

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292444** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.23

(22) Дата подачи заявки
2021.03.01

(51) Int. Cl. *A61K 9/19* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(54) 2-[(4S)-8-ФТОР-2-[4-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-[2-МЕТОКСИ-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛ]АЦЕТАТ НАТРИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) **20159699.6**

(32) **2020.02.27**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/055062**

(87) **WO 2021/170878 2021.09.02**

(71) Заявитель:

АИК246 АГ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:

**Бушман Хельмут, Гольднер Томас,
Редмер Йессика, Хау Андреа, Лукке
Маттиас, Хоман Доротеа, Роза
Моника (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В изобретении описаны новые стабильные фармацевтические композиции, содержащие 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]ацетат натрия, которые в основном не содержат комплексообразующие солубилизирующие агенты, такие как ПЭГ, циклодекстрин, лизин, аргинин, в частности ГПБЦД. В заявке также описаны способы получения указанных фармацевтических композиций. В заявке также описано применение указанных фармацевтических композиций в способах лечения и/или профилактики заболеваний, в частности их применение в качестве противовирусного средства, предпочтительно предназначенного для борьбы с цитомегаловирусами.

202292444

A1

A1

202292444

2-[(4S)-8-ФТОР-2-[4-(3-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-[2-
МЕТОКСИ-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4Н-ХИНАЗОЛИН-4-ИЛ]АЦЕТАТ
5 НАТРИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Настоящее изобретение относится к новым стабильным фармацевтическим композициям, содержащим натриевую соль 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты, также известной, как летермовир, которые являются подходящими для перорального и внутривенного введения, и для введения путем инъекции. Указанные фармацевтические композиции в основном не содержат конкретные комплексообразующие солюбилизирующие агенты, такие как ПЭГ (полиэтиленгликоль), циклодекстрин, лизин, аргинин, в частности, гидроксипропил-β-циклодекстрин (ГПБЦД). Указанные композиции являются особенно подходящими для применения в способах лечения вирусных заболеваний, в частности, инфекций цитомегаловирусом человека (ниже в настоящем изобретении обозначен, как ЦМВЧ). Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных фармацевтических композиций.

20 Уровень техники

Инфекция цитомегаловирусом (ЦМВ) является обычной условно-патогенной инфекцией, которая приводит к значительной заболеваемости и смертности, которую можно предупредить, после трансплантации цельного органа и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

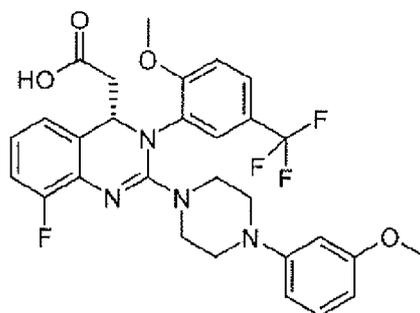
25 ЦМВЧ является родом вирусов, относящихся к семейству вирусов, известных, как *Herpesviridae* или вирусы герпеса. Обычно его обозначают, как ЦМВЧ, и альтернативно называют вирусом герпеса человека-5 (HHV-5). В семействе *Herpesviridae* ЦМВЧ относится к подсемейству *Betaherpesvirinae*, которое также включает цитомегаловирусы других млекопитающих.

30 Летермовир известен, как обладающее высокой активностью лекарственное средство, предназначенное для лечения инфекции ЦМВЧ, и он подробно описан в публикации *Lischka et al., In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010,

54: p.1290-1297, и в публикации *Kaul et al., First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound Letermovir. Am. J. Transplant. 2011, 11:1079-1084*; а также в публикации *Marschall et al., In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel*

5 *Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses. Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56:1135-1137.*

Химическим названием летермовира является 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусная кислота и химическая структура летермовира
10 представлена ниже:



Летермовир был разработан, как противовирусное средство, в частности, предназначенное для лечения, предупреждения или профилактики инфекций, вызванных цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), и он раскрыт с

15 Международной публикации № WO 2004/096778. Кроме того, также были получены соли 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты, как это описано в Международной публикации № WO 2013/127971.

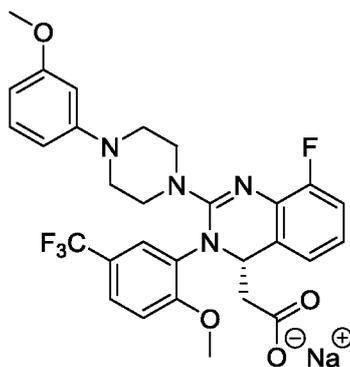
Жидкие фармацевтические композиции, содержащие аморфный
20 летермовир, описаны в Международной публикации № WO 2013/127970, которая относится к фармацевтической композиции, которую можно использовать, в частности, для внутривенного введения, которая содержит летермовир, которая обладает длительной стабильностью, и которую можно хранить, и которая дополнительно обладает значением рН, в основном соответствующим
25 физиологическому. Кроме того, обнаружено, что такие композиции можно лиофилизировать с целью получения стабильной, твердой фармацевтической композиции, которую можно простым образом восстановить с целью использования для инъекции, например, путем добавления воды, в результате

этого, в свою очередь, можно получить стабильную фармацевтическую композицию, предназначенную, например, для внутривенного введения.

Однако сохраняется необходимость получения фармацевтических композиций, содержащих летермовир, обладающих длительной стабильностью при значении рН, в основном соответствующем физиологическому, которые являются подходящими для применения для субъектов всех возрастов, нуждающихся в трансплантации цельного органа и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, фармацевтическая композиция, содержащая летермовир и комплексообразующие солюбилизующие агенты, такие как ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), при их растворении в парентерально приемлемом разбавителе, таком как вода, склонны к образованию частиц, поэтому до применения по назначению необходима дополнительная обработка, например, проводимое до введения фильтрование фармацевтической композиции. Поэтому сохраняется необходимость получения готовых к применению не содержащих частиц растворов для парентерального введения, содержащих летермовир.

Описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль летермовира формулы (I)



(I)

или ее сольват, где композиция в основном не содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

Эти фармацевтические композиции содержат летермовир при концентрации, достаточной для обеспечения необходимого терапевтического

воздействия, при этом они обладают длительной стабильностью и значением рН, в основном соответствующим физиологическому.

Кроме того, согласно изобретению также было обнаружено, что указанную фармацевтическую композицию можно получить в форме лиофилизата, который можно полностью восстановить в парентерально приемлемом разбавителе, таком как вода, водный раствор глюкозы или содержащий лактат раствор Рингера. Указанные лиофилизаты обладают неожиданной длительной стабильностью и растворы, полученные путем их восстановления в парентерально приемлемых разбавителях, обладают значением рН, в основном соответствующим физиологическому.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения указанной фармацевтической композиции, включающий следующие стадии:

- i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно сахара и маннит; аминокислота, предпочтительно фенилаланин; полиалкоксисоединение, предпочтительно полоксамер, более предпочтительно полоксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12;
- ii) при необходимости регулирование значения рН раствора, полученного на стадии i), с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно с помощью HCl;
- iii) необязательно фильтрование указанного раствора.

В частности, способ, предлагаемый в настоящем изобретении, может дополнительно включать последующие стадии сушки вымораживанием раствора, полученного на стадии iii), указанной выше, с получением лиофилизата и необязательно восстановления лиофилизата в первом парентерально приемлемом разбавителе с получением восстановленного раствора, обладающего концентрацией, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл, и необязательно дополнительного разбавления указанного восстановленного раствора вторым парентерально приемлемым разбавителем с обеспечением конечной концентрации, которая является приемлемой для инъекции или вливания, и где указанный первый и указанный второй парентерально приемлемые разбавители могут быть одинаковыми или разными.

Другим объектом настоящего изобретения является применение фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или 5 инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем 10 группы *Herpesviridae*, у нуждающегося в нем субъекта, проводимый путем введения указанной фармацевтической композиции. В частности, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является подходящей для лечения новорожденных, субъектов, нуждающихся в трансплантации конкретного цельного органа, например, субъектов, страдающих 15 поражением почек, и субъектов, нуждающихся в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Подробное описание

Следует отметить, что термин "содержащий" также включает значение "состоящий из", например, группа элементов, содержащая указанные элементы, 20 также включает группу элементов, состоящую только из этих элементов.

Термин "комнатная температура" при использовании в настоящем изобретении является синонимом термина "стандартная комнатная температура" и означает температуру, находящуюся в диапазоне от 19 до 26°C. Так, например, "перемешивание при комнатной температуре" означает "перемешивание при 25 температуре, находящейся в диапазоне от 19 до 26°C".

В объеме настоящего изобретения термин "стабильность" означает не только химическую стабильность компонентов фармацевтической композиции, в частности, активного вещества, но и физико-химическую стабильность самой композиции. В частности, композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, 30 должна являться стабильной по отношению к осаждению компонентов.

В этом контексте термин "стабильность" означает, что фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат активное вещество при минимальном количестве, составляющем >90%, предпочтительно

>95% и более предпочтительно >98%, при хранении при 2-8°C или при 25°C, или при 40°C в течение периода времени, составляющего не менее 1 месяц, предпочтительно не менее 3 месяца, еще более предпочтительно не менее 6 месяцев, еще более предпочтительно 12 месяцев, еще более предпочтительно 18 месяцев и наиболее предпочтительно не менее 36 месяцев, где указанную жидкую фармацевтическую композицию исследуют по методике ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), описанной в настоящем изобретении.

В объеме настоящего изобретения термин "сольваты" означает такие формы натриевой соли летермовира, которые образуют комплекс путем координации с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых координация происходит с молекулами воды. В частности, натриевая соль летермовира может находиться в форме моногидрата или тригидрата.

Термин "циклодекстрин" при использовании в настоящем изобретении включает любой модифицированный или немодифицированный циклодекстрин, в частности, выбранный из числа следующих: α -циклодекстрины, β -циклодекстрины или γ -циклодекстрины. Примеры модифицированных β -циклодекстринов включают, в частности, гидроксипропил- β -циклодекстрины, например, гидроксиметил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин или гидроксипропил- β -циклодекстрин, алкилгидроксипропил- β -циклодекстрины, например, метилгидроксипропил- β -циклодекстрины или этилгидроксипропилциклодекстрины или сульфоалкилциклодекстрины. Гидроксипропил- β -циклодекстрины, обладающие разной схемой замещения, имеются в продаже, в частности, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин выпускается под торговым названием Cavasol® W7 HP, Cavitron® W7 HP5 и Cavitron® W7 HP7.

