

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292445** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.12

(22) Дата подачи заявки
2021.03.01

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(54) 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 И ИОНЫ НАТРИЯ

(31) **20159711.9**

(32) **2020.02.27**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/055057**

(87) **WO 2021/170875 2021.09.02**

(71) Заявитель:

АИК246 АГ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:

**Бушман Хельмут, Гольднер Томас,
Редмер Йессика (DE), Серон Бертран
Жорди Карлес (ES), 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]уксусную кислоту и ионы натрия, которые в основном не содержат комплексообразующие солюбилизующие агенты, такие как ПЭГ, циклодекстрин, лизин, аргинин, в частности ГПБЦД. В изобретении также описаны способы получения указанных фармацевтических композиций. В изобретении 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.

202292445

A1

A1

202292445

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 И ИОНЫ
5 НАТРИЯ

Настоящее изобретение относится к новым стабильным фармацевтическим композициям, содержащим 2-[(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-4Н-хиназолин-4-ил]уксусную
10 кислоту, также известную, как летермовир, и ионы натрия, которые являются подходящими для перорального и внутривенного введения, и для введения путем инъекции. Указанные фармацевтические композиции в основном не содержат конкретные комплексообразующие солюбилизующие агенты, такие
15 как ПЭГ (полиэтиленгликоль), циклодекстрин, лизин, аргинин, в частности, ГПБЦД (гидроксипропил-бета-циклодекстрин). Указанные препараты 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
20 относится к способам получения указанных фармацевтических композиций.

Уровень техники

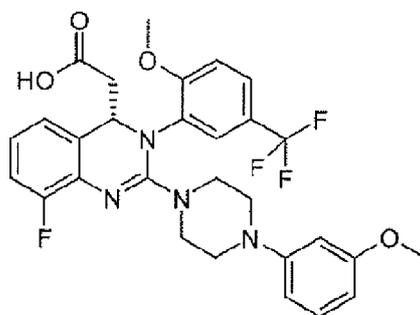
Инфекция цитомегаловирусом (ЦМВ) является обычной условно-патогенной инфекцией, которая приводит к значительной заболеваемости и смертности, которую можно предупредить, после трансплантации цельного
25 органа и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

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*,
30 которое также включает цитомегаловирусы других млекопитающих.

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
5 *Marschall et al., In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses. Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56:1135-1137.

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

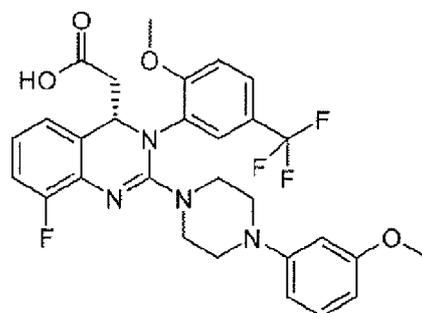
20 Жидкие фармацевтические композиции, содержащие аморфный летермовир, описаны в Международной публикации № WO 2013/127970, которая относится к фармацевтической композиции, которую можно использовать, в частности, для внутривенного введения, которая содержит летермовир, которая обладает длительной стабильностью, и которую можно хранить, и которая
25 дополнительно обладает значением pH, в основном соответствующим 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.

10 Описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая летермовир формулы (I) и ионы натрия,



(I)

15 где фармацевтическая композиция

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно от 0,65 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00; и

20 - может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и
- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, 25 выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

При отношении количества молей ионов натрия к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно

от 0,65 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00, летермовир обладает улучшенной растворимостью и содержится при концентрации, достаточной для обеспечения необходимого терапевтического воздействия без необходимости использования каких-либо других солюбилизаторов, в частности, комплексообразующих солюбилизующих агентов таких как циклодекстрины. Кроме того, фармацевтическая композиция, которая содержит ионы натрия при указанном соотношении количеств, обладает значением рН, в основном соответствующим физиологическому, и обладает длительной стабильностью.

Кроме того, согласно изобретению 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. При восстановлении указанного лиофилизата он обладает значением рН, находящимся в диапазоне от 7,4 до 7,8, если летермовир содержится в указанном восстановленном растворе при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл, предпочтительно от 20 до 100 мг/мл. Значение рН указанного восстановленного раствора остается стабильным при отношении количества молей ионов натрия к количеству молей летермовира, находящимся в диапазоне в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно от 0,65 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00, и находится в диапазоне, соответствующем физиологическим значениям, составляющим от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, это является явным доказательством того, что в указанных диапазонах сами ионы натрия обладают неожиданным буферным воздействием. Полученные восстановленные растворы обладают длительной стабильностью.

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

i) получение раствора летермовира и ионов натрия, где отношение количества молей ионов натрия к количеству молей летермовира находится в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно от 0,65 до <1,00:1,00, более

предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00, особенно предпочтительно от 0,84 до 0,88:1,00; и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих:

5 углеводов, предпочтительно сахароза и маннит; аминокислота, предпочтительно фенилаланин; полиалкоксисоединение, предпочтительно поллоксамер, более предпочтительно поллоксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12;

10 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 указанного раствора.

В частности, способ, предлагаемый в настоящем изобретении, может дополнительно включать последующие стадии сушки вымораживанием 15 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, предпочтительно от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира, и 20 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.

25 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 30 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

группы *Herpesviridae*, у нуждающегося в нем субъекта, проводимый путем введения указанных фармацевтических композиций. В частности, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, являются подходящими для лечения новорожденных, субъектов, нуждающихся в трансплантации конкретного цельного органа, например, субъектов, страдающих 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, 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 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, 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 указанные жидкие фармацевтические композиции исследуют по методике ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), описанной в настоящем изобретении.

Термин "циклодекстрин" в соответствии с настоящим изобретением означает 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, гидроксикал- β -циклодекстрины, например, гидроксиметил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин или гидроксипропил- β -циклодекстрин, алкилгидроксикал- β -циклодекстрины, например, метилгидроксипропил- β -циклодекстрины или этилгидроксипропилциклодекстрины или сульфоалкилциклодекстрины.

5

10 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

15 "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

20 фактического и поддающегося обнаружению образования комплекса с активным ингредиентом, содержащимся в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры комплексообразующих солюбилизующих агентов включают неполимерные солюбилизаторы, такие как лизин или аргинин, и полимерные солюбилизаторы, такие как ПЭГ или

25 циклодекстрины.

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

30 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,

внутриоболочечное, внутрижелудочковое, внутрипозвоночное, внутрибрюшинное, внутрилегочное, внутрицистернальное, внутрисуставное, надчревное, околубульбарное введение или введение внутрь пораженных тканей.

5 Примеры парентерально приемлемых разбавителей включают воду, водный раствор глюкозы или содержащий лактат раствор Рингера. В объеме настоящей заявки термины "имеющиеся в продаже разбавители", "парентерально совместимые разбавители" и "парентерально приемлемые разбавители" обладают одинаковым значением и их используют взаимозаменяемым образом.

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

15 При использовании в настоящем изобретении термин "аминокислота" означает любую из 20 встречающихся в природе аминокислот или их синтетические аналоги, содержащие не встречающиеся в природе боковые цепи, и включая оптические D- и L-изомеры. Примеры аминокислот включают, в частности, аланин и фенилаланин.

20 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. Примеры полиалкоксисоединений включают полуксамеры, в частности, 25 полуксамер 188.

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

30 В объеме настоящего изобретения термин "эквиваленты" означает "молярные эквиваленты".

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 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 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 "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 "лечение" или "лечить" определен, как нанесение на субъекта терапевтического средства, т. е. летермовира (по отдельности или в 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, излечение, облегчение протекания, уменьшение, 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.

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.

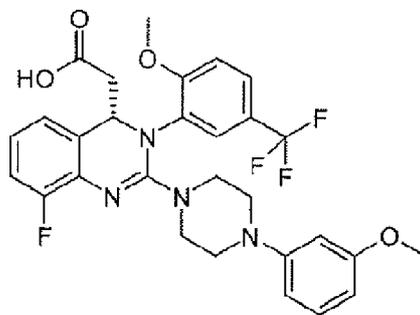
Термин также означает возможность предупреждения проявления некоторых или всех симптомов, связанных с нарушением или заболеванием. Предупреждение заболеваний включает профилактику заболеваний.

5 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
10 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.

15 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
20 приводят к нежелательным биологическим эффектам или вредным
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.%.

25 Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция,
содержащая летермовир формулы (I) и ионы натрия,



(I)

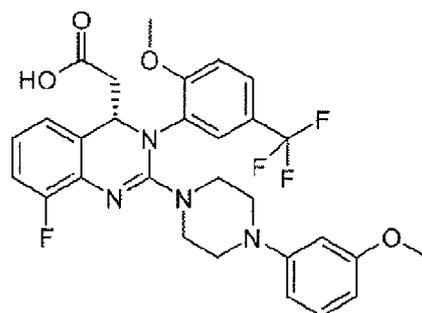
где фармацевтическая композиция

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно от 0,65 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00; и

- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл, предпочтительно от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

10 - в основном не содержит комплексообразующие солубилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин, циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая летермовир формулы (I) и ионы натрия,



15

(I)

где фармацевтическая композиция

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до <1,00:1,00, предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00; и

- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в водном растворе глюкозы, предпочтительно в 5% мас./об.

