха, миндальное масло, масло авокадо, касторовое масло, кокосовое масло, хлопковое масло, масло рисовых отрубей, кунжутное масло, очищенное пальмовое масло или их смесь.

18. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-17, где липид представляет собой жирную кислоту, сложный эфир жирной кислоты, спирт жирного ряда, липоид, парафин или их смесь.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, где липоид представляет собой фосфолипид, сложный эфир сахарозы, стероид, жирорастворимый витамин или их смесь.

20. Фармацевтическая композиция по п. 18, где сложный эфир жирной кислоты представляет собой глицерид, этиленгликолевый сложный эфир, пропиленгликолевый сложный эфир или их смесь.

21. Фармацевтическая композиция по п. 18, где сложный эфир жирной кислоты представляет собой моноэфир, диэфир, триэфир или их смесь.

22. Фармацевтическая композиция по п. 18, где сложный эфир жирной кислоты содержит глицериды октановой кислоты и/или декановой кислоты.

23. Фармацевтическая композиция по п. 18, где сложный эфир жирной кислоты содержит среднецепочечный триглицерид.

24. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-23, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит антиоксидант.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, где антиоксидант присутствует в количестве 0,001%-5% (масс.), 0,005%-5% (масс.), 0,01%-5% (масс.), 0,05%-5% (масс.), 0,1%-5% (масс.), 0,1%-3% (масс.), 0,1%-2% (масс.), 0,1%-1% (масс.), 0,1%-0,8% (масс.), 0,1%-0,5% (масс.), 0,1%-0,3% (масс.), 0,3%-2% (масс.), 0,5%-2% (масс.), 0,8%-2% (масс.) или 1%-2% (масс.) относительно массы фармацевтической композиции.

26. Фармацевтическая композиция по п. 24, где антиоксидант представляет собой сульфит, бисульфит, пиросульфит, дитиокарбамат, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, гидрокумарин, витамин Е, этаноламин, пропилгаллат, бутилированный гидроксанизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), нордигидрогваяретовую кислоту или глутатион.

27. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-26, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит модификатор вязкости, регулятор рН

или ароматизатор.

28. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-27, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит этанол.

29. Фармацевтическая композиция по п. 28, где этанол присутствует в количестве 10%-0,1% (об./об.).

30. Фармацевтическая композиция по п. 28, где этанол присутствует в количестве 8%-0,1% (об./об.), 7%-0,1% (об./об.), 6%-0,1% (об./об.), 5%-0,1% (об./об.), 4%-0,1% (об./об.), 3%-0,1% (об./об.), 2%-0,1% (об./об.), 1,5%-0,1% (об./об.), 1,2%-0,1% (об./об.), 8%-0,3% (об./об.), 8%-0,5% (об./об.), 8%-0,7% (об./об.), 8%-0,9% (об./об.), 8%-1% (об./об.), 6%-0,3% (об./об.), 5%-0,5% (об./об.), 4%-0,8% (об./об.), 3%-0,9% (об./об.) или 2%-1% (об./об.).

31. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-30, где фармацевтическую композицию используют для перорального, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения.

32. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-31, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетки, капсулы, суспензии, эмульсии, растворы, полутвердые препараты, пластыри или микроиглы.

33. Фармацевтическая композиция по п. 1, где микромолекулярный ингибитор Р14КШ α представляет собой фениларсиноксид, где фениларсиноксид присутствует в фармацевтической композиции в количестве 0,25-20 мг/г, и фармацевтически приемлемый носитель состоит из среднецепочечного триглицерида, состоит из среднецепочечного триглицерида и длинноцепочечного триглицерида или состоит из среднецепочечного триглицерида и этанола.

34. Способ получения фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-33, который включает смешивание микромолекулярного ингибитора Р14КШ α и фармацевтически приемлемого носителя с получением смеси.

35. Способ по п. 34, который включает смешивание микромолекулярного ингибитора Р14КШ α и фармацевтически приемлемого носителя посредством механической силы.

36. Способ по п. 35, где механическая сила представляет собой перемешивание, диспергирование, встряхивание или ультразвуковую обработку.

37. Способ по п. 34, который включает смешивание микромолекулярного ингибитора Р14КШ α и фармацевтически приемлемого носителя после расплавления

фармацевтически приемлемого носителя посредством нагревания.

38. Способ по п. 37, дополнительно включающий фильтрацию смеси.

39. Способ лечения заболевания, связанного с Р14КШ α , у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-33 субъекту, нуждающемуся в этом.