При использовании в настоящем изобретении термин "комплексообразующие солюбилизующие агенты" означает соединения, которые улучшают растворимость активного ингредиента, содержащегося в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, путем образования координационных связей между указанным соединением и молекулой активного ингредиента, в частности, в водном растворе, т. е. путем фактического и поддающегося обнаружению образования комплекса с активным

ингредиентом, содержащимся в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры комплексообразующих солюбилизирующих агентов включают неполимерные солюбилизаторы, такие как лизин или аргинин, и полимерные солюбилизаторы, такие как ПЭГ или циклодекстрины.

5 При использовании в настоящем изобретении термин "парентерально приемлемые разбавители", "парентерально совместимые разбавители" и "имеющиеся в продаже разбавители" означает любое жидкое вещество, которое используют для разбавления активного ингредиента, которое является

10 подходящим для введения субъекту путем введения, отличающимся от местного или перорального введения. Примеры парентеральных путей введения включают внутримышечное, внутрисосудистое (включая внутриартериальное или внутривенное), внутриорбитальное, ретробульбарное, внутриназальное, внутривитреальное, внутрижелудочковое, внутривентрикулярное,

15 внутрибрюшинное, внутрилегочное, внутрицистернальное, внутрисуставное, надчревное, околубульбарное введение или введение внутрь пораженных тканей. Примеры парентерально приемлемых разбавителей включают воду, водный раствор глюкозы или содержащий лактат раствор Рингера. В объеме настоящей заявки термины "имеющиеся в продаже разбавители", "парентерально

20 совместимые разбавители" и "парентерально приемлемые разбавители" обладают одинаковым значением и их используют взаимозаменяемым образом.

При использовании в настоящем изобретении термин "углевод" означает соединения, которые представляют собой многоатомные гидроксильные альдегиды или -кетоны, или вещества, из которых такие соединения образуются при гидролизе.

25 Некоторые углеводы могут дополнительно содержать атомы азота, фосфора или серы. Примеры углеводов включают моносахариды, дисахариды, олигосахариды и полисахариды, в частности, сахарозу или маннит.

При использовании в настоящем изобретении термин "аминокислота" означает любую из 20 встречающихся в природе аминокислот или их

30 синтетические аналоги, содержащие не встречающиеся в природе боковые цепи, и включая оптические D- и L-изомеры. Примеры аминокислот включают, в частности, аланин и фенилаланин.

При использовании в настоящем изобретении термин "полиалкоксисоединения" означает полимерные соединения, в которых повторяющиеся звенья представляют собой обладающие линейной или разветвленной цепью алкильные группы, соединенные с атомом кислорода.

5 Примеры полиалкоксисоединений включают полоксамеры, в частности, полоксамер 188.

В объеме настоящего изобретения термины "полученный путем" и "получаемый путем" обладают одним и тем же значением и их используют взаимозаменяемым образом.

10 При использовании в настоящем изобретении термин "водный раствор" означает жидкие однородные смеси, содержащие воду.

При использовании в настоящем изобретении термины "лиофилизация" и "сушка вымораживанием" используют взаимозаменяемым образом и они означают процедуру, с помощью которой необходимый продукт, содержащий растворитель, в частности, воду, охлаждают до температуры, в частности с
15 использованием жидкого азота или охлажденных полок, которая является достаточной для того, чтобы заморозить часть растворителя или весь растворитель, и затем замороженный растворитель удаляют путем проведения одной или большего количества стадий сушки, в частности, путем удаления
20 несвязанного растворителя путем сублимации и десорбции. Термины "лиофилизат" и "высушенный вымораживанием продукт" означают продукт, полученный путем сушки вымораживанием, и в настоящей заявке их используют взаимозаменяемым образом .

При использовании в настоящем изобретении термин "восстановление" или
25 "восстанавливать" означает процедуру растворения лиофилизата в разбавителе, предпочтительно в парентерально приемлемом разбавителе, в частности, в воде. Термин "восстановленный раствор" означает продукт, полученный путем восстановления.

При использовании в настоящем изобретении термин "жидкая
30 фармацевтическая композиция" означает раствор, суспензию или дисперсию активного ингредиента, необязательно в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, в жидкости. В частности, "жидкая фармацевтическая композиция" означает

раствор активного ингредиента в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей в физиологически приемлемом разбавителе, предпочтительно в парентерально приемлемом разбавителе, таком как вода.

5 При использовании в настоящем изобретении термин "твердая фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую активный ингредиент, необязательно в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, находящуюся в твердом состоянии. В частности, "твердая фармацевтическая композиция" означает
10 лиофилизат, содержащий активный ингредиент в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей.

При использовании в настоящем изобретении термин "лечение" или "лечить" определен, как нанесение на субъекта терапевтического средства, т. е. натриевой соли летермовира или ее сольвата, или гидрата (по отдельности или в
15 комбинации с другим фармацевтическим средством) или его введение субъекту, или нанесение на изолированную ткань или линию клеток субъекта или его введение, когда у субъекта наблюдается инфекция ЦМВЧ, симптом инфекции ЦМВЧ или существует вероятность развития инфекции ЦМВЧ, при котором задачей является лечение, излечивание, облегчение протекания, уменьшение,
20 изменение, смягчение, улучшение состояния, улучшение показателей или воздействие на инфекцию ЦМВЧ, симптомы инфекции ЦМВЧ или вероятность развития инфекции ЦМВЧ. Такие типы лечения могут быть специально приспособлены или модифицированы на основании информации, полученной в области фармакогеномики.

25 При использовании в настоящем изобретении термин "предупреждение" или "предупреждать" означает отсутствие развития нарушения или заболевания, если оно не наблюдалось, или отсутствие дальнейшего развития нарушения или заболевания, если уже происходило развитие нарушения или заболевания. Термин также означает возможность предупреждения проявления некоторых или
30 всех симптомов, связанных с нарушением или заболеванием. Предупреждение заболеваний включает профилактику заболеваний.

При использовании в настоящем изобретении термин "субъект" означает человека и не являющегося человеком млекопитающего. Не являющиеся

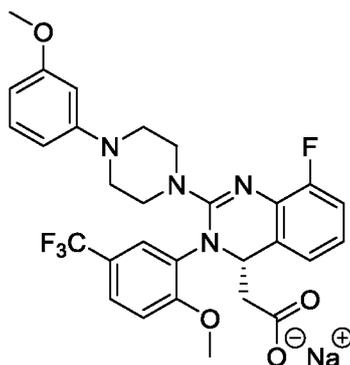
человеком млекопитающие включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, коровы, свиньи, кошки, собаки и мыши.

Предпочтительно, если субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является ребенок. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является новорожденный. В другом предпочтительном варианте осуществления субъектом является субъект, нуждающийся в трансплантации конкретного цельного органа, например, субъект, страдающий поражением почек, и субъект, нуждающийся в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

10 При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемое" означает вещество, такое как носитель или разбавитель, которое не нарушает биологическую активность или характеристики соединения, и является сравнительно нетоксичным, т. е. вещество можно вводить субъекту и оно не приводит к нежелательным биологическим эффектам или вредным
15 взаимодействиям с любыми компонентами композиции, в которой оно содержится.

При использовании в настоящем изобретении термин "в основном не содержит" означает, что содержание составляет менее 5 мол. %.

20 Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль летермовира формулы (I)

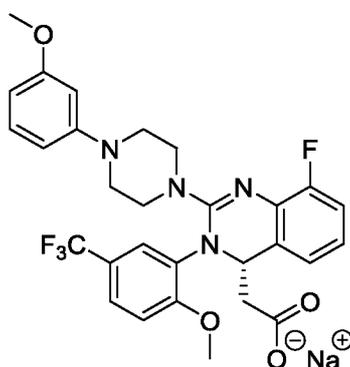


(I)

или ее сольват, где композиция в основном не содержит комплексообразующий солюбилизующий агент, выбранный из группы, состоящей из следующих:

25 ПЭГ, лизин, аргинин и циклодекстрин. В одном варианте осуществления циклодекстрином является гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления фармацевтической композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, является жидкая фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль летермовира формулы (I)



(I)

5

или ее сольват, растворенный в физиологически приемлемом разбавителе, предпочтительно парентерально приемлемом разбавителе, где жидкая фармацевтическая композиция в основном не содержит комплексообразующий солюбилизующий агент, выбранный из группы, состоящей из следующих:

10

ПЭГ, лизин, аргинин и циклодекстрин. В одном варианте осуществления циклодекстрином является гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

15

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой водный раствор. В одном варианте осуществления указанная жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой раствор по меньшей мере в одном физиологически приемлемом разбавителе.

20

Физиологически приемлемый разбавитель представляет собой фармацевтически приемлемый разбавитель и им является, в частности, перорально приемлемый разбавитель, т. е. разбавитель, приемлемый для перорального введения, или парентерально приемлемый разбавитель, т. е. разбавитель, приемлемый для парентерального введения. Неограничивающие примеры парентерально приемлемых разбавителей включают воду, водный раствор глюкозы или содержащий лактат раствор Рингера.

25

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин и циклодекстрин. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая

композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит лизин. В другом варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит аргинин. В еще одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит ПЭГ. В еще одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит циклодекстрин. В предпочтительном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин. В другом предпочтительном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит ПЭГ, лизин, аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

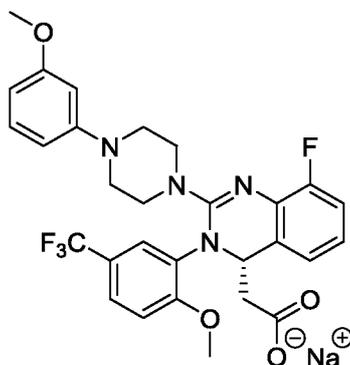
В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, в частности, в основном не содержит ПЭГ, лизин, аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит какой-либо дополнительный буфер.