растворе глюкозы в воде, при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл, предпочтительно от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

25

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

10 В одном варианте осуществления 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).

15 В одном варианте осуществления содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 5 мол.%. В предпочтительном варианте осуществления содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 3 мол.%. В более предпочтительном варианте осуществления содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 1 мол.%. В более предпочтительном варианте осуществления содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 0,5 мол.%. Наиболее предпочтительно, если содержание комплексообразующих солюбилизирующих агентов в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет менее 0,3 мол.%.
20
25

30 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00; и
- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и
- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

5

10 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до <1,00:1,00; и
- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и
- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

15

20

 В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до 0,90:1,00; и
- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и
- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

25

30

В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- 5 - содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,84 до 0,88:1,00; и
- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и
- 10 - в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- 15 - содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00; и
- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и
- 20 - в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- 25 - содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до <1,00:1,00; и
- 30 - может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

5 В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до 0,90:1,00; и

10 - может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

15 - в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

20 - содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,84 до 0,88:1,00; и

- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

25 - в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

30 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до <1,00:1,00; и

- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в водном растворе глюкозы, предпочтительно в 5% мас./об.

5 растворе глюкозы в воде, при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

10 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до 0,90:1,00; и

15 - может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в водном растворе глюкозы, предпочтительно в 5% мас./об. растворе глюкозы в воде, при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

20 - в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

25 - содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,84 до 0,88:1,00; и

30 - может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в водном растворе глюкозы, предпочтительно в 5% мас./об. растворе глюкозы в воде, при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

5 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,64 до <1,00:1,00; и

10 - может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира;

15 - в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

20 - содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,72 до <1,00:1,00; и

25 - может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира;

30 - в основном не содержит комплексообразующие солюбилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,72 до 0,90:1,00; и
- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира;

5

и

- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

10

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству

15

молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до 0,90:1,00; и

- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира;

20

и

- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция,

25

предлагаемая в настоящем изобретении, содержит летермовир и ионы натрия, где указанная фармацевтическая композиция:

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,84 до 0,88:1,00; и

30

- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира;

и

- в основном не содержит комплексообразующие солубилизирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин аргинин и циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,50 до $1,00:1,00$, предпочтительно от 0,55 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,6 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,64 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,65 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,7 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,72 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,74 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,76 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,78 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,80 до $1,00:1,00$.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,64 до 0,90:1,00, более предпочтительно от 0,65 до 0,90:1,00, более предпочтительно от 0,72 до 0,90:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00, более предпочтительно до 0,82 до 0,90:1,00, еще более предпочтительно от 0,84 до 0,90:1,00, еще более предпочтительно от 0,82 до 0,88:1,00, наиболее предпочтительно от 0,84 до 0,88:1,00.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира.

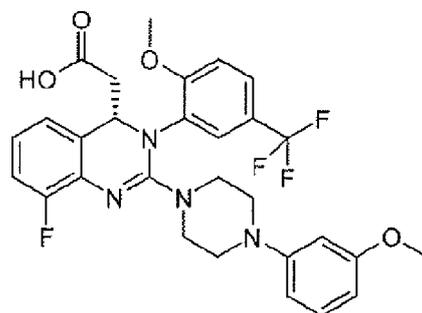
В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать значением

рН, находящимся в диапазоне от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, при растворении указанной фармацевтической композиции в водном растворе глюкозы, предпочтительно в 5% мас./об. растворе глюкозы в воде, при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в водном растворе глюкозы, предпочтительно в 5% мас./об. растворе глюкозы в воде, при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, при растворении указанной фармацевтической композиции в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира.

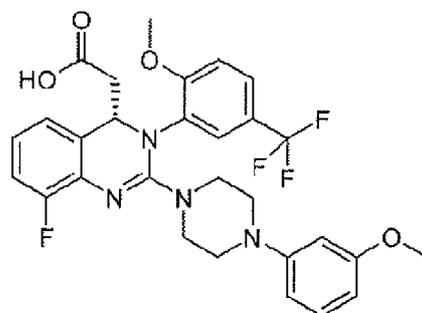
В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая летермовир формулы (I) и ионы натрия,



(I)

- 5 где фармацевтическая композиция
- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00; и
 - может обладать значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и
- 10
- в основном не содержит комплексообразующие солюбилизующие агенты, выбранные из группы, состоящей из следующих: ПЭГ, лизин, аргинин,
- 15 циклодекстрин, в частности, гидроксипропил-бета-циклодекстрин (ГПБЦД), дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтический носитель или инертный наполнитель.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая летермовир формулы (I) и ионы натрия,



(I)

20

где фармацевтическая композиция

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00; и

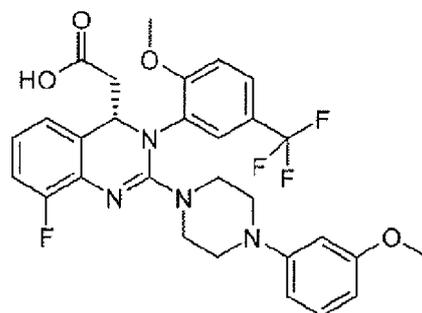
- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8,

5 предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в водном растворе глюкозы, предпочтительно в 5% мас./об.

растворе глюкозы в воде, при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл, предпочтительно от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

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

15 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая летермовир формулы (I) и ионы натрия,



(I)

где фармацевтическая композиция

20 - содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,64 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00; и

- может обладать значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8,

25 предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, находящейся в диапазоне от 1 до 100 мг/мл, предпочтительно от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

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

5 В одном варианте осуществления 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; 10 полиалкоксисоединение, такое как полксамер, более предпочтительно полксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF12. В предпочтительном варианте осуществления указанным инертным наполнителем является маннит или сахароза, или их комбинация.

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

20 В одном варианте осуществления 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 полксамер. В одном варианте осуществления полксамером является полксамер 188.

25 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит полиалкоксисоединение, такое как полксамер, такой как полксамер 188, и в основном не содержит другие комплексообразующие солюбилизующие агенты.

30 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 полксамер, такой как, в частности, полксамер 188, и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF12.

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

5 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, дополнительно содержит HCl.

10 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 products), относящимся к климатическим зонам I-IV. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является стабильной в течение не менее 1 месяца. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является стабильной в течение не менее 3 месяцев. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является стабильной в течение не менее 6 месяцев. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является стабильной в течение не менее 12 месяцев. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является стабильной в течение не менее 18 месяцев. В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является стабильной в течение не менее 36 месяцев.

25 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.

30 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, находится в жидкой форме. В предпочтительном варианте осуществления указанной жидкой формой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является водный раствор. В другом предпочтительном варианте осуществления

указанной жидкой формой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, является раствор по меньшей мере в одном парентерально приемлемом разбавителе. Неограничивающие примеры парентерально приемлемых разбавителей включают воду, водный раствор глюкозы или содержащий лактат раствор Рингера.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, является подходящей для внутривенного (ВВ) введения или для инъекции.

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

i) получение раствора летермовира и ионов натрия, где отношение количества молей ионов натрия к количеству молей летермовира находится в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно 0,64 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,65 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00, особенно предпочтительно в диапазоне от 0,84 до 0,88:1,00; и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно сахара и маннит; аминокислота, предпочтительно фенилаланин; полиалкоксисоединение, предпочтительно полксамер, более предпочтительно полксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12.

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

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

- a-1) получение суспензии летермовира в парентерально приемлемом разбавителе, в частности, в воде;
- b-1) добавление NaOH к суспензии, полученной на стадии a-1, с получением смеси;
- c-1) необязательно перемешивание смеси, полученной на стадии b-1, в течение не менее 30 мин;

d-1) обязательно добавление к указанной смеси по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно сахара и маннит, аминокислота, предпочтительно фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно полоксамер, более
5 предпочтительно полоксамер 188, и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12;

e-1) обязательно перемешивание указанной смеси в течение не менее 30 мин.

В предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют водный раствор NaOH.

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

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

15 В предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,64 до <1,00 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В более предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,65 до <1,00 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В более предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,72 до <1,00 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В более
20 предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,80 до <1,00 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира.

В предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,64 до 0,90 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В более предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,65 до
25 0,90 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В более предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,72 до 0,90 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В более предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,80 до 0,90 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В более
30 предпочтительном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют от 0,84 до 0,88 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира.

В одном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют 0,64 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В одном варианте осуществления на

стадии b-1 добавляют 0,65 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В
одном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют 0,72 экв. NaOH в
пересчете на количество летермовира. В одном варианте осуществления на
стадии b-1 добавляют 0,80 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В
5 одном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют 0,82 экв. NaOH в
пересчете на количество летермовира. В одном варианте осуществления на
стадии b-1 добавляют 0,84 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В
одном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют 0,86 экв. NaOH в
пересчете на количество летермовира. В одном варианте осуществления на
10 стадии b-1 добавляют 0,88 экв. NaOH в пересчете на количество летермовира. В
одном варианте осуществления на стадии b-1 добавляют 0,90 экв. NaOH в
пересчете на количество летермовира.