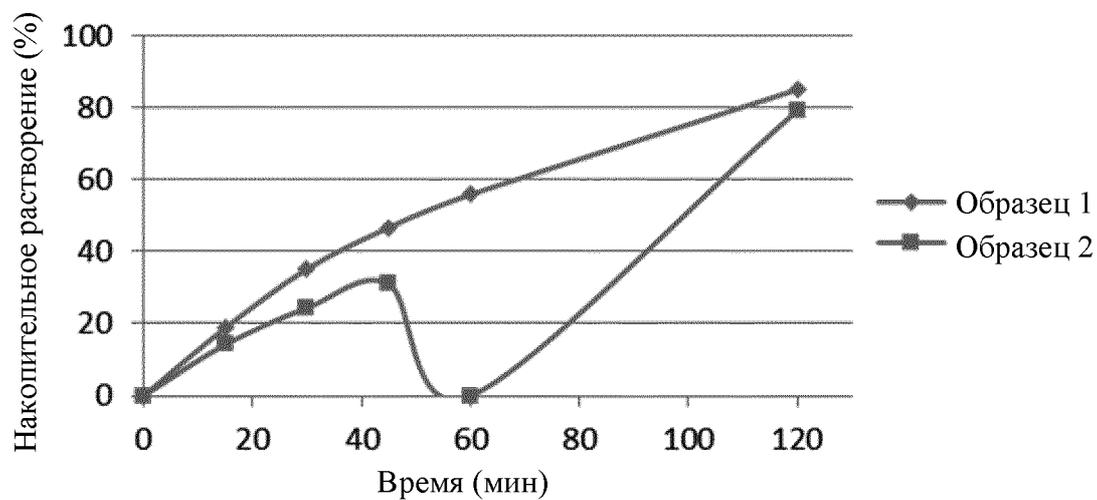
40. Способ по п. 39, где заболевание, связанное с Р14КШ α , представляет собой болезнь Альцгеймера.

41. Способ по п. 39, где субъект представляет собой животное, такое как свинья, собака, обезьяна, кошка, мышь или крыса, или человека.

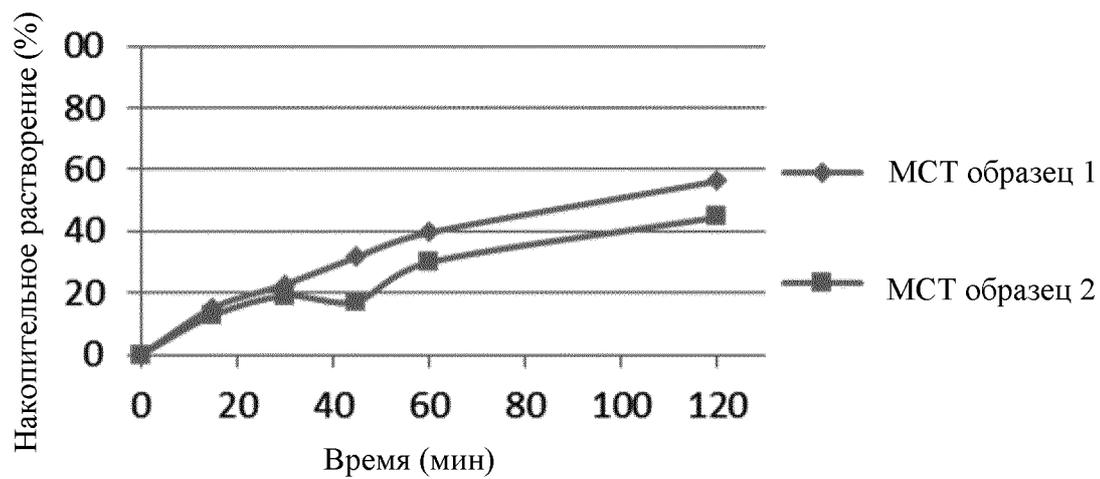
42. Применение фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-33 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с Р14КШ α , у субъекта.

43. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-33 для использования в лечении заболевания, связанного с Р14КШ α , у субъекта.