В одном варианте осуществления содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в жидкой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 5 мол.%. В предпочтительном варианте осуществления содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в жидкой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 3 мол.%. В более предпочтительном варианте осуществления содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в жидкой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 1 мол.%. В более предпочтительном варианте осуществления содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в жидкой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 0,5 мол.%. Наиболее

предпочтительно, если содержание комплексообразующих солюбилизующих агентов в жидкой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 0,3 мол. %.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль летермовира формулы (I)



(I)

или ее сольват, где жидкая композиция в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), и дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтический носитель или инертный наполнитель.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит по меньшей мере один инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: углеводов, такой как сахароза или маннит; аминокислота, такая как фенилаланин; полиалкоксисоединение, такое как полуксамер, такой как полуксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF 12. В предпочтительном варианте осуществления указанным инертным наполнителем является маннит или сахароза, или их комбинация.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать инертный наполнитель, который обладает комплексообразующими солюбилизующими характеристиками. В одном варианте осуществления таким инертным

наполнителем является полиалкоксисоединение, такое как поллоксамер. В одном варианте осуществления поллоксамером является поллоксамер 188.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит полиалкоксисоединение, поллоксамер или, предпочтительно, поллоксамер 188, и в основном не содержит другие комплексообразующие солюбилизующие агенты.

В одном варианте осуществления используемые инертные наполнители являются подходящими для введения субъектам, нуждающимся в трансплантации конкретного цельного органа, например, субъектам, страдающим поражением почек. Неограничивающие примеры таких инертных наполнителей включают сахарозу, маннит, фенилаланин и поллоксамер, такой как, в частности, поллоксамер 188, и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF12.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, дополнительно содержит буфер, предпочтительно трис-гидроксиаминометан (Tris).

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, дополнительно содержит HCl. В другом варианте осуществления HCl используют для регулирования значения pH жидкой фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 8. В более предпочтительном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает значением pH, находящимся в диапазоне от 7,4 до 7,8.

В одном варианте осуществления указанная жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является подходящей для перорального введения.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, находится в твердой форме. В предпочтительном варианте осуществления указанной твердой формой указанной фармацевтической композиции является лиофилизат.

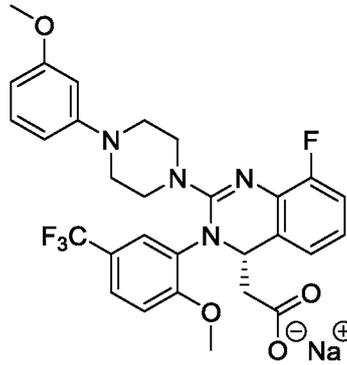
Предпочтительно, если указанную твердую форму указанной фармацевтической композиции можно получить путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической композиции, определенной в любом из предыдущих вариантов осуществления.

5 В одном варианте осуществления находящаяся в твердой форме фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит натриевую соль летермовира или ее сольват, который находится в аморфной форме. В одном варианте осуществления находящаяся в твердой
10 форме фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит натриевую соль летермовира, которая представляет собой кристаллический моногидрат или кристаллический тригидрат.

 В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит
15 комплексообразующий солюбилизующий агент, выбранный из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин и циклодекстрин. В одном варианте осуществления циклодекстрином является гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

 В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит соединение,
20 выбранное из группы, включающей ПЭГ, лизин, аргинин и циклодекстрин. В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит лизин. В другом варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит аргинин. В еще
25 одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит ПЭГ. В еще одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит циклодекстрин. В предпочтительном варианте осуществления твердая фармацевтическая
30 композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин. В другом предпочтительном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в

В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль летермовира формулы (I)



(I)

5 или ее сольват, где твердая фармацевтическая композиция в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), и дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтический носитель или инертный наполнитель.

10 В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит по меньшей мере один инертный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из следующих: углеводов, такой как сахароза или маннит; аминокислота, такая как фенилаланин; полиалкоксисоединение, такое как полоксамер, такой как полоксамер 188; и
15 поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF 12. В предпочтительном варианте осуществления указанным инертным наполнителем является маннит или сахароза, или их комбинация.

20 В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты.

В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать инертный наполнитель, который обладает комплексообразующими солюбилизующими характеристиками. В одном варианте осуществления таким инертным
25 наполнителем является полиалкоксисоединение, такое как полоксамер. В одном варианте осуществления полоксамером является полоксамер 188.

В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит полиалкоксоисоединение, полоксамер или, предпочтительно, полоксамер 188, и в основном не содержит другие комплексообразующие солюбилизирующие агенты.

5 В одном варианте осуществления используемые инертные наполнители являются подходящими для введения субъектам, нуждающимся в трансплантации конкретного цельного органа, например, субъектам, страдающим поражением почек. Неограничивающие примеры таких инертных наполнителей включают сахарозу, маннит, фенилаланин и полоксамер, такой как, в частности, полоксамер 188, и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF12.

В одном варианте осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, дополнительно содержит буфер, предпочтительно трис-гидроксиаминометан (Tris).

15 В предпочтительном варианте осуществления указанная твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, после растворения в парентерально приемлемом разбавителе без добавления какого-либо дополнительного буфера обладает значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 8. В более предпочтительном варианте осуществления указанная твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, после растворения в парентерально приемлемом разбавителе без добавления какого-либо дополнительного буфера обладает значением pH, находящимся в диапазоне от 7,4 до 7,8. В одном варианте осуществления указанная твердая фармацевтическая композиция необязательно дополнительно содержит HCl.

25 В предпочтительном варианте осуществления указанная твердая фармацевтическая композиция обеспечивает возможность получения раствора при растворении в воде без добавления какого-либо дополнительного буфера и без добавления каких-либо дополнительных комплексообразующих солюбилизирующих агентов, выбранных из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), где указанный раствор

содержит натриевую соль летермовира или ее сольват при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания, и

5 обладает значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8.

В предпочтительном варианте осуществления указанная твердая фармацевтическая композиция:

- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин,

10 циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), и

- обеспечивает возможность получения раствора при растворении в воде без добавления какого-либо дополнительного буфера и без добавления каких-либо дополнительных комплексообразующих солюбилизующих агентов,

выбранных из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин,

15 циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), где указанный раствор

содержит натриевую соль летермовира или ее сольват при концентрации,

находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания, и

20 обладает значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8.

В одном варианте осуществления фармацевтической композицией,

предлагаемой в настоящем изобретении, является жидкая фармацевтическая композиция, содержащая твердую фармацевтическую композицию,

25 определенную в любом из предыдущих вариантов осуществления, растворенную

в парентерально приемлемом разбавителе, который в основном не содержит

комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы,

состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД). Предпочтительно, если

30 указанная жидкая фармацевтическая композиция содержит натриевую соль летермовира или ее сольват при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция, содержащая твердую фармацевтическую композицию, определенную в любом из предыдущих вариантов осуществления, растворенную в первом парентерально приемлемом разбавителе, который в основном не содержит комплексообразующие солибилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания, дополнительно разбавлена вторым парентерально приемлемым разбавителем, который в основном не содержит комплексообразующие солибилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), с обеспечением концентрации, которая является приемлемой для внутривенной (ВВ) инъекции или вливания, где указанный первый и указанный второй парентерально приемлемые разбавители могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга.

В одном варианте осуществления фармацевтической композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, является жидкая фармацевтическая композиция, содержащая твердую фармацевтическую композицию, определенную в любом из предыдущих вариантов осуществления, растворенную в воде. В одном варианте осуществления фармацевтической композицией, предлагаемой в настоящем изобретении, является жидкая фармацевтическая композиция, содержащая твердую фармацевтическую композицию, определенную в любом из предыдущих вариантов осуществления, растворенную по меньшей мере в одном парентерально приемлемом разбавителе. Неограничивающие примеры парентерально приемлемых разбавителей включают воду, водный раствор глюкозы или содержащий лактат раствор Рингера. В предпочтительном варианте осуществления указанная жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8. В более предпочтительном варианте осуществления указанная жидкая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает значением рН, находящимся в диапазоне от 7,4 до 7,8. В одном варианте осуществления

концентрация натриевой соли летермовира или ее сольвата в указанной жидкой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, находится в диапазоне от 1 до 100 мг/мл. В предпочтительном варианте осуществления концентрация натриевой соли летермовира или ее сольвата в
5 указанной жидкой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, находится в диапазоне от 20 до 100 мг/мл.

В объеме настоящего изобретения массовые концентрации указаны в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания. В частности, 20 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания
10 означает, что молярная концентрация натриевой соли летермовира или ее сольвата должна быть равна молярной концентрации летермовира в форме свободного основания, которая соответствует массовой концентрации летермовира в форме свободного основания, равной 20 мг/мл. Так, например, молярная масса тригидрата натриевой соли летермовира равна 650,6 г/моль.
15 Молярная масса летермовира в форме свободного основания равна 572,6 г/моль. При этом массовая концентрация, равная 20 мг/мл пересчете на массу летермовира в форме свободного основания, соответствует массовой концентрации, равной $20 \times 650,6 / 572,6 = 22,7$ мг/мл в пересчете на массу тригидрата натриевой соли летермовира.

20 В одном варианте осуществления указанная жидкая фармацевтическая композиция, содержащая твердую фармацевтическую композицию, определенную в любом из предыдущих вариантов осуществления, растворенную по меньшей мере в одном парентерально приемлемом разбавителе, таком как вода, является подходящей для внутривенного (ВВ) введения, т. е. для
25 внутривенного вливания или инъекции.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает стабильностью, соответствующей требованиям ICH (Международная конференции по гармонизации) Q1A (R2) (Stability testing of new drug substances and drug
30 products), относящимся к климатическим зонам I-IV. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, определенная в любом из предыдущих вариантов осуществления, является стабильной в течение не менее 1 месяца. В более

предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, определенная в любом из предыдущих вариантов осуществления, является стабильной в течение не менее 3 месяцев. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, определенная в любом из предыдущих вариантов осуществления, является стабильной в течение не менее 6 месяцев. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, определенная в любом из предыдущих вариантов осуществления, является стабильной в течение не менее 12 месяцев. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, определенная в любом из предыдущих вариантов осуществления, является стабильной в течение не менее 18 месяцев. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, определенная в любом из предыдущих вариантов осуществления, является стабильной в течение не менее 36 месяцев.