В другом варианте осуществления способ получения раствора,
соответствующего стадии i, включает проведение приведенных ниже стадий a-2
15 - e-2, вместо стадий a-1 - e-1:

- a-2) получение раствора NaOH в парентерально приемлемом разбавителе, в частности, в воде;
- b-2) добавление летермовира к раствору, полученному на стадии a-2, с получением смеси;
- 20 c-2) необязательно перемешивание смеси, полученной на стадии b-2, в течение не менее 30 мин;
- d-2) необязательно добавление к указанной смеси по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно сахара и маннит, аминокислота, предпочтительно фенилаланин, полиалкоксисоединение, предпочтительно полуксамер, более
25 предпочтительно полуксамер 188, и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12;
- e-2) необязательно перемешивание указанной смеси в течение не менее 30 мин.

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

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

В одном 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, предпочтительно от 7,4 до 7,8. В одном предпочтительном варианте осуществления указанное регулирование проводят путем добавления HCl. В более предпочтительном варианте осуществления значение рН раствора, полученного на стадии *i*, находится в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно в диапазоне от 7,4 до 7,8, и необходимость регулирования значения рН отсутствует.

10 В одном варианте осуществления раствор, полученный после регулирования значения рН, необязательно перемешивают в течение не менее 10 мин, предпочтительно не менее 30 мин.

В одном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, необязательно включает 15 фильтрование раствора, полученного на стадии *i*. В одном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, необязательно включает фильтрование раствора, полученного после регулирования значения рН раствора, полученного на стадии *i*, приведенной выше.

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

В одном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, дополнительно включает 25 восстановление лиофилизата в первом парентерально приемлемом разбавителе с получением восстановленного раствора, обладающего концентрацией, находящейся в диапазоне от 0,1 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира, и необязательно дополнительное разбавление указанного восстановленного раствора вторым парентерально приемлемым разбавителем с обеспечением 30 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 указанный восстановленный раствор обладает значением рН,

находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, если летермовир содержится в указанном восстановленном растворе при концентрации, находящейся в диапазоне от 0,1 до 100 мг/мл. В предпочтительном варианте осуществления указанный восстановленный раствор обладает значением рН, находящимся в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, если летермовир содержится в указанном восстановленном растворе при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл.

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 летермовира и ионов натрия, где отношение количества молей ионов натрия к количеству молей летермовира находится в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно 0,64 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,65 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00, особенно предпочтительно в диапазоне от 0,84 до 0,88:1,00; и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углеводов, такой как сахароза и маннит, аминокислота, такая как фенилаланин, полиалкоксисоединение, такое как

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

5 ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, с помощью подходящей органической или неорганической кислоты;

iii) необязательно фильтрование полученного раствора.

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

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

15 i) получение раствора летермовира и ионов натрия, где отношение количества молей ионов натрия к количеству молей летермовира находится в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00, предпочтительно 0,64 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,65 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00, особенно предпочтительно в диапазоне от 0,84 до 0,88:1,00; и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из
20 группы, состоящей из следующих: углеводов, такой как сахароза и маннит, аминокислота, такая как фенилаланин, полиалкоксисоединение, такое как полуксамер, предпочтительно полуксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF12;

25 ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, с помощью подходящей органической или неорганической кислоты;

iii) необязательно фильтрование полученного раствора;

iv) сушка вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата.

30 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, включает следующие стадии:

- 5 i) получение раствора летермовира и ионов натрия, где отношение количества молей ионов натрия к количеству молей летермовира находится в диапазоне от 0,50 до $1,00:1,00$, предпочтительно 0,64 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,65 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,72 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,80 до $1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,80 до $0,90:1,00$, особенно предпочтительно в диапазоне от 0,84 до $0,88:1,00$; и
- 10 необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей из следующих: углевод, такой как сахароза и маннит, аминокислота, такая как фенилаланин, полиалкоксисоединение, такое как полксамер, предпочтительно полксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП PF12;
- 15 ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i, с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, с помощью подходящей органической или неорганической кислоты;
- iii) необязательно фильтрование полученного раствора;
- 20 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, предпочтительно от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира, и необязательно
- 25 дополнительное разбавление указанного восстановленного раствора вторым парентерально приемлемым разбавителем с обеспечением конечной концентрации, которая является приемлемой для инъекции или вливания, где указанный первый и указанный второй парентерально приемлемые разбавители могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга.

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

Приведенные выше стадии i - v необязательно означают конкретную последовательность или количество стадий. Однако предпочтительно, если

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
5 осуществления после стадии ii можно непосредственно проводить стадию iv без
проведения стадии iii. Кроме того, приведенные выше стадии не исключают
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,
10 раскрытым в настоящем изобретении.

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

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

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

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

Еще одним объектом настоящего изобретения является 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, предлагаемой в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления указанный субъект выбран из 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-(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 потребоваться отклонение от указанных количеств летермовира. Так, например, в некоторых случаях может быть 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.

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
ч	час(ы)
НС1	хлористоводородная кислота

	HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
	ГПБЦД	гидроксипропил-бета-циклодекстрин
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	мин	минута (минуты)
5	ЛПВ	ламинарный поток воздуха
	ПЭГ	полиэтиленгликоль
	ДСД	допустимая суточная доза
	R _T	время удерживания (ВЭЖХ)
10	ОФ-ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
	КТ	комнатная температура
	Методики анализа	
	Визуальное обследование	
15	Определяли присутствие или отсутствие видимых частиц в образце при осторожном проводимом вручную круговом вращении в течение 5 с с использованием белого фона.	
	рН	
20	Значение рН образцов определяли с помощью откалиброванного рН-метра EUTECH SAKTON PH/Ion 510 Serial No 172361, снабженного электродом, выпускающимся фирмой Polilyte Lab. Образец перемешивали и в него погружали электрод. Между проведением измерений электрод тщательно промывали водой. Определение значений рН проводили при анализируемом объеме, равном ~1-2 мл, и определенной температуре, равной 22±3°C. Каждый день проводили трехточечную калибровку рН-метра с использованием буферов, обладающих 25 значениями рН, равными 7,00, 4,01 и 10,01 (буфер Hamilton Duracal).	
	Высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой (ОФ- ВЭЖХ)	
	ОФ-ВЭЖХ использовали для определения концентрации летермовира в форме свободного основания и возможных продуктов разложения.	
30	В таблице 1 приведено описание элюентов, которые использовали для анализа с помощью ОФ-ВЭЖХ.	

Таблица 1: Элюенты, использовавшиеся для анализа с помощью ОФ-ВЭЖХ

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-ВЭЖХ:

- 5 Прибор: Agilent Technologies 1200 series, снабженный детектором VWD G131413
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
Растворитель В: 0,1% муравьиной кислоты в 100% метанола
- 10 Время остановки: 26 мин
Инжектируемый объем: 10 мкл
Температура колонки: 35°C
Длина волны: 260 нм

15 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
23,00	95,0
23,10	5,0
26,00	5,0

20 Для определения количества летермовира в форме свободного основания в растворе использовали калибровочную зависимость, полученную для стандартного образца.

Образцы разбавляли водой до концентрации, равной 2 мг/мл (в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания в растворе), и анализировали при инжестируемом объеме, равном 10 мкл. До инжестирования разбавленные образцы фильтровали через шприцевый фильтр (нейлон, 0,45 мкм).

Интегрирование всех пиков, относящихся к АФИ, проводили вручную. Исключали пики, которые также получали при инжестировании холостого образца или буфера для композиции.

Порошковая рентгенография (ПРРГ)

Оборудование: порошковые рентгенограммы снимали с помощью системы для порошковой рентгенографии Bruker D8 Advance Series 2Theta/Тета с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$ в режиме пропускания. Система снабжена регистрирующим отдельные фотоны ПЗД (позиционночувствительный детектор) VANTEC-1, германиевым монохроматором, фиксированными щелями расхождения и радиальной щелью Соллера.

Использовавшееся программное обеспечение: сбор данных проводили с помощью DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1, оценку данных проводили с помощью EVA V.5.0.0.22 (Bruker-AXS 2010-2018).

Приготовление образца: примерно 15 мг необработанного образца помещали в стандартный держатель для образца с использованием двух пленок из полиацетата.

Условия проведения исследования: образцы исследовали при комнатной температуре, при проведении измерений в течение 0,1 ч, в диапазоне углов, составляющем от 4 до $40^\circ 2\Theta$, с использованием размера шага изменения угла, равного $0,049^\circ$, и продолжительности шага, составляющей 2787 с.

Примеры

Пример 1. Исследование растворимости и значения рН растворов разных форм летермовира и растворов летермовира в форме свободного основания с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Первый набор образцов летермовира готовили путем растворения летермовира в форме свободного основания, аморфной натриевой соли летермовира, тригидрата натриевой соли летермовира или моногидрата натриевой соли летермовира в воде с получением растворов, обладающих

концентрацией, равной 20 мг/мл и 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания, предназначенных для определения различия значений рН сразу после растворения и через 1 неделю, и для оценки осаждения и растворимости.

5 Второй набор образцов готовили путем добавления разного количества эквивалентов гидроксида натрия (0,84, 0,86, 0,88 и 0,9 экв.) к растворам летермовира в форме свободного основания. Для сопоставления также готовили холостые растворы, содержащие такое же количество воды и такое же количество эквивалентов гидроксида натрия, и не содержащие летермовир.