1 КОМПОЗИЦИЯ МИКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ИНГИБИТОРА P14KII α ,
СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

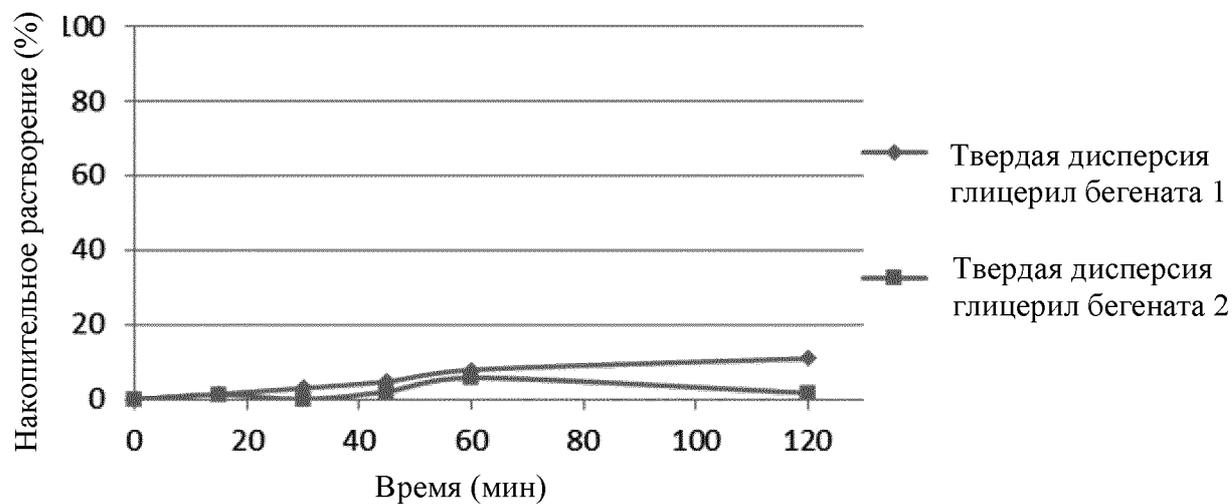


Фиг. 1

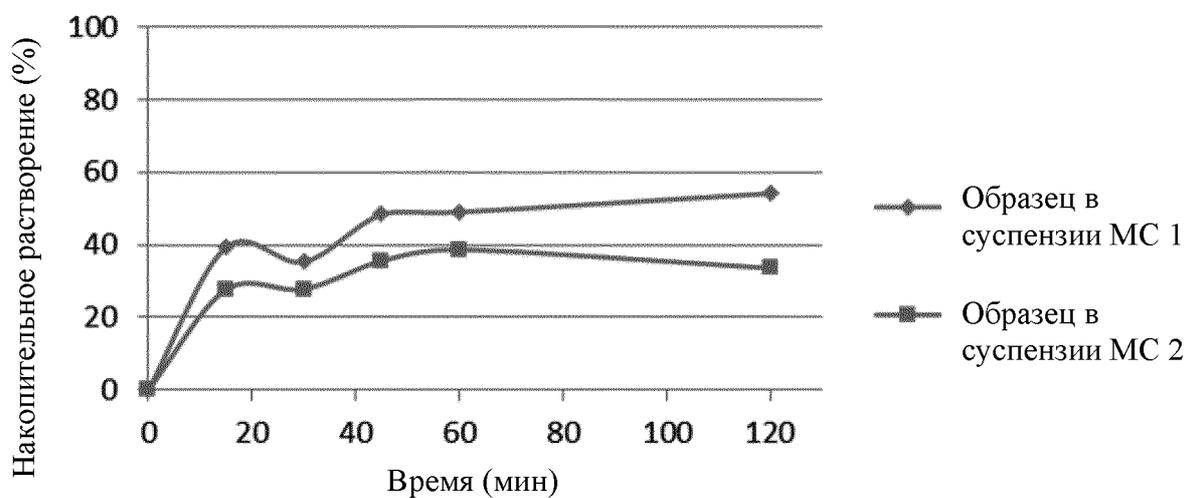


Фиг. 2

2 КОМПОЗИЦИЯ МИКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ИНГИБИТОРА P14KШ α ,
СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