Объектом настоящего изобретения также является способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включающий следующую стадию:

20 i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно сахароза и маннит; аминокислота, предпочтительно фенилаланин; полиалкоксисоединение, предпочтительно поллоксамер, более предпочтительно поллоксамер 188; и
25 поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12.

В одном варианте осуществления раствором, полученным на стадии I, приведенной выше, является раствор в физиологически приемлемом разбавителе, предпочтительно в парентерально приемлемом разбавителе, таком как вода.

30 В одном варианте осуществления раствор, полученный на стадии i, приведенной выше, в основном не содержит какой-либо дополнительный буфер и какие-либо комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из

группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления получение раствора, соответствующего стадии *i*, приведенной выше, включает следующие стадии:

- 5 а-1) растворение тригидрата натриевой соли летермовира в парентерально приемлемом разбавителе, предпочтительно в воде;
- б-1) добавление по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно выбранный из числа следующих: сахароза и маннит, аминокислота, предпочтительно
- 10 фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно полуксамер, более предпочтительно полуксамер 188, и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12, к раствору, полученному на стадии а-1;
- с-1) необязательно перемешивание указанного раствора в течение не менее 30 мин.

- 15 В предпочтительном варианте осуществления на стадии с-1 раствор перемешивают в течение не менее 2 ч.

В другом варианте осуществления способ получения раствора, соответствующего стадии *i*, включает проведение приведенных ниже стадий а-2 - с-2, вместо стадий а-1 - с-1:

- 20 а-2) растворение по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно выбранный из числа следующих: сахароза и маннит, аминокислота, предпочтительно фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно полуксамер, более предпочтительно полуксамер 188, и поливинилпирролидон (ПВП),
- 25 предпочтительно ПВП PF12, в парентерально приемлемом разбавителе, предпочтительно в воде;
- б-2) добавление раствора тригидрата натриевой соли летермовира в воде к раствору, полученному на стадии а-2;
- с-2) необязательно перемешивание указанного раствора в течение не менее 30
- 30 мин.

В предпочтительном варианте осуществления на стадии с-2 раствор перемешивают в течение не менее 2 ч.

В предпочтительном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, дополнительно включает регулирование значения рН раствора, полученного на стадии *i*, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8. В более

5 предпочтительном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, дополнительно включает регулирование значения рН раствора, полученного на стадии *i*, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7,4 до 7,8. В предпочтительном варианте осуществления указанное регулирование проводят путем добавления HCl. В

10 некоторых вариантах осуществления значение рН раствора, полученного на стадии *i*, находится в диапазоне от 7 до 8, более предпочтительно в диапазоне от 7,4 до 7,8, и необходимость регулирования значения рН отсутствует.

В одном варианте осуществления раствор, полученный после регулирования значения рН, необязательно перемешивают в течение не менее 10

15 мин, предпочтительно не менее 30 мин.

В одном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, необязательно включает фильтрование раствора, полученного на стадии *i*. В одном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой

20 в настоящем изобретении, необязательно включает фильтрование раствора, полученного после регулирования значения рН раствора, полученного на стадии *i*, приведенной выше.

В некоторых вариантах осуществления натриевая соль летермовира, используемая на стадии *i*, находится в аморфной форме или представляет

25 собой сольват натриевой соли летермовира или представляет собой кристаллический моногидрат или кристаллический тригидрат.

В одном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, дополнительно включает сушку вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата.

30 В одном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, дополнительно включает восстановление лиофилизата в первом парентерально приемлемом разбавителе с получением восстановленного раствора, обладающего концентрацией,

находящейся в диапазоне от 0,1 до 100 в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания, и необязательно дополнительное разбавление указанного восстановленного раствора вторым парентерально приемлемым разбавителем с обеспечением конечной концентрации, которая является приемлемой для инъекции или вливания. Указанный первый и указанный второй парентерально приемлемые разбавители могут быть одинаковыми или разными.

В одном варианте осуществления конечная концентрация, которая является приемлемой для инъекции или вливания, находится в диапазоне от 0,1 до 100 мг/мл. В другом варианте осуществления конечная концентрация, которая является приемлемой для инъекции или вливания, находится в диапазоне от 0,8 до 100 мг/мл. В другом варианте осуществления конечная концентрация, которая является приемлемой для инъекции или вливания, находится в диапазоне от 20 до 100 мг/мл. В другом варианте осуществления конечная концентрация, которая является приемлемой для инъекции или вливания, находится в диапазоне от 50 до 100 мг/мл. В другом варианте осуществления конечная концентрация, которая является приемлемой для инъекции или вливания, находится в диапазоне от 20 до 50 мг/мл. В предпочтительном варианте осуществления конечная концентрация, которая является приемлемой для инъекции или вливания, равна 0,8 мг/мл.

В предпочтительном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включает следующие стадии:

i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, такой как сахароза или маннит; аминокислота, такая как фенилаланин; полиалкоксисоединение, такое как полуксамер, предпочтительно полуксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF12;

ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i), с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, с помощью подходящей органической или неорганической кислоты;

iii) необязательно фильтрование полученного раствора.

В одном варианте осуществления стадии ii органической или неорганической кислотой является HCl.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении,

5 включает следующие стадии:

i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углевод, такой как сахароза или маннит; аминокислота, такая как фенилаланин; полиалкоксисоединение, такое как

10 полоксамер, предпочтительно полоксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF12;

ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, с помощью подходящей органической или неорганической кислоты;

15 iii) необязательно фильтрование полученного раствора;

iv) сушка вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата.

В одном варианте осуществления стадии ii органической или неорганической кислотой является HCl.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ получения

20 фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включает следующие стадии:

i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углевод, предпочтительно выбранный из

25 числа следующих: сахароза и маннит, аминокислота, предпочтительно фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно полоксамер, более предпочтительно полоксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12;

ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на

30 стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, с помощью подходящей органической или неорганической кислоты;

iii) необязательно фильтрование полученного раствора;

iv) сушка вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата;

v) восстановление лиофилизата в первом парентерально приемлемом разбавителе с получением восстановленного раствора, обладающего концентрацией, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл, и необязательно дополнительное разбавление указанного восстановленного раствора вторым парентерально приемлемым разбавителем с обеспечением конечной концентрации, которая является приемлемой для инъекции или вливания, и где указанный первый и указанный второй парентерально приемлемые разбавители могут быть одинаковыми или разными.

В одном варианте осуществления стадии ii органической или неорганической кислотой является HCl.

В предпочтительном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включает следующие стадии:

- i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно выбранный из числа следующих: сахароза и маннит, аминокислота, предпочтительно фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно полуксамер, более предпочтительно полуксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12, в физиологически приемлемом разбавителе, предпочтительно в парентерально приемлемом разбавителе, где указанный раствор в основном не содержит какой-либо дополнительный буфер и какие-либо комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД);
- ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно с помощью HCl;
- iii) необязательно фильтрование полученного раствора.

В предпочтительном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включает следующие стадии:

- 5 i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и
необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из
группы, состоящей из следующих: углевод, предпочтительно выбранный из
числа следующих: сахароза и маннит, аминокислота, предпочтительно
фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно поллоксамер, более
предпочтительно поллоксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП),
10 предпочтительно ПВП PF12, в физиологически приемлемом разбавителе,
предпочтительно в парентерально приемлемом разбавителе, где указанный
раствор в основном не содержит какой-либо дополнительный буфер и какие-
либо комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы,
состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности,
15 гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД);
ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на
стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно с
помощью HCl;
iii) необязательно фильтрование полученного раствора;
20 iv) сушка вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата.

В предпочтительном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включает следующие стадии:

- 25 i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и
необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из
группы, состоящей из следующих: углевод, предпочтительно выбранный из
числа следующих: сахароза и маннит, аминокислота, предпочтительно
фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно поллоксамер, более
предпочтительно поллоксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП),
30 предпочтительно ПВП PF12, в физиологически приемлемом разбавителе,
предпочтительно в парентерально приемлемом разбавителе, где указанный
раствор в основном не содержит какой-либо дополнительный буфер и какие-
либо комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы,

состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД);

ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно с помощью HCl;

iii) необязательно фильтрование полученного раствора;

iv) сушка вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата;

v) восстановление указанного лиофилизата в парентерально приемлемом разбавителе, который в основном не содержит комплеобразующие

10 солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

Приведенные выше стадии i - v необязательно означают конкретную последовательность или количество стадий. Однако предпочтительно, если 15 стадии способа проводят в таком порядке, как приведенный выше. Некоторые стадии могут являться необязательными и в некоторых вариантах осуществления необязательные стадии не проводят. Так, например, в одном варианте осуществления после стадии ii можно непосредственно проводить стадию iv без проведения стадии iii. Кроме того, приведенные выше стадии не исключают 20 дополнительные стадии, которые явно не указаны. Так, например, раствор, полученный на стадии i и/или ii, необязательно можно перемешивать.

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, которая представляет собой получаемую любым способом, раскрытым в настоящем изобретении. В частности, объектом настоящего 25 изобретения является жидкая фармацевтическая композиция, полученная способом, включающим стадии i - iii, определенные в любом из предыдущих вариантов осуществления. Объектом настоящего изобретения также является твердая фармацевтическая композиция, полученная способом, включающим стадии i - iv, определенные в любом из предыдущих вариантов осуществления.

30 Объектом настоящего изобретения также является жидкая фармацевтическая композиция, содержащая твердую фармацевтическую композицию, растворенную в парентерально приемлемом разбавителе, полученная способом,

включающим стадии i - v, определенные в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для приготовления лекарственных средств, которые являются
5 подходящими для применения в способах предупреждения и/или лечения инфекций представителем группы *Herpesviridae*, в частности, цитомегаловирусом, предпочтительно цитомегаловирусом человека.

Другим объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для
10 применения в способе лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или другим представителем группы *Herpesviridae*.

Дополнительным объектом настоящего изобретения является применение фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, в
15 способе лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или другим представителем группы *Herpesviridae*.