10 Летермовир в форме свободного основания и аморфную натриевую соль летермовира сушили в вакуумном сушильном шкафу при 90°C (примерно 5 мбар) в течение ночи для удаления остаточного количества воды.

а) Начальная сушка

15 Методика: 2 Образца аморфной натриевой соли летермовира и 10 образцов летермовира в форме свободного основания готовили путем отвешивания соответствующего вещества и сушки в вакуумном сушильном шкафу при 90°C (примерно 5 мбар) в течение ночи для удаления остаточного количества воды и для исключения связанных с массой погрешностей при расчете количества эквивалентов NaOH (таблица 3).

20 Для получения растворов, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл и 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания, отвешивали образцы массой, равной примерно 80 мг и 300 мг, и их растворяли в 4 мл и 3 мл соответственно.

25 Таблица 3. Начальная сушка 12 образцов аморфной натриевой соли летермовира и летермовира в форме свободного основания

Форма летермовира	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Конечная масса, г	Фактическая масса свободного основания, г
Аморфная натриевая соль	0,0838	0,0136	0,0702	0,0675
Аморфная натриевая соль	0,3126	0,0418	0,2708	0,2603
Свободное основание	0,0811	0,0041	0,0770	0,0770
Свободное основание	0,3014	0,0083	0,2931	0,2931

Форма летермовира	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Конечная масса, г	Фактическая масса свободного основания, г
Свободное основание	0,0802	0,0041	0,0761	0,0761
Свободное основание	0,0812	0,0041	0,0771	0,0771
Свободное основание	0,0812	0,0041	0,0771	0,0771
Свободное основание	0,0811	0,0036	0,0775	0,0775
Свободное основание	0,3003	0,0078	0,2925	0,2925
Свободное основание	0,3004	0,0080	0,2924	0,2924
Свободное основание	0,3008	0,0075	0,2933	0,2933
Свободное основание	0,3014	0,0077	0,2937	0,2937

б) Приготовление суспензий/растворов и исследование значения рН и растворимости

Методика: К каждому образцу добавляли соответствующее количество воды и к образцам второго набора дополнительно добавляли соответствующее количество эквивалентов 1 М водного раствора NaOH (таблица 4, таблица 5 и таблица 6). К образцам первого набора NaOH не добавляли. Суспензии перемешивали при комнатной температуре и значение рН определяли непосредственно после приготовления и через 1 неделю. Также оценивали растворимость и осаждение (таблица 7, таблица 8 и таблица 9).

Таблица 4. Приготовление образцов разных форм летермовира в воде

Форма летермовира	NaOH, экв.	Фактическая масса свободного основания, г	Концентрация в пересчете на свободное основание	H ₂ O, мл
Тригидрат натриевой соли	-	0,0802	20 мг/мл	4,01
Тригидрат натриевой соли	-	0,3003	100 мг/мл	3,00
Моногидрат натриевой соли	-	0,0405	20 мг/мл	2,02
Моногидрат натриевой соли	-	0,2003	100 мг/мл	2,00
Аморфная натриевая соль	-	0,0675	20 мг/мл	3,37

Форма летермовира	NaOH, экв.	Фактическая масса свободного основания, г	Концентрация в пересчете на свободное основание	H ₂ O, мл
Аморфная натриевая соль	-	0,2603	100 мг/мл	2,60
Свободное основание	-	0,0770	20 мг/мл	3,85
Свободное основание	-	0,2931	100 мг/мл	2,93

Таблица 5. Приготовление образцов летермовира в форме свободного основания в воде и с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Молярное отношение NaOH/летермовир	Фактическая масса свободного основания, г	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл
20	0,84/1	0,0761	111,65	3,69
100	0,84/1	0,2925	429,13	2,50
20	0,86/1	0,0771	115,81	3,74
100	0,86/1	0,2924	439,19	2,48
20	0,88/1	0,0771	118,50	3,74
100	0,88/1	0,2933	450,79	2,48
20	0,90/1	0,0775	121,82	3,75
100	0,90/1	0,2937	461,66	2,48

5 Таблица 6. Приготовление образцов, не содержащих летермовир в форме свободного основания (холостые образцы)

Форма летермовира	NaOH, экв.	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл
-	0,84	112	3,69
-	0,84	429	2,50
-	0,86	116	3,74
-	0,86	439	2,48
-	0,88	119	3,74
-	0,88	451	2,48
-	0,90	122	3,75
-	0,90	462	2,48

Таблица 7. Исследование значения рН и растворимости образцов разных форм летермовира в воде

Форма летермовира [мг/мл]	Исходное значение рН	Значение рН через 1 неделю	Растворимость/осаждение
Тригидрат натриевой соли, 20 мг/мл	9,5	9,2	прозрачный раствор
Тригидрат натриевой соли, 100 мг/мл	9,5	9,2	прозрачный раствор
Моногидрат натриевой соли, 20 мг/мл	9,2	8,9	прозрачный раствор
Моногидрат натриевой соли, 100 мг/мл	9,2	9,0	прозрачный раствор
Аморфная натриевая соль, 20 мг/мл	9,2	9,0	прозрачный раствор
Аморфная натриевая соль, 100 мг/мл	9,3	9,1	прозрачный раствор
Свободное основание, 20 мг/мл	6,1	6,1	не растворяется
Свободное основание, 100 мг/мл	6,3	6,2	не растворяется

Таблица 8. Исследование значения рН и растворимости образцов летермовира в форме свободного основания в воде и с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Молярное отношение NaOH/летермовир	Исходное значение рН	Значение рН через 1 неделю	Растворимость/осаждение
20	0,84/1	7,7	7,7	*
100	0,84/1	7,6	7,6	*
20	0,86/1	7,7	7,7	*
100	0,86/1	7,6	7,6	*
20	0,88/1	7,9	7,8	*
100	0,88/1	7,7	7,7	*
20	0,90/1	8,2	7,9	*
100	0,90/1	7,8	7,7	*

*В суспензии содержалось некоторое количество частиц, однако через 24 ч наблюдали лишь небольшое количество частиц, находящихся на поверхности раствора (на границе раздела фаз воздух/вода)

Таблица 9. Исследование значения рН и растворимости растворов, не содержащих летермовир в форме свободного основания (холостые образцы)

Форма летермовира	NaOH, экв.	Исходное значение рН	Значение рН через 1 неделю	Растворимость/осаждение
-	0,84 для 20 мг летермовира	12,3	12,3	прозрачный раствор
-	0,84 для 100 мг летермовира	12,7	12,7	прозрачный раствор
-	0,86 для 20 мг летермовира	12,3	12,3	прозрачный раствор
-	0,86 для 100 мг летермовира	12,7	12,7	прозрачный раствор
-	0,88 для 20 мг летермовира	12,3	12,3	прозрачный раствор
-	0,88 для 100 мг летермовира	12,7	12,7	прозрачный раствор
-	0,90 для 20 мг летермовира	12,3	12,3	прозрачный раствор
-	0,90 для 100 мг летермовира	12,7	12,7	прозрачный раствор

Результаты

5 Значения рН растворов тригидрата натриевой соли летермовира, моногидрата натриевой соли летермовира и аморфной натриевой соли летермовира в воде всегда составляли от 9 до 9,5. Через 1 неделю существенных изменений не наблюдали. Растворы являлись полностью прозрачными, по данным визуального обследования с течением времени осаждение не
10 наблюдалось. Значение рН суспензии летермовира в форме свободного основания в воде без добавления гидроксида натрия составляло примерно 6. Суспензия не растворялась в течение 1 недели.

15 Значения рН растворов летермовира в форме свободного основания в воде с добавлением разного количества эквивалентов гидроксида натрия (0,84-0,9 экв.) составляли примерно 7,8. Через 24 ч наблюдали небольшое количество частиц только на границе раздела фаз воздух/вода.

Холостые растворы, приготовленные без добавления летермовира в форме свободного основания и с добавлением только гидроксида натрия, являлись прозрачными и значение рН составляло примерно 12,5.

Пример 2. Исследование растворов летермовира в форме свободного основания с добавлением разного количества эквивалентов гидроксида натрия при разных температурах

а) Начальная сушка

5 26 Образцов летермовира в форме свободного основания готовили путем отвешивания вещества и сушки в вакуумном сушильном шкафу при 90°C (примерно 5 мбар) в течение ночи для удаления остаточного количества воды и для исключения связанных с массой погрешностей при расчете количества эквивалентов NaOH (таблица 10).

10 Для получения растворов, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл и 100 мг/мл, отвешивали образцы массой, равной примерно 80 мг и 300 мг, и их растворяли в 4 мл и 3 мл соответственно.