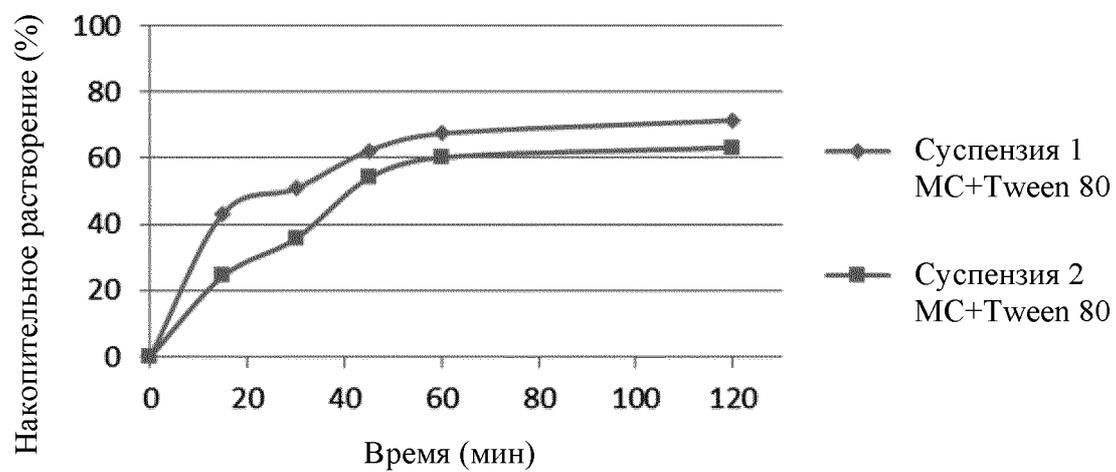


Фиг. 3



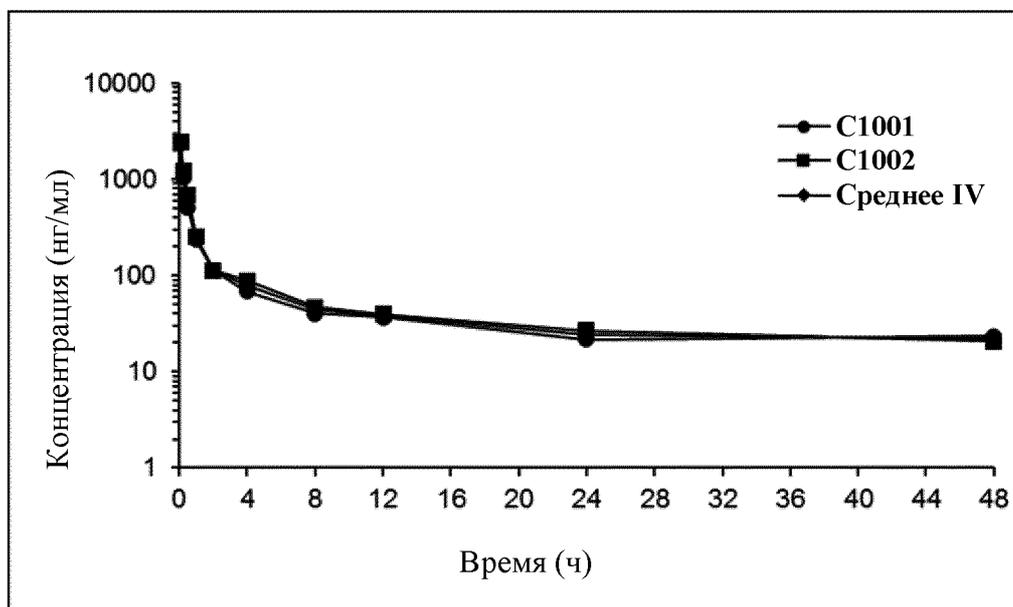
Фиг. 4

3 КОМПОЗИЦИЯ МИКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ИНГИБИТОРА P14KIII α ,
СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