Другим объектом настоящего изобретения является применение фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, для
20 приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения
25 и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae* у нуждающегося в нем субъекта, проводимый путем введения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления указанный субъект выбран из
30 группы, состоящей из следующих: новорожденные, субъекты, нуждающиеся в трансплантации конкретного цельного органа, например, субъекты, страдающие поражением почек, и субъекты, нуждающиеся в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

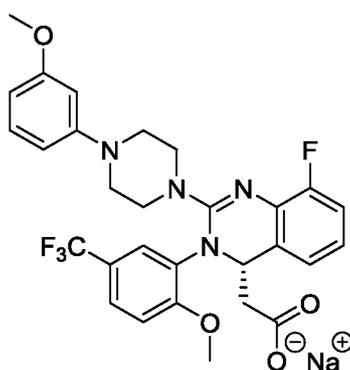
В общем, установлено, что благоприятным является введение фармацевтических композиций таким образом, что вводят примерно от 0,001 до 10 мг/(кг массы тела), предпочтительно от 0,01 до 5 мг/(кг массы тела) 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-

5 (трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусной кислоты (летермовир).

Тем не менее, в зависимости от массы тела, индивидуальной реакции на активное вещество и времени введения или промежутка между введениями лекарственного вещества может понадобиться отклонение от указанных количеств летермовира. Так, например, в некоторых случаях может быть 10 достаточным введение количества, меньшего, чем указанное выше минимальное количество летермовира, тогда как в других случаях может потребоваться превышение верхнего предельного количества. При введении больших количеств можно рекомендовать их разделение на несколько отдельных доз, вводимых в течение суток.

15 В соответствии с указанным выше контекстом приведенные ниже пронумерованные по порядку варианты осуществления представляют собой дополнительные конкретные объекты настоящего изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль летермовира формулы (I)



(I)

20 или ее сольват, где композиция в основном не содержит комплексообразующие солибилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

25 2. Фармацевтическая композиция, соответствующая варианту осуществления 1, дополнительно содержащая по меньшей мере один инертный

наполнитель выбранный из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно выбранный из числа следующих: сахара и маннит, аминокислота, предпочтительно фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно полоксамер, более предпочтительно полоксамер 188; и
5 поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12.

3. Фармацевтическая композиция, соответствующая варианту осуществления 1, где фармацевтическая композиция в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты.

10 4. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1 или 2, где фармацевтическая композиция содержит полиалкоксисоединение, предпочтительно полоксамер, более предпочтительно полоксамер 188, и в основном не содержит другие комплексообразующие солюбилизирующие агенты.

15 5. Фармацевтическая композиция, соответствующая варианту осуществления 2, в которой инертным наполнителем является маннит или сахара, или их комбинация.

6. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-5, дополнительно содержащая буфер, предпочтительно трис-гидроксиаминометан (Tris).

20 7. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-6, дополнительно содержащая HCl.

8. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-7, которая находится в твердой форме.

25 9. Фармацевтическая композиция, соответствующая варианту осуществления 8, в которой натриевая соль летермовира находится в аморфной форме.

30 10. Фармацевтическая композиция, соответствующая варианту осуществления 8 или 9, где после растворения в парентерально приемлемом разбавителе находящаяся в твердой форме фармацевтическая композиция обладает значением pH, равным от 7 до 8, и где указанная фармацевтическая композиция необязательно дополнительно содержит HCl.

11. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-7, где указанная фармацевтическая композиция находится в жидкой форме.

5 12. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-11, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой дозированную форму для перорального введения.

10 13. Фармацевтическая композиция, соответствующая варианту осуществления 11, где находящаяся в жидкой форме указанная фармацевтическая композиция является подходящей для внутривенного (ВВ) введения или инъекции.

14. Фармацевтическая композиция, соответствующая варианту осуществления 11 или 13, обладающая значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8.

15 15. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 11-14, где концентрация натриевой соли летермовира или ее сольвата в указанной фармацевтической композиции находится в диапазоне от 1 до 100 мг/мл, предпочтительно от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания,.

20 16. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-15, обладающая стабильностью, соответствующей требованиям ICH Q1A (R2), относящимся к климатическим зонам I-IV.

17. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 8-10, где твердой формой указанной фармацевтической композиции является лиофилизат.

25 18. Способ получения фармацевтической композиции, определенной в любом из вариантов осуществления 1-17, включающий следующие стадии:
i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и
необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из
группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно сахароза и маннит;
30 аминокислота, предпочтительно фенилаланин; полиалкоксисоединение,
предпочтительно поллоксамер, более предпочтительно поллоксамер 188; и
поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12;

ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i), с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно с помощью HCl;

iii) необязательно фильтрование полученного раствора.

5 19. Способ, соответствующий варианту осуществления 18 где натриевая соль летермовира находится в аморфной форме или представляет собой кристаллический моногидрат или кристаллический тригидрат.

10 20. Способ, соответствующий варианту осуществления 18 или 19, дополнительно включающий последующую дополнительную стадию сушки вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата.

15 21. Способ, соответствующий варианту осуществления 20, дополнительно включающий последующую дополнительную стадию восстановления лиофилизата в первом парентерально приемлемом разбавителе с получением восстановленного раствора, обладающего концентрацией, находящейся в диапазоне 1 до 100 мг/мл, и необязательно дополнительного разбавления указанного восстановленного раствора вторым парентерально приемлемым разбавителем с обеспечением конечной концентрации, которая является приемлемой для инъекции или вливания, и где указанный первый и указанный второй парентерально приемлемые разбавители могут быть одинаковыми или
20 могут отличаться друг от друга.

22. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-17, которая представляет собой получаемую способом, соответствующим любому из вариантов осуществления 18-20.

25 23. Фармацевтическая композиция, соответствующая любому из вариантов осуществления 1-16 или 22, предназначенная для применения в способе лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

30 24. Применение фармацевтической композиции, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-16 или 22, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

25. Способ лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*, у нуждающегося в нем субъекта, проводимый путем введения фармацевтической композиции, соответствующей любому из вариантов осуществления 1-16 или 22.

Настоящее изобретение более подробно описано с помощью неограничивающих примеров.

Если не указано иное, выраженные в процентах значения, указанные в приведенных ниже исследованиях и примерах, являются массовыми, выраженные в частях значения являются массовыми, отношение количеств растворителей, соотношения при разбавлении и значения концентраций жидких растворов во всех случаях являются объемными.

Аббревиатуры

	АФИ	активный фармацевтический ингредиент
15	ч	час(ы)
	НСI	хлористоводородная кислота
	НЕРЕС	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
	ГПБЦД	гидроксипропил-бета-циклодекстрин
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
20	мин	минута (минуты)
	ОС	ослабление света
	ЛПВ	ламинарный поток воздуха
	ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
	НЕМ	нефелометрическая единица мутности
25	ПЭГ	полиэтиленгликоль
	ДСД	допустимая суточная доза
	R _T	время удерживания (ВЭЖХ)
	ОФ-ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
30	об/мин	оборотов/минуту

Методики анализа

Восстановление образца и продолжительность восстановления

До проведения анализа путем визуального обследования, определения значения рН, осмомоляльности, мутности, ослабления света и исследования с помощью ОФ-ВЭЖХ образцы восстанавливали. Исследовали один образец каждой композиции и определяли время, необходимое для полного восстановления лиофилизированного остатка. Лиофилизированные продукты восстанавливали при условиях ЛПВ.

Для того, чтобы учесть разное содержание твердых веществ в выбранных композициях, проводили определение потерей воды во время лиофилизации с помощью гравиметрии. Для каждой композиции б содержащих ее сосудов взвешивали до и после лиофилизации и определяли потери воды. Образцы восстанавливали в рассчитанном объеме воды. После восстановления образцы хранили при 2-8°C.

К лиофилизированному продукту с помощью подходящей пипетки добавляли определенный объем воды (в центр сосуда). Сосуд осторожно вращали. Продолжительность восстановления определяли как время, необходимое для полного восстановления лиофилизированного продукта после добавления жидкости.

Визуальное обследование

Определяли присутствие или отсутствие видимых частиц в образце при осторожном проводимом вручную круговом вращении в течение 5 с с использованием белого фона и в течение 5 с с использованием черного фона в соответствии с Европейской фармакопеей (9th edition; monograph 2.9.20).

Обследование проводили независимо два подготовленных исследователя. Если обнаруживали видимые частицы, то их количество дополнительно описывали, как небольшое, среднее или большое количество частиц.

Перед обследованием образцов проверяли рабочие характеристики системы путем определения интенсивности освещения с помощью фотометра.

рН

Значение рН образцов определяли с помощью откалиброванного рН-метра (SevenEasy®, Mettler Toledo AG, Schwerzenbach, Switzerland), снабженного электродом для определения обычной ионной силы (InLab Micro Pro-ISM),

снабженным датчиком температуры. После каждого измерения электрод тщательно промывали водой. Определение значений рН проводили при анализируемом объеме, равном ~150 мкл, при $n=1$ и определенной температуре, равной $22\pm 3^\circ\text{C}$.

5 Каждый день проводили трехточечную калибровку рН-метра с использованием буферов, обладающих значениями рН, равными 7,00, 4,01 и 9,21 (InLab Solutions, Mettler Toledo AG). Кроме того, перед проведением исследования образцов исследовали эталонный буфер, обладающий значением рН, равным 7,00.

10 Мутность

Для определения мутности образцов использовали турбидиметр Hach 2100AN (Hach Lange, Duesseldorf, Germany), работающий при 400-600 нм (с использованием фильтра USEPA), и детектирование проводили при 90° . Систему регулярно калибровали с использованием стандартов для определения мутности Stablcal® (Hach Lange, Duesseldorf, Germany). В исследованиях анализировали 2,0 мл образцов. Результаты указывали в нефелометрических единицах мутности (НЕМ).

Ослабление света (ОС)

20 Для исследований ослабления света использовали датчик PAMAS SVSS-C HCB-LD-25/25 (Partikelmess- und Analysensysteme GmbH, Rutesheim, Germany).

В исследованиях ослабления света предпочтительно анализировали неразбавленные образцы или образцы, полученные после разбавления профильтрованным буфером для композиции, для обеспечения соответствия диапазону работы прибора.