Таблица 10. Начальная сушка 26 образцов летермовира в форме свободного основания

Запланированная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Температура во время растворения	Запланированное молярное отношение NaOH/летермовир	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Конечная масса, г
20	КТ	0,80/1	0,0806	0,0041	0,0765
20	КТ	0,82/1	0,0802	0,0045	0,0757
20	КТ	0,84/1	0,0802	0,0041	0,0761
20	КТ	0,86/1	0,0812	0,0041	0,0771
20	КТ	0,88/1	0,0812	0,0041	0,0771
20	КТ	0,90/1	0,0811	0,0036	0,0775
20	КТ	1/1	0,0801	0,0036	0,0765
100	КТ	0,80/1	0,3009	0,0079	0,2930
100	КТ	0,82/1	0,3009	0,0077	0,2932
100	КТ	0,84/1	0,3003	0,0078	0,2925
100	КТ	0,86/1	0,3004	0,0080	0,2924
100	КТ	0,88/1	0,3008	0,0075	0,2933
100	КТ	0,90/1	0,3014	0,0077	0,2937
100	КТ	1/1	0,3018	0,0075	0,2943
20	40°C	0,84/1	0,0805	0,0038	0,0767
20	40°C	0,86/1	0,0808	0,0027	0,0781
20	40°C	0,88/1	0,0814	0,0038	0,0776
20	60°C	0,84/1	0,0811	0,0034	0,0777
20	60°C	0,86/1	0,0804	0,0037	0,0767
20	60°C	0,88/1	0,0810	0,0031	0,0779
100	40°C	0,84/1	0,3014	0,0075	0,2939
100	40°C	0,86/1	0,3004	0,0075	0,2929
100	40°C	0,88/1	0,3010	0,0070	0,2940
100	60°C	0,84/1	0,3011	0,0077	0,2934
100	60°C	0,86/1	0,3018	0,0075	0,2943

Запланированная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Температура во время растворения	Запланированное молярное отношение NaOH/летермовир	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Конечная масса, г
100	60°C	0,88/1	0,0805	0,0038	0,0767

b) Приготовление суспензий/растворов и исследование значения pH и растворимости

5 Методика: К каждому образцу добавляли соответствующее количество воды и соответствующее количество эквивалентов 1 М водного раствора NaOH. Суспензии перемешивали при комнатной температуре, при 40°C или при 60°C соответственно. Исследовали значение pH, растворимость и осаждение через 12 ч, 24 ч, 48 ч и 7 дней (таблица 11, таблица 12, таблица 13 и таблица 14)

10 Таблица 11. Приготовление образцов летермовира в форме свободного основания в воде при концентрации, равной 20 мг/мл, при комнатной температуре с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Молярное отношение NaOH/летермовир	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл	pH через 12ч	pH через 24 ч	pH через 48 ч	pH через 1 неделю	Растворимость
20	0,80/1	107	3,72	7,7	7,7	7,7	7,7	a
20	0,82/1	108	3,68	7,7	7,7	7,7	7,7	a
20	0,84/1	112	3,69	7,7	7,7	7,7	7,7	b
20	0,86/1	116	3,74	7,7	7,7	7,7	7,7	c
20	0,88/1	119	3,74	7,9	7,8	7,8	7,8	c
20	0,90/1	122	3,75	8,2	7,9	7,9	7,9	c
20	1/1	134	3,69	8,7	8,5	8,5	8,5	c

15 a: частицы в суспензии; b: частицы в суспензии, однако через 24 ч они находились только на поверхности раствора (на границе раздела фаз воздух/вода); c: небольшое количество частиц в суспензии, однако через 24 ч они находились только на поверхности раствора (на границе раздела фаз воздух/вода)

Таблица 12. Приготовление образцов летермовира в форме свободного основания в воде при концентрации, равной 100 мг/мл, при комнатной температуре с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Молярное отношение NaOH/летермовир	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл	pH через 12ч	pH через 24 ч	pH через 48 ч	pH через 1 неделю	Растворимость
100	0,80/1	409	2,52	7,4	7,5	7,5	7,5	b
100	0,82/1	420	2,51	7,5	7,5	7,5	7,5	b
100	0,84/1	429	2,50	7,6	7,6	7,6	7,6	b
100	0,86/1	439	2,48	7,6	7,6	7,6	7,6	c
100	0,88/1	451	2,48	7,7	7,7	7,7	7,7	c
100	0,90/1	462	2,48	7,8	7,7	7,7	7,7	c
100	1/1	514	2,43	8,6	8,5	8,5	8,4	c

5 b: частицы в суспензии, однако через 24 ч они находились только на поверхности раствора (на границе раздела фаз воздух/вода); c: небольшое количество частиц в суспензии, однако через 24 ч они находились только на поверхности раствора (на границе раздела фаз воздух/вода)

10 Таблица 13. Приготовление образцов летермовира в форме свободного основания в воде при концентрации, равной 20 мг/мл, при 40°C и при 60°C с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Температура	Молярное отношение NaOH/Летермовир	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл	pH через 12ч	pH через 24 ч	pH через 48 ч	pH через 1 неделю	Растворимость
20	40°C	0,84/1	113	3,72	7,5	7,4	7,5	7,5	d
20	40°C	0,86/1	117	3,79	7,6	7,5	7,6	7,6	e
20	40°C	0,88/1	119	3,76	7,7	7,6	7,6	7,7	f
20	60°C	0,84/1	114	3,77	7,5	7,4	7,3	7,4	g
20	60°C	0,86/1	115	3,72	7,5	7,4	7,4	7,5	h
20	60°C	0,88/1	120	3,78	7,6	7,5	7,5	7,6	i

15 d: некоторое количество частиц в суспензии, даже через 1 неделю; e: некоторое количество частиц в суспензии, через 24 ч небольшое количество частиц, через 48 ч они находились только на поверхности раствора и через 1 неделю прозрачный раствор; f: небольшое количество частиц в суспензии, через 24 ч они находились только на поверхности раствора и через 1 неделю прозрачный

раствор, прозрачный раствор; g: мутный; h: небольшое количество частиц в суспензии, даже через 1 неделю; i: прозрачный раствор

Таблица 14. Приготовление образцов летермовира в форме свободного основания в воде при концентрации, равной 100 мг/мл, при 40°C и при 60°C с

5 добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Температура	Молярное отношение NaOH/летермовир	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл	pH через 12ч	pH через 24 ч	pH через 48 ч	pH через 1 неделю	Растворимость
100	40°C	0,84/1	431	2,51	7,5	7,5	7,5	7,5	j
100	40°C	0,86/1	440	2,49	7,5	7,5	7,5	7,5	c
100	40°C	0,88/1	452	2,49	7,5	7,5	7,5	7,5	c
100	60°C	0,84/1	430	2,50	7,4	7,4	7,4	7,4	k
100	60°C	0,86/1	441	2,50	7,4	7,4	7,5	7,5	k
100	60°C	0,88/1	453	2,49	7,5	7,5	7,6	7,6	k

c: небольшое количество частиц в суспензии, однако через 24 ч они находились только на поверхности раствора; j: небольшое количество частиц в суспензии, через 24 ч прозрачный раствор; k: прозрачный окрашенный раствор

10 Результаты

Образцы, обладающие концентрацией, равной 100 мг/мл, выдерживали при 60°C, по данным визуального обследования это приводило к получению прозрачных окрашенных растворов, которые дополнительно анализировали с помощью ВЭЖХ. Дополнительные пики не обнаружены. До проведения анализа с помощью ВЭЖХ 20 мкл образца разбавляли с помощью 1 мл воды для обеспечения концентрации, равной 2 мг/мл.

20 Образцы, содержащие 20 мг/мл летермовира в форме свободного основания с добавлением 0,8 и 0,82 экв. гидроксида натрия, содержали частицы в суспензии. При увеличении количества эквивалентов гидроксида натрия наблюдали улучшение растворимости и через 2 ч образцы полностью растворялись (лишь небольшое количество частиц наблюдали на границе раздела фаз воздух/вода).

25 Все образцы, содержащие 100 мг/мл летермовира в форме свободного основания, практически полностью растворялись (лишь небольшое количество частиц наблюдали на границе раздела фаз воздух/вода).

При повышении температуре наблюдали указанные ниже эффекты:

40°C

- Образец, содержащий 20 мг/мл летермовира в форме свободного основания с добавлением 0,84 экв. NaOH, содержал частицы в суспензии.

5 - Образцы, содержащие 20 и 100 мг/мл летермовира в форме свободного основания с добавлением 0,86 и 0,88 экв. NaOH, через 1 неделю представляли собой прозрачные растворы.

10 - Образец, содержащий 100 мг/мл летермовира в форме свободного основания с добавлением 0,84 экв. NaOH, через 1 неделю представлял собой прозрачный раствор.

60°C

- Образец, содержащий 20 мг/мл летермовира в форме свободного основания с добавлением 0,84 экв. NaOH, представлял собой мутную суспензию.

15 - Образец, содержащий 20 мг/мл летермовира в форме свободного основания с добавлением 0,86 экв. NaOH, даже через 1 неделю содержал частицы в суспензии.

- Образец, содержащий 20 мг/мл летермовира в форме свободного основания с добавлением 0,88 экв. NaOH, через 1 неделю представлял собой прозрачный раствор.

20 - Образцы, содержащие 100 мг/мл летермовира в форме свободного основания с добавлением 0,84, 0,86 и 0,88 экв. NaOH, через 1 неделю представляли собой прозрачные, однако окрашенные растворы.

Пример 3. Лиофилизация через 7 дней и восстановление в воде

а) Начальная сушка

25 14 Образцов летермовира в форме свободного основания готовили путем отвешивания вещества и сушки в вакуумном сушильном шкафу при 90°C (примерно 5 мбар) в течение ночи для удаления остаточного количества воды и для исключения связанных с массой погрешностей при расчете количества эквивалентов NaOH (таблица 15).

30 Для получения растворов, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл и 100 мг/мл, отвешивали образцы массой, равной примерно 80 мг и 300 мг, и их растворяли в 4 мл и 3 мл соответственно.