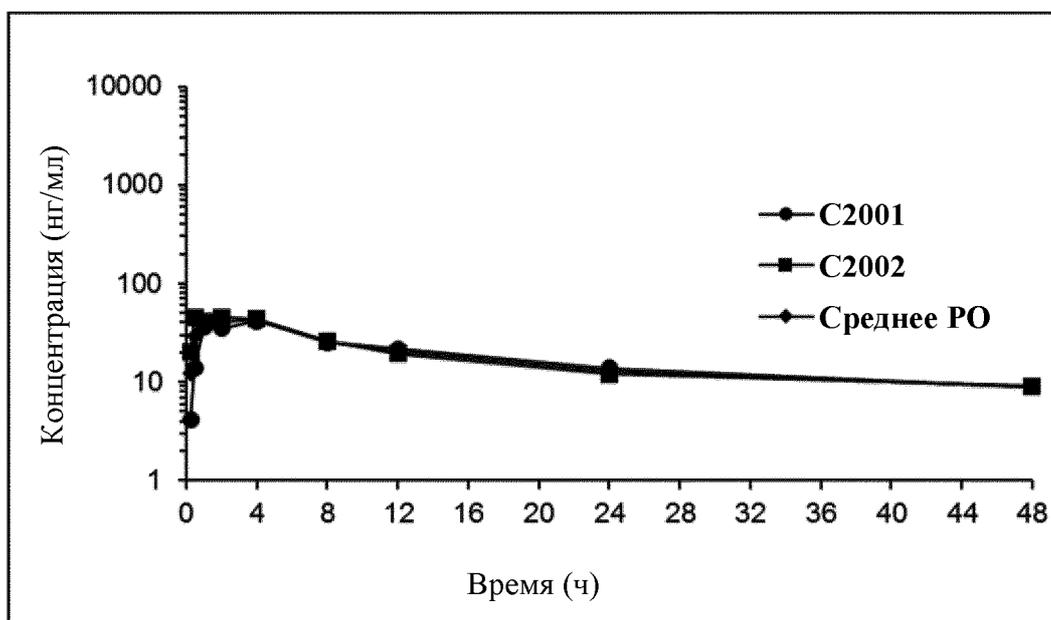


Фиг. 5

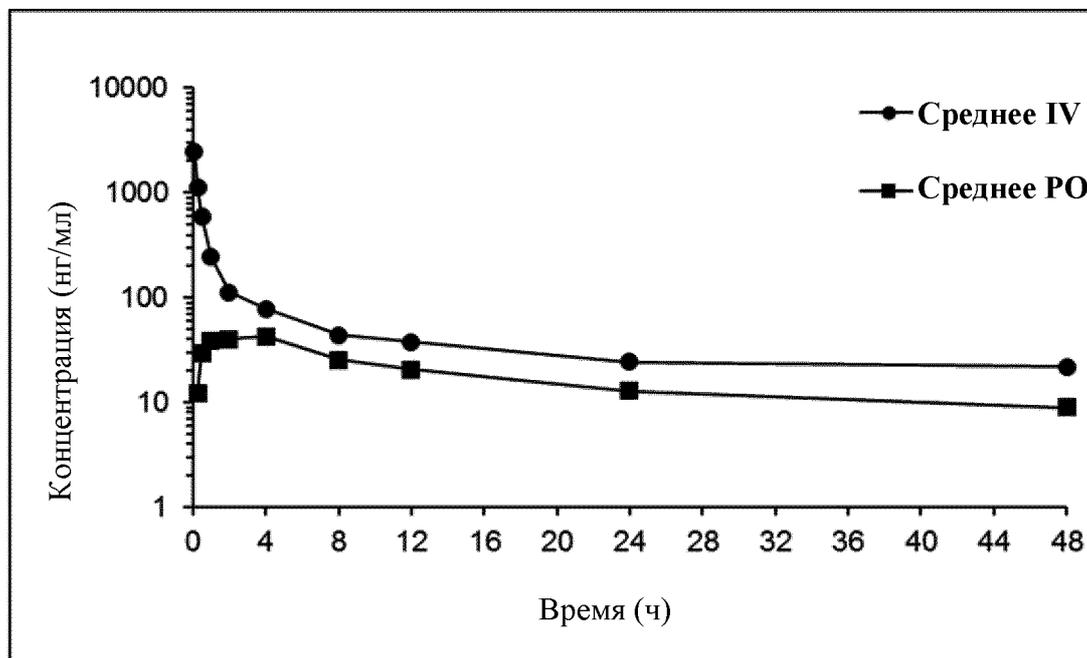
4 КОМПОЗИЦИЯ МИКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ИНГИБИТОРА P14KIII α ,
СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ



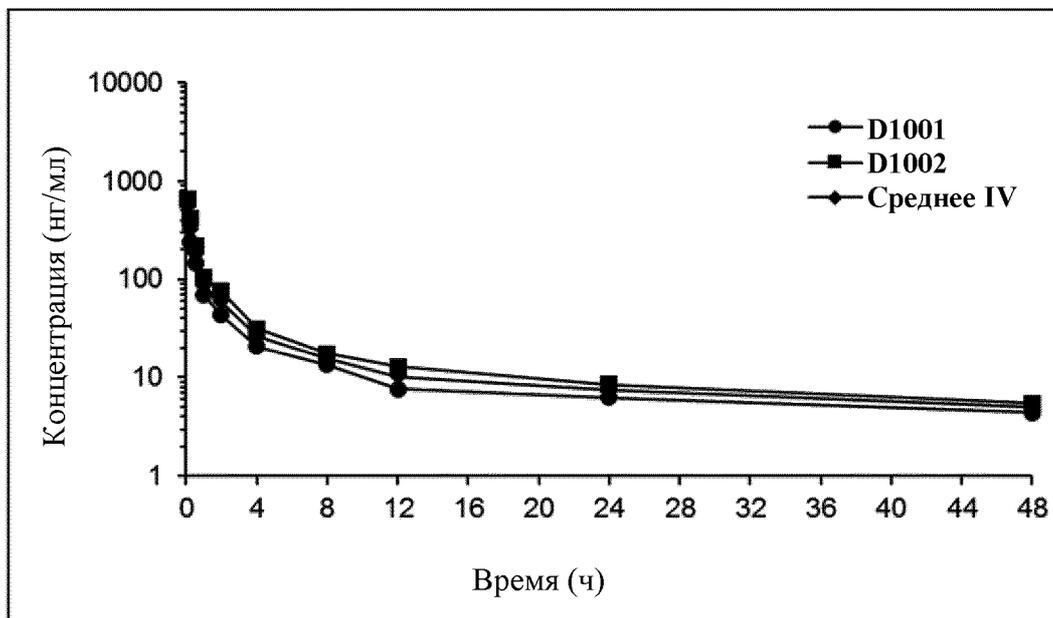
Фиг. 6А



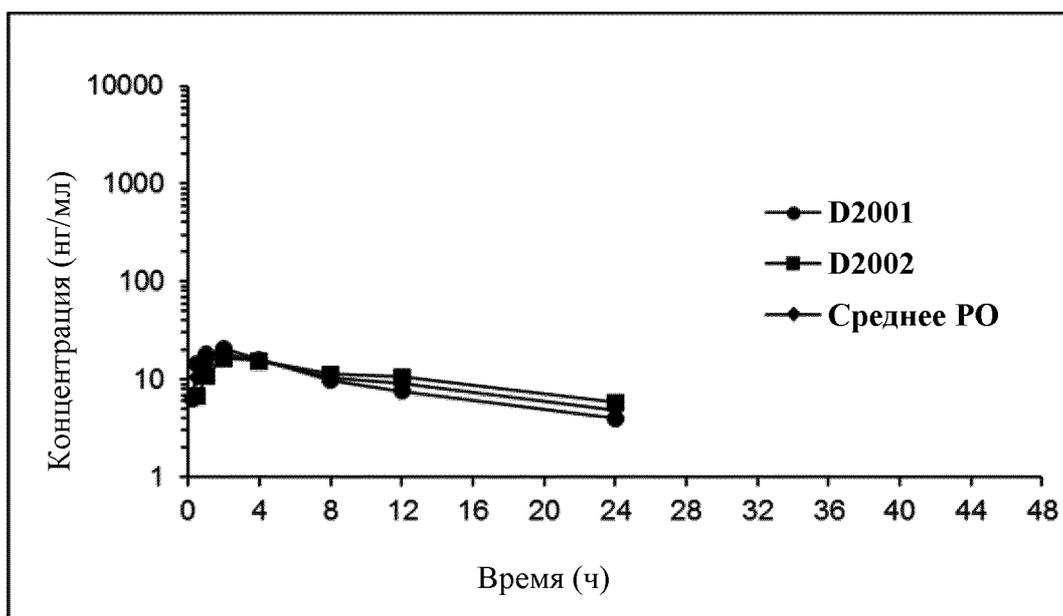
Фиг. 6Б



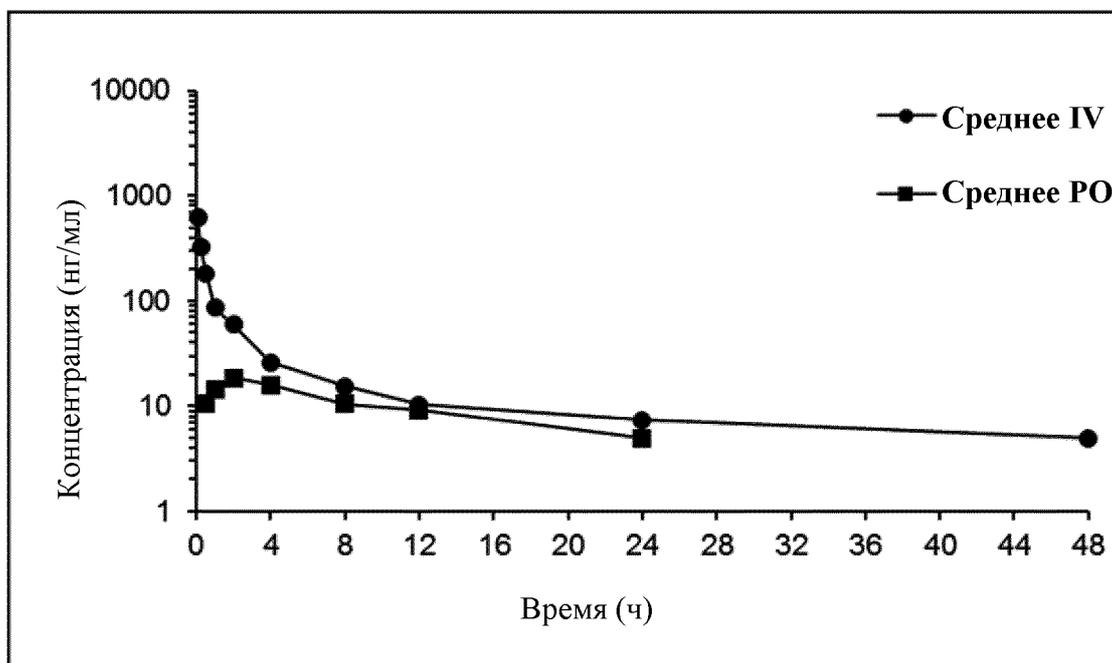
Фиг. 6В