25 Все исследования проводили в соответствии методикой ФСША (фармакопея США) <787>, предназначенной для исследования малых объемов. Рассчитывали средние значения для концентраций частиц на основании результатов для трех последних субэкспериментов для частиц, обладающих размерами $\geq 1, 2, 5, 10, 15, 25, 50$ и 100 мкм соответственно.

30 До исследования каждого образца проводили стадию промывки с использованием высокоочищенной воды и проводили проверку путем исследования чистоты.

Высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ)

ОФ-ВЭЖХ использовали для определения концентрации летермовира в форме свободного основания и возможных продуктов разложения. В таблице 1
5 приведено описание элюентов, которые использовали для анализа с помощью ОФ-ВЭЖХ.

Таблица 1

Элюенты	Приготовление
Элюент А: (0,1% муравьиной кислоты в воде)	500 мкл муравьиной кислоты помещали в мерную колбу и добавляли высокоочищенную воду до обеспечения объема, равного 500 мл
Элюент В: (0,1% муравьиной кислоты в метаноле)	500 мкл муравьиной кислоты помещали в мерную колбу и добавляли метанол до обеспечения объема, равного 500 мл

Приведенные ниже параметры использовали при проведении методики ОФ-
10 ВЭЖХ:

Прибор: Thermo Scientific Ultimate 3000 UHPLC

Колонка: Agilent Zorbax Eclipse XDB C-18, 150×4,6 мм, 5 мкм

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты в воде

15 Растворитель В: 0,1% муравьиной кислоты в 100% метанола

Время остановки: 27 мин

Инжектируемый объем: 5 мкл

Температура колонки: 35°C

Длина волны: 260 нм

20 Температура автоматического пробоотборника: 10°C

В таблице 2 приведен градиентный режим, который использовали при проведении методики ОФ-ВЭЖХ.

Таблица 2: Градиентный режим, использовавшийся при проведении анализа с помощью ОФ-ВЭЖХ

Время [мин]	Элюент В [%]
0,00	5,0
1,00	5,0
20,00	95,0

Время [мин]	Элюент В [%]
23,00	95,0
23,10	5,0
26,00	5,0

5 Готовили свежий эталонный раствор кристаллического тригидрата натриевой соли летермовира в воде, обладающий целевой концентрацией, равной 1,5 мг/мл (в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания в растворе). Эталонный раствор инжесктировали в начале и в конце каждой последовательности эксперимента. Для определения количества летермовира в форме свободного основания в растворе использовали калибровочную зависимость, полученную для стандартного образца, при условии, что после инжесктирования 1,5 мг/мл стандартного раствора его
10 извлекали полностью.

Образцы разбавляли водой до концентрации, равной 1 мг/мл (в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания в растворе), и анализировали при инжесктируемом объеме, равном 5 мкл. До инжесктирования разбавленные образцы центрифугировали при 10000 об/мин в течение 3 мин.
15 После инжесктирования каждого образца или стандартного образца проводили два холостых инжесктирования (вода) для сведения к минимуму перехода остатков образца в следующий образец.

Интегрирование всех пиков, относящихся к АФИ, проводили вручную. Исключали пики, которые также получали при инжесктировании холостого
20 образца или буфера для композиции. Не разделенные находящиеся на базовой линии пики разделяли по методике перпендикуляра, опущенного от точки минимума/плеча двух пиков.

Внешний вид остатков

После сушки проводили визуальное обследование высушенных
25 вымораживанием остатков. Оценивали такие параметры, как компактность остатка, форма остатка, цвет и общий внешний вид.

Микроскопия образцов, полученных сушкой вымораживанием (МСВ)

Поведение замороженных композиций в вакууме исследовали с помощью микроскопии образцов, полученных сушкой вымораживанием (FDSC 196,
30 Resultec).

2 мкл Образца каждой композиции с помощью пипетки помещали в кварцевый тигель. Образец замораживали при -50°C , затем обеспечивали вакуум и образец нагревали, включая проведение стадий при постоянной температуре, например, при -40°C , до тех пор, пока не наблюдали разрушение и плавление.

5 В ходе процедуры разрушения через равные промежутки времени получали изображения. Температуру начала разрушения ($T_{p,нач.}$) замороженного раствора определяли на основании изображений, на которых было видно появление прозрачных точек или трещин, расположенных за границей раздела сублимации льда.

10 Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), прибор: Mettler Toledo DSC1_943 (Mettler Toledo, Giessen, Germany), использовали для исследования термических переходов в замороженных композициях (температура стеклования максимально сконцентрированного вымораживанием раствора ($T_{g'}$)) и высушенных вымораживанием продуктов (температура стеклования (T_g)).

15 Титрование по Карлу Фишеру (КФ)

Содержание воды в лиофилизированных остатках определяли с помощью устройства для кулонометрического титрования по Карлу Фишеру Aqua 40.00 (Analytik Jena GmbH, Jena, Germany), который был снабжен модулем свободного пространства. Высушенный вымораживанием продукт отвешивали в стеклянные сосуды и нагревали при 120°C в сушильном шкафу, соединенном с реакционным сосудом с помощью системы трубок. Испарившуюся воду переносили в раствор для титрования и определяли количество воды.

25 Порошковая рентгенография (ПРГ)

Широкоугольную порошковую рентгенографию (ПРГ) использовали для изучения морфологии лиофилизированных продуктов. Использовали рентгеновский дифрактометр Empyrean (Panalytical, Almelo, Netherlands), снабженный медным анодом (45 кВ, 40 мА, излучение $K_{\alpha 1}$ при длине волны, равной 0,154 нм) и детектором PIXcel3D. Для определения наличия кристаллических и/или аморфных структур высушенный вымораживанием продукт исследовали в режиме отражения в диапазоне значений углов, составляющим $5-45^{\circ} 2\theta$.

Примеры

Пример 1. Проводимый до лиофилизации отбор композиций

Общая методика

5 50 мл Каждой из композиций F1-F16 получали путем отвешивания соответствующих инертных наполнителей в промытый стакан и последующего растворения в воде с использованием примерно 80% от ее целевого объема. Затем тригидрат натриевой соли летермовира растворяли в соответствующем буфере для композиции с обеспечением конечной концентрации АФИ, равной 20 мг/мл (с использованием поправочного коэффициента для летермовира в форме 10 свободного основания в растворе, равного 1,13). Значение рН устанавливали равным целевому значению, соответствующему указанному в таблице 3. В случае композиции F16 к веществу с отрегулированным значением рН добавляли полисорбат 20 (PS20) до обеспечения конечной концентрации PS20, равной 0,02% (мас./об.). В заключение к композициям добавляли воду (сколько 15 требуется) до обеспечения целевого объема.

Композиции фильтровали через шприцевые фильтры с нейлоновой мембраной с отверстиями размером 0,2 мкм при условиях ЛПВ.

20 Затем объемы, равные 14 мл, переносили в промытые, стерилизованные и высушенные стеклянные флаконы 20R при условиях ЛПВ. Флаконы закрывали стерилизованными и высушенными резиновыми пробками и завальцованными крышками. Затем флаконы использовали (i) для проведения анализа в нулевой момент времени и (ii) для исследования стабильности при хранении при комнатной температуре.

25 В соответствии с общей методикой до проведения лиофилизации исследовали приведенные ниже композиции, композиции представлены в таблице 3:

Таблица 3. Составы, исследованные до проведения лиофилизации

ИН* образца	рН	Буферная система	Инертный наполнитель 1	Инертный наполнитель 2	Регулирование значения рН
F1	7,5	-	53 мМ NaCl	150 мг/мл ГП-β-ЦД	HCl/NaOH
F2	8,0	20 мМ Tris	-	-	HCl, сколько требуется
F3	8,0	20 мМ фосфата натрия	-	-	HCl, сколько требуется

ИН* образца	pH	Буферная система	Инертный наполнитель 1	Инертный наполнитель 2	Регулирование значения pH
F4	7,6	20 мМ Tris	-	-	HCl, сколько требуется
F5	7,6	20 мМ фосфата натрия	-	--	HCl, сколько требуется
F6	7,6	20 мМ гистидина	-	-	HCl, сколько требуется
F7	7,6	20 мМ HEPES			HCl, сколько требуется
F8	8,0	-	-	-	HCl, сколько требуется
F9	7,6	-	-	-	HCl, сколько требуется
F10	7,6	-	-	-	лимонная кислота, сколько требуется
F11	7,6	-	-	-	фосфорная кислота, сколько требуется
F12	7,6	-	50 мг/мл сахарозы	10 мг/мл L-фенилаланина	HCl, сколько требуется
F13	7,6	-	60 мг/мл маннита	-	HCl, сколько требуется
F14	7,6	-	60 мг/мл сахарозы	-	HCl, сколько требуется
F15	7,6	-	40 мг/мл сахарозы	30 мг/мл ПВП К12	HCl, сколько требуется
F16	7,6	-	-	0,02% Tween 20	HCl, сколько требуется

*ИН - идентификационный номер

Результаты

5 Три композиции (F3, F5 и F7) не растворялись в исходном буфере для композиции до регулирования значения pH. Буферные системы, содержащие 20 мМ фосфата натрия и 20 мМ HEPES, являлись неподходящими для растворения тригидрата натриевой соли летермовира.

10 В ходе регулирования значения pH неожиданно обнаружено, что лекарственное вещество осаждается при использовании лимонной кислоты и фосфорной кислоты (F10, F11) вместо HCl. После длительного перемешивания

при комнатной температуре в течение примерно 24 ч все еще наблюдали наличие осадков.

Использование в качестве поверхностно-активного вещества Tween 20 (F16) также приводило к осаждению. После длительного перемешивания при комнатной температуре в течение примерно 24 ч все еще наблюдали наличие осадков.

В соответствии с этим, не проводили дальнейшее исследование композиций F3, F5, F7, F10, F11 и F16. Дальнейшее исследование проводили только с использованием только 10 из 16 запланированных композиций.