Таблица 15. Начальная сушка 14 образцов летермовира в форме свободного основания

Запланированная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Запланированное молярное отношение NaOH/летермовир	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Конечная масса, г
20	0,80/1	0,0811	0,0044	0,0767
20	0,82/1	0,0811	0,0037	0,0774
20	0,84/1	0,0811	0,0040	0,0771
20	0,86/1	0,0811	0,0035	0,0776
20	0,88/1	0,0805	0,0035	0,0770
20	0,90/1	0,0807	0,0041	0,0766
20	1/1	0,0813	0,0038	0,0775
100	0,80/1	0,3008	0,0079	0,2929
100	0,82/1	0,3015	0,0079	0,2936
100	0,84/1	0,3002	0,008	0,2922
100	0,86/1	0,3005	0,0082	0,2923
100	0,88/1	0,3009	0,008	0,2929
100	0,90/1	0,3001	0,0079	0,2922
100	1/1	0,3009	0,0088	0,2921

б) Приготовление суспензий/растворов и исследование растворимости

5 Методика: К каждому образцу добавляли соответствующее количество воды и соответствующее количество эквивалентов 1 М водного раствора NaOH. Суспензии перемешивали при комнатной температуре и оценивали растворимость и осаждение (таблица 16).

10 Таблица 16. Приготовление образцов летермовира в форме свободного основания в воде и с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Молярное отношение NaOH/летермовир	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл
20	0,80/1	107	3,73
20	0,82/1	111	3,76
20	0,84/1	113	3,74
20	0,86/1	117	3,76
20	0,88/1	118	3,73
20	0,90/1	120	3,71
20	1/1	135	3,74
100	0,80/1	409	2,52
100	0,82/1	420	2,52
100	0,84/1	429	2,49
100	0,86/1	439	2,48
100	0,88/1	450	2,48
100	0,90/1	459	2,46

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Молярное отношение NaOH/летермовир	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл
100	1/1	510	2,41

Растворимость в течение 7 дней

Через 24 ч во всех образцах все еще содержалось некоторое количество осадка. Через 48 ч осадок содержался в образцах, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,8 и 0,82 экв. NaOH. В случае других образцов лишь небольшое количество твердого вещества наблюдали на границе раздела фаз воздух/вода.

Через 1 неделю осадок содержался в образцах, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,8 и 0,82 экв. NaOH. В случае образца, обладающего концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,84 экв. NaOH небольшое количество твердого вещества наблюдали на границе раздела фаз воздух/вода.

По данным визуального обследования через 1 неделю остальные образцы представляли собой прозрачные растворы.

с) Лиофилизация и восстановление в воде

Через 1 неделю образцы лиофилизировали.

Методика:

Образцы, обладающие концентрацией, равной 20 мг/мл: аликвоту объемом 3 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C). Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солибилизировали с помощью примерно 3 мл воды для обеспечения конечной концентрации, равной 20 мг/мл, и оценивали осаждение и значение pH (таблица 17).

Образцы, обладающие концентрацией, равной 100 мг/мл: аликвоту объемом 2,6 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки

вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C). Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного

5 вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солюбилизировали с помощью примерно 13 мл воды для обеспечения конечной концентрации, равной 100 мг/мл, и оценивали осаждение и значение pH (таблица 17).

Таблица 17. Лиофилизация и восстановление в воде

Исходная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Исходное молярное отношение NaOH/летермовир	Конечная концентрация [мг/мл]	pH	Растворимость
20	0,80/1	20	7,6	прозрачный раствор
20	0,82/1	20	7,6	прозрачный раствор
20	0,84/1	20	7,7	прозрачный раствор
20	0,86/1	20	7,7	прозрачный раствор
20	0,88/1	20	7,8	прозрачный раствор
20	0,90/1	20	7,8	прозрачный раствор
20	1/1	20	8,2	прозрачный раствор
100	0,80/1	20	7,6	прозрачный раствор
100	0,82/1	20	7,6	прозрачный раствор
100	0,84/1	20	7,7	прозрачный раствор
100	0,86/1	20	7,7	прозрачный раствор
100	0,88/1	20	7,8	прозрачный раствор
100	0,90/1	20	7,8	прозрачный раствор
100	1/1	20	8,2	прозрачный раствор

Пример 4. Лиофилизация через 7 дней и восстановление в содержащем лактат растворе Рингера

а) Начальная сушка

14 Образцов летермовира в форме свободного основания готовили путем
5 отвешивания вещества и сушки в вакуумном сушильном шкафу при 90°C
(примерно 5 мбар) в течение ночи для удаления остаточного количества воды и
для исключения связанных с массой погрешностей при расчете количества
эквивалентов NaOH (таблица 18).

Для получения растворов, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл и
10 100 мг/мл, отвешивали образцы массой, равной примерно 80 мг и 300 мг, и их
растворяли в 4 мл и 3 мл соответственно.

Таблица 18. Начальная сушка 14 образцов летермовира в форме свободного основания

Запланированная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Запланированное молярное отношение NaOH/летермовир	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Конечная масса, г
20	0,80/1	0,0810	0,0043	0,0767
20	0,82/1	0,0806	0,0038	0,0768
20	0,84/1	0,0802	0,0044	0,0758
20	0,86/1	0,0809	0,0045	0,0764
20	0,88/1	0,0813	0,0046	0,0767
20	0,90/1	0,0804	0,0047	0,0757
20	1/1	0,0806	0,006	0,0746
100	0,80/1	0,3006	0,0087	0,2919
100	0,82/1	0,3014	0,0104	0,2910
100	0,84/1	0,3018	0,0098	0,2920
100	0,86/1	0,3015	0,0083	0,2932
100	0,88/1	0,3022	0,0089	0,2933
100	0,90/1	0,3019	0,0106	0,2913
100	1/1	0,3023	0,0088	0,2935

15 б) Приготовление суспензий/растворов и исследование растворимости

Методика: К каждому образцу добавляли соответствующее количество воды и соответствующее количество эквивалентов 1 М водного раствора NaOH. Суспензии перемешивали при комнатной температуре и оценивали растворимость и осаждение (таблица 19).

Таблица 19. Приготовление образцов летермовира в форме свободного основания в воде и с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Молярное отношение NaOH/летермовир	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл
20	0,80/1	107	3,73
20	0,82/1	110	3,73
20	0,84/1	111	3,68
20	0,86/1	115	3,71
20	0,88/1	118	3,72
20	0,90/1	119	3,67
20	1/1	130	3,60
100	0,80/1	408	2,51
100	0,82/1	417	2,49
100	0,84/1	428	2,49
100	0,86/1	440	2,49
100	0,88/1	451	2,48
100	0,90/1	458	2,46
100	1/1	513	2,42

Растворимость в течение 7 дней

- 5 Через 24 ч во всех образцах все еще содержалось некоторое количество осадка. Через 48 ч осадок содержался в образцах, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,8 и 0,82 экв. NaOH. В случае других образцов лишь небольшое количество твердого вещества наблюдали на границе раздела фаз воздух/вода.
- 10 Через 1 неделю осадок содержался в образцах, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,8 и 0,82 экв. NaOH. В случае образца, обладающего концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,84 экв. NaOH небольшое количество твердого вещества наблюдали на границе раздела фаз воздух/вода.
- 15 По данным визуального обследования через 1 неделю остальные образцы представляли собой прозрачные растворы.
- с) Лиофилизация и восстановление в содержащем лактат растворе Рингера
Через 1 неделю образцы лиофилизировали.
- Методика:
- 20 Образцы, обладающие концентрацией, равной 20 мг/мл: аликвоту объемом 3 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы

замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C). Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солибилизировали с помощью примерно 3 мл содержащего лактат раствора Рингера для обеспечения конечной концентрации, равной 20 мг/мл, и оценивали осаждение и значение pH (таблица 20).

10 Образцы, обладающие концентрацией, равной 100 мг/мл: аликвоту объемом 2,6 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C). Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солибилизировали с помощью примерно 13 мл содержащего лактат раствора Рингера для обеспечения конечной концентрации, равной 100 мг/мл, и оценивали осаждение и значение pH (таблица 20).

Таблица 20. Лиофилизация и восстановление в содержащем лактат растворе Рингера

Исходная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Исходное молярное отношение NaOH/летермовир	Конечная концентрация [мг/мл]	pH	Растворимость
20	0,80/1	20	7,4	некоторое количество частиц, через 2 ч прозрачный раствор
20	0,82/1	20	7,4	некоторое количество частиц, через 2 ч прозрачный раствор
20	0,84/1	20	7,4	прозрачный раствор
20	0,86/1	20	7,4	прозрачный раствор

Исходная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Исходное молярное отношение NaOH/летермовир	Конечная концентрация [мг/мл]	pH	Растворимость
20	0,88/1	20	7,5	прозрачный раствор
20	0,90/1	20	7,6	прозрачный раствор
20	1/1	20	7,7	прозрачный раствор
100	0,80/1	20	7,4	прозрачный раствор
100	0,82/1	20	7,4	прозрачный раствор
100	0,84/1	20	7,4	прозрачный раствор
100	0,86/1	20	7,5	прозрачный раствор
100	0,88/1	20	7,6	прозрачный раствор
100	0,90/1	20	7,6	прозрачный раствор
100	1/1	20	7,9	прозрачный раствор

Пример 5. Лиофилизация через 7 дней и восстановление в 5% водном растворе глюкозы

а) Начальная сушка

5 14 Образцов летермовира в форме свободного основания готовили путем отвешивания вещества и сушки в вакуумном сушильном шкафу при 90°C (примерно 5 мбар) в течение ночи для удаления остаточного количества воды и для исключения связанных с массой погрешностей при расчете количества эквивалентов NaOH (таблица 21).