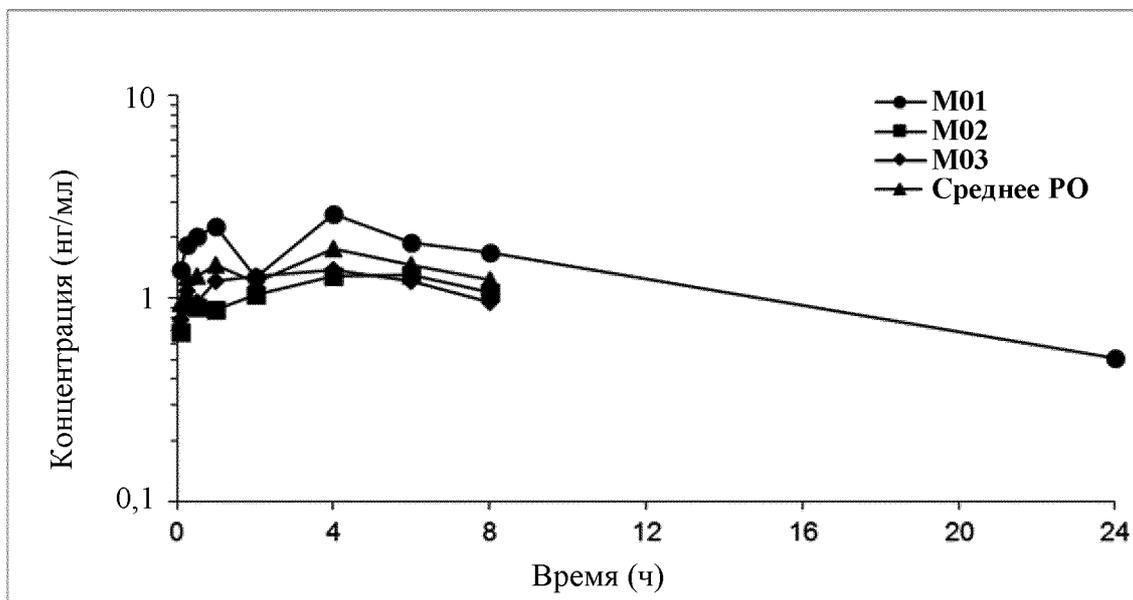
Фиг. 7А



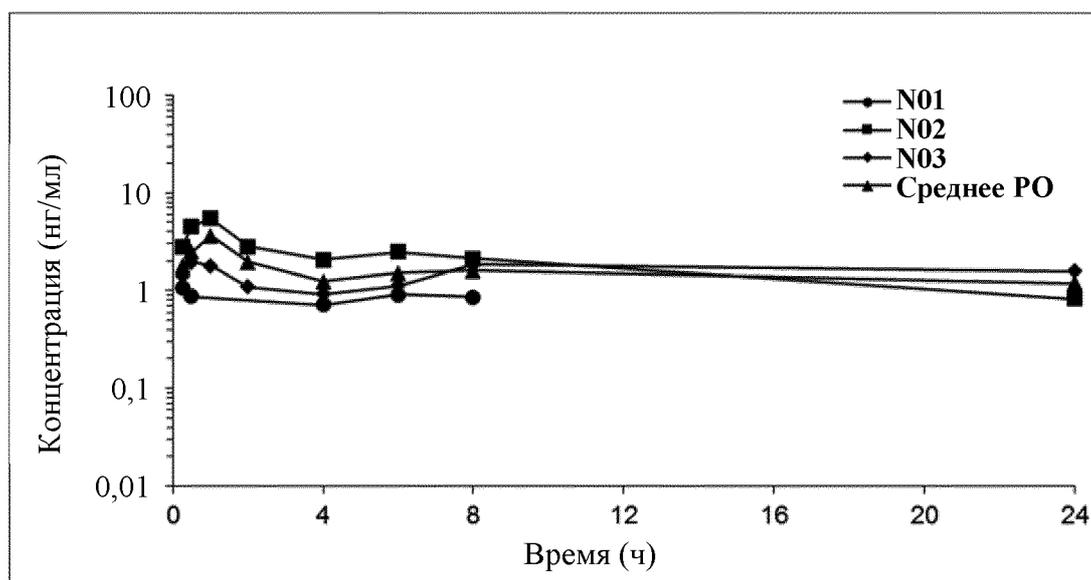
Фиг. 7Б



Фиг. 7В

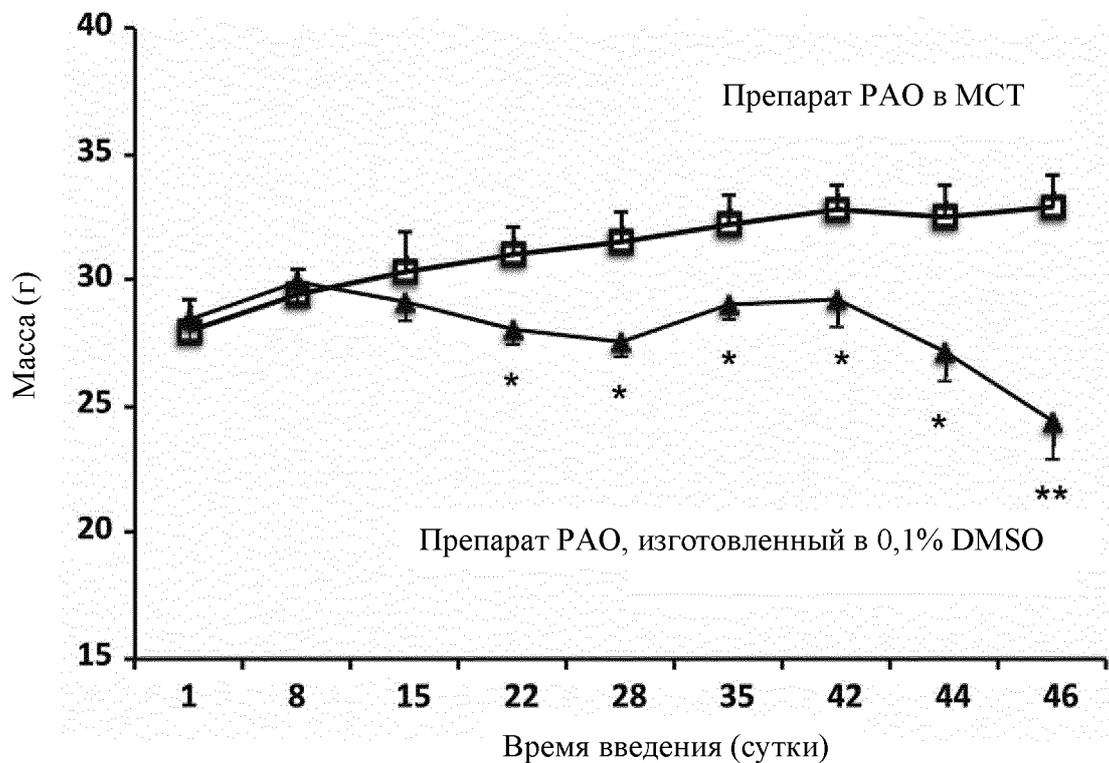


Фиг. 8А



Фиг. 8Б

9 КОМПОЗИЦИЯ МИКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО
ИНГИБИТОРА P14KШ α ,
СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ



ФИГ. 9