В случае всех композиций в течение 72 ч не наблюдали изменение значения рН, осмомоляльности, чистоты и содержания АФИ (определяли с помощью ОФ-ВЭЖХ) в течение 72 ч. В случае композиции, для которой использовали содержащий гистидин буфер (F6), и не содержащей буфер, обладающей значением рН, равном 7,6 (F9), с течением времени наблюдали увеличение мутности. В случае композиций, обладающих более высоким значением рН (F2 и F8), через 72 ч не обнаружено видимых частиц.

В случае 10 из 16 композиций после получения и регулирования значения рН получен прозрачный раствор. HCl являлась предпочтительной кислотой для регулирования значения рН. Содержащий Tris буфер являлся наиболее предпочтительной буферной системой.

Пример 2. Разработка лиофилизированных композиций

Проводили отбор приведенных ниже дополнительных возможных композиций на основании результатов отбора, соответствующих описанным в примере 1, композиции представлены в таблице 4:

Таблица 4. Исследованные лиофилизированные композиции

№	Концентрация АФИ (в пересчете на свободное основание)	рН	Буферная система	Инертный наполнитель 1	Инертный наполнитель 2	Инертный наполнитель 3	Регулирование значения рН	Ожидаемое значение рН*
F17	20 мг/мл	9,0	-	70 мг/мл сахарозы	-	-	-	примерно 7,8-8,0
F18	20 мг/мл	8,0	-	70 мг/мл сахарозы	-	-	0,4 М HCl	примерно 7,8
F19	20 мг/мл	7,6	-	70 мг/мл ПВП K12	-	-	0,4 М HCl	примерно 7,6
F20	20 мг/мл	7,6	-	50 мг/мл ПВП PF12	20 мг/мл основания, Tris	-	0,4 М HCl	примерно 7,6
F21	20 мг/мл	7,6	-	50 мг/мл ПВП PF12	20 мг/мл основания, L-аргинина	-	0,4 М HCl	примерно 7,6

№	Концентрация АФИ (в пересчете на свободное основание)	pH	Буферная система	Инертный наполнитель 1	Инертный наполнитель 2	Инертный наполнитель 3	Регулирование значения pH	Ожидаемое значение pH*
F2 2	20 мг/мл	8,0	-	40 мг/мл сахарозы	30 мг/мл ПВП PF12	-	0,4 М HCl	примерно 7,8
F2 3	20 мг/мл	7,6	-	-	100 мг/мл ПВП PF12	-	0,4 М HCl	примерно 7,6
F2 4	20 мг/мл	7,6	35 мМ основания, Tris	30 мг/мл сахарозы	40 мг/мл ПВП PF12	20 мг/мл основания, L-аргинина	0,4 М HCl	примерно 7,6
F2 5	20 мг/мл	7,4	35 мМ основания, Tris	30 мг/мл сахарозы	40 мг/мл ПВП PF12	20 мг/мл основания, L-аргинина	0,4 М HCl	примерно 7,4
F2 6	20 мг/мл	8,0	-	50 мг/мл сахарозы	10 мг/мл L-фенилаланина	-	0,4 М HCl	примерно 7,8
F2 7	20 мг/мл	8,0	-	60 мг/мл маннит	-	-	0,4 М HCl	примерно 7,8
F2 8	20 мг/мл	7,6	-	40 мг/мл маннита	20 мг/мл основания, L-аргинина	-	0,4 М HCl	примерно 7,6
F2 9	20 мг/мл	7,6	-	20 мг/мл сахарозы	50 мг/мл ПВП PF12	0,8% полоксамера 188	0,4 М HCl	примерно 7,6
F3 0	80 мг/мл	7,6	-	40 мг/мл сахарозы	-	-	0,4 М HCl	примерно 7,6
F3 1	20 мг/мл	7,6	-	30 мг/мл ПВП PF12	50 мг/мл основания, L-аргинина	-	0,4 М HCl	примерно 7,6

*После разбавления с помощью имеющихся в продаже разбавителей

Возможные композиции исследовали в соответствии с приведенной ниже общей методикой:

- 5 Двести пятьдесят (250) мл каждой композиции получали путем отвешивания соответствующих инертных наполнителей в промытый стакан и последующего растворения в воде с использованием примерно 80% от ее целевого объема. Затем тригидрат натриевой соли летермовира растворяли в соответствующем буфере для композиции с обеспечением конечной
 - 10 концентрации АФИ, равной 20 мг/мл (с использованием поправочного коэффициента для летермовира в форме свободного основания в растворе, равного 1,13). Значение pH устанавливали равным целевому значению, путем добавления 0,4 М раствора HCl. К композициям добавляли воду (сколько требуется) до обеспечения целевого объема.
 - 15 Композиции фильтровали с использованием систем вакуумных фильтров, снабженных нейлоновыми мембранами с отверстиями размером 0,2 мкм.
- Затем объемы, равные 13 мл, переносили в промытые, стерилизованные и высушенные стеклянные флаконы 20R при условиях ЛПВ. Флаконы неплотно

закрывали стерилизованными и высушенными резиновыми пробками и лиофилизировали с использованием стандартного цикла лиофилизации, описанного в таблице 5:

Таблица 5. Цикл лиофилизации

№	Стадия	Время [чч:мм:сс]	Температура на полке [°C]	Давление [мбар]	Полное время [ч]	Линейное изменение температуры (°C/мин)
1	Загрузка и приведение в равновесие при 5°C	0:00:00	5	1,000	0,0	
2	Замораживание	1:40:00	-45	1,000	1,7	0,50
3	Замораживание	11:20:00	-45	1,000	13,0	
4	Первичная сушка	0:30:00	-45	0,1	13,5	
5	Первичная сушка	0:40:00	-25	0,1	14,2	0,50
6	Первичная сушка	176:15:00	-25	0,1	74,2	
7	Вторичная сушка	9:00:00	30	0,1	83,2	0,10
8	Вторичная сушка	10:00:00	30	0,1	93,2	
9	Вентиляция	0:30:00	30	800	93,7	
10	Закрытие пробкой	0:01:00	30	800	93,7	
11	Хранение	0:30:00	5	1,000	94,2	

5

После лиофилизации все сосуды закрывали завальцованными крышками, на них наносили этикетки, их анализировали и проводили исследование их стабильности в течение 1 месяца при 25°C/относительная влажность = 60% и при 40°C/относительная влажность =75%.

10 Результаты:

В случае двух из 5 композиций, содержащих аргинин (F28 и F31), при регулировании значения рН происходило осаждение. После длительного перемешивания при комнатной температуре в течение примерно 24 ч все еще наблюдали наличие осадков.

15 В случае композиций, содержащих фенилаланин, отсутствовала необходимость какого-либо регулирования значения рН.

В соответствии с этим, не проводили дальнейшее исследование композиций F28 и F31. Исследование продолжали с использованием 13 из 15 запланированных композиций.

20 В случае композиций, содержащих аргинин (F21, F24 и F25), наблюдали увеличение мутности. Аргинин не улучшал растворимость АФИ.

В случае композиции, содержащей полоксамер (F29), в ходе регулирования значения рН наблюдали наименьшее количество осадившегося вещества, это может обеспечить улучшенную обрабатываемость таких композиций.

5 В случае всех композиций, за исключением композиции F27, получали аморфные остатки.

10 В случае всех иллюстративных композиций в течение 1 месяца не наблюдали изменение полученной с помощью ДСК зависимости, значения рН, внешнего вида остатка, содержания воды (определяли путем титрования по Карлу Фишеру), осмомоляльности, чистоты, содержания АФИ (определяли с помощью ОФ-ВЭЖХ), и результатов, полученных с помощью ПРГ.

Пример 3. Восстановление лиофилизированных композиций

Ллиофилизированные композиции, полученные в примере 2, дополнительно восстанавливали в соответствии с приведенной ниже общей методикой:

15 К лиофилизатам добавляли воду для инъекций. Добавление проводили после удаления откидывающейся крышки с использованием шприца объемом 20 мл и иглы 20G (длина: 40 мм). Содержимое флакона осторожно гомогенизировали путем осторожного проводимого вручную вращения. Одновременно в один пустой мешок для вливания добавляли 288 мл одного из двух парентерально совместимых разбавителей (5% раствор глюкозы и
20 содержащий лактат раствор Рингера) соответственно с использованием шприца объемом 50 мл и устройства Mini-Spike.

Из каждого флакона отбирали 12 мл восстановленного лиофилизата, обладающего концентрацией, равной 20 мг/мл, с использованием шприца объемом 20 мл и иглы 20G (длина: 40 мм). Затем это количество
25 непосредственно добавляли в содержащий разбавитель мешок для вливания с обеспечением конечной концентрации, равной 0,8 мг/мл.

Результаты:

30 Все композиции, восстановленные в содержащем лактат растворе Рингера обладали значением рН, находящимся в диапазоне, соответствующему физиологическим значениям (7,4-7,8).

В случае композиции, обладающей более высокой концентрацией АФИ, равной 80 мг/мл (F30), продолжительность восстановления являлась

существенно большей и составляла примерно 33 мин. Восстановление всех других композиций происходило в течение от 1 до 5 мин.

Образцы лиофилизатов, которые хранили для исследования стабильности, восстанавливали в соответствии с общей методикой.

5 В случае всех иллюстративных композиций в течение 1 месяца не наблюдали изменение продолжительности восстановления, мутности, значения рН, осмомоляльности и чистоты (определяли с помощью ОФ-ВЭЖХ).

Пример 4. Дополнительная оптимизация композиций

10 Приведенные ниже дополнительные возможные композиции, отбирали на основании результатов, полученных в предыдущих примерах, композиции представлены в таблице 6:

Таблица 6: Конечные возможные композиции

№	Концентрация АФИ (в пересчете на свободное основание)	рН	Буферная система	Инертный наполнитель 1	Инертный наполнитель 2	Инертный наполнитель 3	Регулирование значения рН
F32	20 мг/мл	7,8	-	60 мг/мл маннита	-	-	0,4 М HCl
F33	20 мг/мл	7,8	-	60 мг/мл сахарозы	-	-	0,4 М HCl
F34	20 мг/мл	7,8	-	30 мг/мл сахарозы	30 мг/мл ПВП PF12	0,8% полоксамера 188	0,4 М HCl
F35	20 мг/мл	7,8	35 мМ Tris-HCl	30 мг/мл сахарозы	30 мг/мл ПВП PF12	-	0,4 М HCl
F36	20 мг/мл	7,8	-	50 мг/мл сахарозы	20 мг/мл фенилаланина	-	0,4 М HCl

15 Лиофилизаты получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 2. После лиофилизации все сосуды закрывали завальцованными крышками, на них наносили этикетки, их анализировали и проводили исследование их стабильности в течение 3 месяцев при 25(С/относительная влажность = 60% и при 40(С/относительная влажность = 75%.