10 Для получения растворов, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл и 100 мг/мл, отвешивали образцы массой, равной примерно 80 мг и 300 мг, и их растворяли в 4 мл и 3 мл соответственно.

Таблица 21. Начальная сушка 14 образцов летермовира в форме свободного основания

Запланированная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Запланированное молярное отношение NaOH/летермовир	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Конечная масса, г
20	0,80/1	0,0804	0,0051	0,0753
20	0,82/1	0,0803	0,0056	0,0747
20	0,84/1	0,0814	0,004	0,0774
20	0,86/1	0,0804	0,0043	0,0761

Запланированная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Запланированное молярное отношение NaOH/летермовир	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Конечная масса, г
20	0,88/1	0,0814	0,0054	0,0760
20	0,90/1	0,0812	0,0041	0,0771
20	1/1	0,0804	0,0061	0,0743
100	0,80/1	0,3025	0,0084	0,2941
100	0,82/1	0,3018	0,0086	0,2932
100	0,84/1	0,3023	0,0077	0,2946
100	0,86/1	0,3015	0,0077	0,2938
100	0,88/1	0,3021	0,0094	0,2927
100	0,90/1	0,3012	0,0085	0,2927
100	1/1	0,3016	0,0085	0,2931

b) Приготовление суспензий/растворов и исследование растворимости

Методика: К каждому образцу добавляли соответствующее количество воды и соответствующее количество эквивалентов 1 М водного раствора NaOH.

- 5 Суспензии перемешивали при комнатной температуре и оценивали растворимость и осаждение (таблица 22).

Таблица 22. Приготовление образцов летермовира в форме свободного основания в воде и с добавлением разного количества эквивалентов NaOH

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Молярное отношение NaOH/летермовир	1 М Водный раствор NaOH, мкл	H ₂ O, мл
20	0,80/1	105	3,66
20	0,82/1	107	3,63
20	0,84/1	114	3,76
20	0,86/1	114	3,69
20	0,88/1	117	3,68
20	0,90/1	121	3,73
20	1/1	130	3,59
100	0,80/1	411	2,53
100	0,82/1	420	2,51
100	0,84/1	432	2,51
100	0,86/1	441	2,50
100	0,88/1	450	2,48
100	0,90/1	460	2,47
100	1/1	512	2,42

- 10 Растворимость в течение 7 дней

Через 24 ч во всех образцах все еще содержалось некоторое количество осадка. Через 48 ч осадок содержался в образцах, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,8 и 0,82 экв. NaOH. В случае других образцов

лишь небольшое количество твердого вещества наблюдали на границе раздела фаз воздух/вода.

Через 1 неделю осадок содержался в образцах, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,8 и 0,82 экв. NaOH. В случае образца, обладающего концентрацией, равной 20 мг/мл, с добавлением 0,84 экв. NaOH небольшое количество твердого вещества наблюдали на границе раздела фаз воздух/вода.

По данным визуального обследования через 1 неделю остальные образцы представляли собой прозрачные растворы.

10 с) Лиофилизация и восстановление в 5% водном растворе глюкозы

Через 1 неделю образцы лиофилизировали.

Методика:

Образцы, обладающие концентрацией, равной 20 мг/мл: аликвоту объемом 3 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C). Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солибилизировали с помощью примерно 3 мл 5% раствора глюкозы для обеспечения конечной концентрации, равной 20 мг/мл, и оценивали осаждение и значение pH (таблица 23).

Образцы, обладающие концентрацией, равной 100 мг/мл: аликвоту объемом 2,6 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C). Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солибилизировали с помощью примерно 13 мл 5% раствора глюкозы для обеспечения конечной

концентрации, равной 100 мг/мл, и оценивали осаждение и значение pH (таблица 23).

Таблица 23. Лиофилизация и восстановление в 5% водном растворе глюкозы

Исходная концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]	Исходное молярное отношение NaOH/летермовир	Конечная концентрация [мг/мл]	pH	Растворимость
20	0,80/1	20	7,5	мутный
20	0,82/1	20	7,5	мутный
20	0,84/1	20	7,5	прозрачный раствор
20	0,88/1	20	7,6	прозрачный раствор
20	0,90/1	20	7,7	прозрачный раствор
100	0,80/1	20	7,5	прозрачный раствор
100	0,82/1	20	7,6	прозрачный раствор
100	0,84/1	20	7,6	прозрачный раствор
100	0,86/1	20	7,7	прозрачный раствор
100	0,90/1	20	7,8	прозрачный раствор
100	1/1	20	8,2	прозрачный раствор

5

Заключение

Образцы, которые лиофилизировали (полученные из растворов, обладающих исходными концентрациями, равными 20 и 100 мг/мл), полностью растворялись при восстановлении в воде и в содержащем лактат растворе Рингера при концентрации, равной 20 мг/мл. При использовании 5% водного раствора глюкозы образцы, полученные из растворов, обладающих исходной концентрацией, равной 20 мг/мл и содержащих 0,8 или 0,82 экв. NaOH, представляли собой мутные суспензии.

10

Пример 6. Исследование растворимости и значения рН летермовира в форме свободного основания с добавлением количества эквивалентов NaOH, равного от 0,6 до 0,78 в пересчете на количество летермовира в форме свободного основания

5 Набор образцов готовили путем добавления разного количества молярных эквивалентов гидроксида натрия (0,60, 0,62, 0,64, 0,66, 0,68, 0,70, 0,72, 0,74, 0,76, 0,78) к растворам летермовира в форме свободного основания.

Летермовир в форме свободного основания сушили в вакуумном сушильном шкафу при 90°C (примерно 5 мбар) в течение ночи для удаления остаточного количества воды.

а) Начальная сушка

Методика: 22 Образца летермовира в форме свободного основания готовили путем отвешивания вещества и сушки в вакуумном сушильном шкафу при 90°C (примерно 5 мбар) в течение ночи для удаления остаточного количества воды и для исключения связанных с массой погрешностей при расчете количества эквивалентов NaOH (таблица 24).

Для получения растворов, обладающих концентрацией, равной 20 мг/мл и 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира в форме свободного основания, отвешивали образцы летермовира в форме свободного основания и их растворяли в 7,5 мл и 5 мл соответственно.

Таблица 24: Начальная сушка 22 образцов летермовира в форме свободного основания

Форма летермовира	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Потери образца (%)	Конечная масса, г
Свободное основание	0,1523	0,0065	4,3	0,1458
Свободное основание	0,1588	0,005	3,1	0,1538
Свободное основание	0,1598	0,004	2,5	0,1558
Свободное основание	0,1579	0,0064	4,1	0,1515
Свободное основание	0,1535	0,0039	2,5	0,1496
Свободное основание	0,1589	0,0041	2,6	0,1548
Свободное основание	0,1571	0,004	2,5	0,1531

Форма летермовира	Исходное вещество, г	Потери образца, г	Потери образца (%)	Конечная масса, г
Свободное основание	0,152	0,0061	4,0	0,1459
Свободное основание	0,1578	0,0046	2,9	0,1532
Свободное основание	0,1547	0,0052	3,4	0,1495
Свободное основание	0,1576	0,0044	2,8	0,1532
Свободное основание	0,518	0,0112	2,2	0,5068
Свободное основание	0,5134	0,014	2,7	0,4994
Свободное основание	0,513	0,0117	2,3	0,5013
Свободное основание	0,5194	0,0118	2,3	0,5076
Свободное основание	0,5137	0,0108	2,1	0,5029
Свободное основание	0,5162	0,0123	2,4	0,5039
Свободное основание	0,5133	0,0121	2,4	0,5012
Свободное основание	0,5117	0,0119	2,3	0,4998
Свободное основание	0,5139	0,0112	2,2	0,5027
Свободное основание	0,5152	0,0147	2,9	0,5005
Свободное основание	0,5131	0,0123	2,4	0,5008

b) Приготовление суспензий/растворов и исследование значения pH и растворимости

Методика: Готовили раствор, содержащий стандартный 1 н. раствор NaOH и воду (конечный объем: 7,5 и 5 мл). Подщелоченный раствор добавляли к твердому веществу. Суспензии перемешивали при комнатной температуре до полного растворения твердого вещества. К образцам добавляли воду до обеспечения целевого объема, равного 7,5 и 5 мл, и получали необходимую концентрацию, равную 20 или 100 мг/мл соответственно. Суспензии перемешивали при комнатной температуре и оценивали значение pH, растворимость и осаждение через 24 ч, 48 ч и 7 дней. Учитывали изменение

температуры путем определения температуры окружающей среды ($T_{\text{окр.}}$) и температуры раствора ($T_{\text{р-р}}$) через 12 ч, 24 ч, 48 ч и 7 дней.