20 В случае всех иллюстративных композиций в течение 3 месяцев не наблюдали изменение полученной с помощью ДСК зависимости, значения рН, внешнего вида остатка, содержания воды (определяли путем титрования по Карлу Фишеру), осмомоляльности, чистоты, содержания АФИ (определяли с помощью ОФ-ВЭЖХ), и результатов, полученных с помощью ПРГ.

25 Лиофилизаты восстанавливали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 3.

В случае композиции, содержащей фенилаланин (F36), продолжительность восстановления составляла более 10 мин. Восстановление всех других композиций происходило в течение менее 2 мин.

5 В случае всех иллюстративных композиций в течение 3 месяца не наблюдали изменение продолжительности восстановления, мутности, значения рН, осмомоляльности и чистоты (определяли с помощью ОФ-ВЭЖХ).

Иллюстративные возможные композиции, предназначенные для внутривенного введения

10 На основании результатов, полученных в примерах 1-4, композиции F32, F33, F34 и F35 идентифицировали, как подходящие для внутривенного введения. Из числа этих композиций композиции F32 и F33 считали подходящими для внутривенного введения новорожденным, на основании допустимых суточных доз разных инертных наполнителей, приведенных в таблице 7, приемлемых для внутривенного введения новорожденным:

15 Таблица 7. Допустимые суточные дозы некоторых инертных наполнителей

Инертный наполнитель	ДСД
Сахароза	11,3 мг/сутки
Лактоза	5,7 мг/сутки
Трегалоза	25,8 мг/сутки
Маннит	75 мг/сутки
Поливинилпирролидон PF12	запрещено использование для новорожденных вследствие возможной опасности
Полоксамер	11,3 мг/сутки

20 Пример 5. Разработка не содержащей инертный наполнитель композиции 0,3164 г Тригидрата натриевой соли летермовира непосредственно отвешивали в промытый, стерилизованный и высушенный стеклянный флакон 20R. Принимая во внимания поправочный коэффициент, равный 1,13 для кристаллического тригидрата, это количество соответствовало 280 мг летермовира в форме свободного основания в каждом флаконе. Флаконы закрывали пробками и завальцованными крышками.

25 В каждый флакон 20R, содержащий 280 мг летермовира в форме свободного основания, добавляли 14 мл воды для инъекций, это обеспечивало концентрацию, равную 20 мг/мл. Воду для инъекций добавляли после удаления

откидывающегося диска с крышки флакона с использованием одноразового шприца объемом 20 мл и иглы 20G длиной 40 мм.

5 Содержимое флакона осторожно гомогенизировали путем осторожного проводимого вручную вращения. Одновременно в два 2 пустых мешка для вливания добавляли по 288 мл одного из парентерально совместимых разбавителя (содержащий лактат раствор Рингера, 0,9% физиологический раствор и 5% раствор декстрозы соответственно) с использованием шприца объемом 50 мл и устройства Mini-Spike. Из каждого флакона отбирали 12 мл 10 содержимого с использованием одноразового шприца объемом 20 мл и иглы 20G длиной 40 мм. Полный объем, равный 12 мл, непосредственно добавляли в содержащий разбавитель мешок для вливания. После добавления содержимое мешка осторожно гомогенизировали путем осторожного проводимого вручную вращения. Использовали две независимые композиции в каждом разбавителе, т. е. всего готовили 6 мешков. Затем приготовленные мешки для вливания хранили 15 при комнатной температуре (с защитой от света) и еще один образец анализировали через 24 ч ($T_{24 \text{ ч}}$).

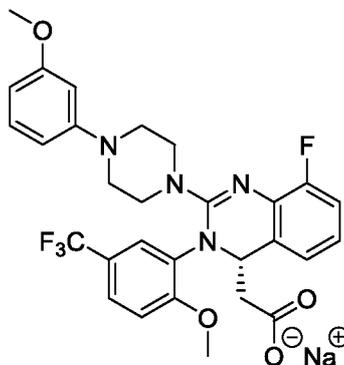
Результаты визуального обследования показали, что в течение более 24 ч ни в одной из восстановленных композиций не происходило осаждение.

20 В случае раствора, восстановленного в содержащем лактат растворе Рингера, значение рН составляло 7,8. Неожиданно обнаружено, что отсутствовала необходимость регулирования значения рН.

В случае двух других разбавителей значение рН являлось немного более высоким ($pH=8,0$).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей натриевую соль летермовира формулы (I)



(I)

или ее сольват, включающий следующие стадии:

- 5
- i) получение раствора натриевой соли летермовира или ее сольвата и по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей
- 10 из следующих: углевод, предпочтительно сахароза и маннит; аминокислота, предпочтительно фенилаланин; полиалкоксисоединение, предпочтительно полуксамер, более предпочтительно полуксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12, в физиологически приемлемом разбавителе, предпочтительно в парентерально приемлемом разбавителе, где указанный
- 15 раствор в основном не содержит какой-либо дополнительный буфер и какие-либо комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД);
- ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на
- 20 стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно с помощью HCl;
- iii) необязательно фильтрование полученного раствора.

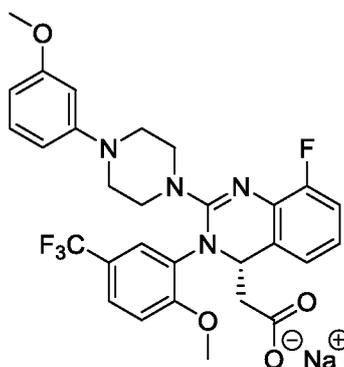
25

2. Способ по п. 1, где натриевая соль летермовира находится в аморфной форме или представляет собой сольват натриевой соли летермовира или представляет собой кристаллический моногидрат или кристаллический тригидрат.

3. Способ по п. 1 или 2, дополнительно включающий последующую стадию сушки вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата.

5 4. Способ по п. 3, дополнительно включающий стадию восстановления указанного лиофилизата в парентерально приемлемом разбавителе, который в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

10 5. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль летермовира формулы (I)



(I)

15 или ее сольват, растворенный в физиологически приемлемом разбавителе, предпочтительно, в парентерально приемлемом разбавителе, где жидкая фармацевтическая композиция в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-
20 циклодекстрин (ГПБЦД).

6. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 5, дополнительно содержащая по меньшей мере один инертный наполнитель выбранный из группы, состоящей из следующих: углевод, предпочтительно выбранный из
25 числа следующих: сахара и маннит, аминокислота, предпочтительно фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно поллоксамер, более

предпочтительно полоксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП),
предпочтительно ПВП PF12.

5 7. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 5 или 6, дополнительно
содержащая полиалкоксисоединение, предпочтительно полоксамер, более
предпочтительно полоксамер 188, и в основном не содержащая другие
комплексообразующие солюбилизующие агенты.

10 8. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 6 или 7, в которой инертным
наполнителем является маннит или сахароза, или их комбинация.

15 9. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 5-8,
дополнительно содержащая буфер, предпочтительно трис-гидроксиаминометан
(Tris).

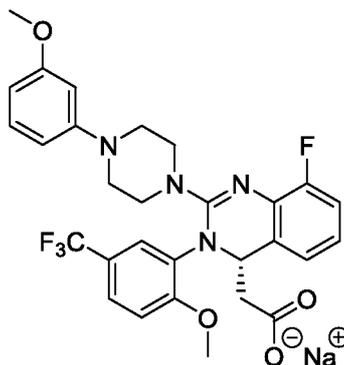
10. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 5-9,
дополнительно содержащая HCl.

20 11. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 5-10,
обладающая значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 8.

12. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 5-11, которая
представляет собой получаемую способом по п. 1 или 2.

25 13. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 5-12, которая
является подходящей для перорального введения.

14. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая натриевую соль летермовира формулы (I)



(I)

5 или ее сольват, где указанная твердая фармацевтическая композиция
- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты,
выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин,
циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), и
- обеспечивает возможность получения раствора при растворении в воде без
10 добавления какого-либо дополнительного буфера и без добавления каких-либо
дополнительных комплексообразующих солюбилизующих агентов,
выбранных из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин,
циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), где
указанный раствор
15 содержит натриевую соль летермовира или ее сольват при концентрации,
находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в
форме свободного основания, и
обладает значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от
7,4 до 7,8.

20

15. Твердая фармацевтическая композиция по п. 14, которая представляет собой лиофилизат.

16. Твердая фармацевтическая композиция по п. 15, получаемая способом
25 по п. 3.

17. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая твердую фармацевтическую композицию по любому из п.п. 14-16, растворенную в первом парентерально приемлемом разбавителе, который в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания.

18. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 17, разбавленная вторым парентерально приемлемым разбавителем, который в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), с обеспечением концентрации, которая является приемлемой для внутривенной (ВВ) инъекции или вливания, где указанный первый и указанный второй парентерально приемлемые разбавители могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга.

19. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 17 или 18, обладающая значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8.

20. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 17-19, получаемая способом по п. 4.

21. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 5-13, твердая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 14-16 или жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 17-20, обладающая стабильностью, соответствующей требованиям ICH (Международная конференция по гармонизации) Q1A (R2), относящимся к климатическим зонам I-IV.

22. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 5-13 или 21 твердая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 14-16 или 21, или

жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 17-21, предназначенная для применения в способе лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

5

23. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 5-13 или 21 твердая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 14-16 или 21, или жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 17-21, предназначенная для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*.

10

24. Способ лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*, у нуждающегося в нем субъекта, проводимый путем введения жидкой фармацевтической композиции по любому из п.п. 5-13 или 21, твердой фармацевтической композиции по любому из п.п. 14-16 или 21, или жидкой фармацевтической композиции по любому из п.п. 17-21.

15

20