Таблица 25: Исследование значения рН и растворимости (концентрация летермовира в форме свободного основания = 20 мг/мл)

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	24 ч			48 ч			7 дней		
	рН	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)	рН	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)	рН	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)
20/0,60	7,7	белая суспензия	24,5/24,1	7,7	белая суспензия	24,4/24,1	7,8	белая суспензия	23,0/23,0
20/0,62	7,4	белая суспензия	24,5/24,1	7,4	белая суспензия	24,4/24,2	7,4	белая суспензия	23,0/22,9
20/0,64	7,6	белая суспензия	24,5/24,1	7,6	белая суспензия	24,4/24,1	7,6	белая суспензия	23,1/23,1
20/0,66	7,5	белая суспензия	24,5/24,1	7,6	мутный	24,4/24,1	7,6	мутный	23,1/23,1
20/0,68	7,6	мутный	24,5/24,1	7,5	мутный	24,4/24,2	7,7	мутный	23,2/23,2
20/0,70	7,5	мутный	24,6/24,1	7,5	мутный	24,4/24,1	7,6	белая суспензия	23,2/23,2
20/0,72	7,5	мутный	24,6/24,2	7,5	мутный	24,4/24,2	7,7	мутный	23,2/23,2
20/0,74	7,5	мутный	24,5/24,2	7,6	мутный	24,4/24,3	7,6	мутный	23,2/23,1
20/0,76	7,5	мутный	24,6/24,2	7,6	мутный	24,4/24,3	7,7	мутный	23,1/23,0
20/0,78	7,5	большое количество частиц в суспензии	24,6/24,2	7,5	большое количество частиц в суспензии	24,4/24,3	7,7	большое количество частиц в суспензии	23,1/23,1

Таблица 26: Исследование значения рН и растворимости (концентрация летермовира в форме свободного основания = 100 мг/мл)

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	24 ч			48 ч			7 дней		
	рН	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)	рН	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)	рН	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)
100/0,60	7,4	белая суспензия	24,7/24,2	7,5	белая суспензия	24,6/24,3	7,4	белая суспензия	23,2/23,2
100/0,62	7,4	белая суспензия	24,7/24,2	7,3	белая суспензия	24,6/24,5	7,4	белая суспензия	23,2/23,1
100/0,64	7,4	белая суспензия	24,7/24,2	7,4	белая суспензия	24,6/24,5	7,4	белая суспензия	23,2/23,1
100/0,66	7,3	белая суспензия	24,7/24,2	7,4	белая суспензия	24,6/24,5	7,4	белая суспензия	23,2/23,1
100/0,68	7,4	белая суспензия	24,7/24,2	7,4	белая суспензия	24,6/24,5	7,4	белая суспензия	23,2/23,2
100/0,70	7,4	мутный	24,7/24,2	7,4	мутный	24,6/24,5	7,4	некоторое количество частиц в суспензии	23,2/23,3
100/0,72	7,3	небольшое количество частиц в суспензии	24,7/24,2	7,3	небольшое количество частиц в суспензии	24,6/24,5	7,4	крайне небольшое количество частиц в суспензии	23,2/23,3
100/0,74	7,4	крайне небольшое количество частиц в суспензии	24,7/24,2	7,4	крайне небольшое количество частиц в суспензии	24,6/24,5	7,4	прозрачный раствор	23,2/23,3
100/0,76	7,4	некоторое количество частиц в суспензии	24,7/24,2	7,4	небольшое количество частиц в суспензии	24,5/24,5	7,4	прозрачный раствор	23,3/23,3

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	24 ч			48 ч			7 дней		
	pH	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)	pH	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)	pH	Растворимость	T _{окр.} /T _{р-р} (°C)
/									
100/0,78	7,4	крайне небольшое количество частиц в суспензии	24,6/24,3	7,4	прозрачный раствор	24,5/24,5	7,5	прозрачный раствор	23,3/23,4

Лиофилизация и восстановление в воде

Методика:

Образцы, обладающие концентрацией, равной 20 мг/мл: аликвоту объемом 2 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C).

Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солубилизировали с помощью примерно 2 мл воды с обеспечением конечной концентрации, равной 20 мг/мл, и оценивали осаждение и значение рН.

Образцы, обладающие концентрацией, равной 100 мг/мл: аликвоту объемом 1,5 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C). Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солубилизировали с помощью примерно 7,5 мл воды с обеспечением конечной концентрации, равной 100 мг/мл, и оценивали осаждение и значение рН.

Таблица 27: Восстановление в воде (концентрация летермовира в форме свободного основания = 20 мг/мл)

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	ПРРГ	рН	Осаждение/растворимость
20/0,6	аморфный	7,5	белая суспензия
20/0,62	аморфный	7,5	белая суспензия
20/0,64	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,66	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,68	аморфный	7,7	белая суспензия
20/0,70	аморфный	7,8	белая суспензия
20/0,72	аморфный	7,7	белая суспензия
20/0,74	аморфный	7,7	мутный
20/0,76	аморфный	7,7	мутный
20/0,78	аморфный	7,7	мутный

Таблица 28: Восстановление в воде (концентрация летермовира в форме свободного основания = 100 мг/мл)

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	ПРРГ	pH	Осаждение/растворимость
100/0,6	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,62	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,64	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,66	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,68	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,70	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,72	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,74	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,76	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,78	аморфный	7,7	белая суспензия

Лиофилизация и восстановление в 5% растворе глюкозы в воде

5 Методика:

Образцы, обладающие концентрацией, равной 20 мг/мл: аликвоту объемом 2 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C).

10 Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солюбилизировали с помощью примерно 2 мл 5% мас./об. раствора глюкозы в воде с обеспечением конечной концентрации, равной 20 мг/мл, и оценивали осаждение и значение pH.

15 Образцы, обладающие концентрацией, равной 100 мг/мл: аликвоту объемом 1,5 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05 мбар, температура: примерно -86°C).

20 Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали

аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое вещество солюбилизировали с помощью примерно 7,5 мл 5% мас./об. раствора глюкозы в воде с обеспечением конечной концентрации, равной 100 мг/мл, и оценивали осаждение и значение рН.

5 Таблица 29: Восстановление в 5% водном растворе глюкозы (концентрация летермовира в форме свободного основания = 20 мг/мл)

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	ПРРГ	рН	Осаждение/растворимость
20/0,6	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,62	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,64	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,66	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,68	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,70	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,72	аморфный	7,7	белая суспензия
20/0,74	аморфный	7,6	белая суспензия
20/0,76	аморфный	7,6	мутный
20/0,78	аморфный	7,6	мутный

Таблица 30: Восстановление в 5% водном растворе глюкозы (концентрация летермовира в форме свободного основания = 100 мг/мл)

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	ПРРГ	рН	Осаждение/растворимость
100/0,6	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,62	аморфный	7,8	белая суспензия
100/0,64	аморфный	7,8	белая суспензия
100/0,66	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,68	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,70	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,72	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,74	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,76	аморфный	7,7	белая суспензия
100/0,78	аморфный	7,7	белая суспензия

Лиофилизация и восстановление в содержащем лактат растворе Рингера
Методика:

Образцы, обладающие концентрацией, равной 20 мг/мл: аликвоту объемом
2 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы
5 замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки
вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05
мбар, температура: примерно -86°C).

Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое
вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали
10 аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое
вещество солубилизировали с помощью примерно 2 мл содержащего лактат
раствора Рингера с обеспечением конечной концентрации, равной 20 мг/мл, и
оценивали осаждение и значение рН.

Образцы, обладающие концентрацией, равной 100 мг/мл: аликвоту объемом
15 1,5 мл помещали в морозильник и выдерживали в течение 2 ч. Образцы
замораживали с использованием жидкого азота и проводили процедуру сушки
вымораживанием в течение 2 дней (среднее давление вакуума: примерно 0,05
мбар, температура: примерно -86°C).

Получали белое аморфное порошкообразное вещество. Полученное твердое
20 вещество анализировали с помощью ПРРГ, результаты которой подтверждали
аморфность высушенного вымораживанием вещества. Полученное твердое
вещество солубилизировали с помощью примерно 7,5 мл содержащего лактат
раствора Рингера с обеспечением конечной концентрации, равной 100 мг/мл, и
оценивали осаждение и значение рН.

25 Таблица 31: Восстановление в содержащем лактат растворе Рингера
(концентрация летермовира в форме свободного основания = 20 мг/мл)

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	ПРРГ	рН	Осаждение/ растворимость
20/0,6	аморфный	7,5	мутный
20/0,62	аморфный	7,5	мутный
20/0,64	аморфный	7,4	прозрачный раствор
20/0,66	аморфный	7,5	прозрачный раствор
20/0,68	аморфный	7,5	прозрачный раствор
20/0,70	аморфный	7,5	прозрачный раствор

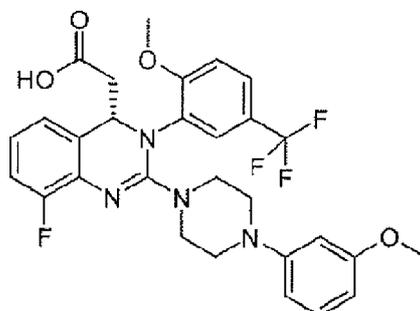
Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	ПРРГ	pH	Осаждение/растворимость
20/0,72	аморфный	7,5	прозрачный раствор
20/0,74	аморфный	7,5	прозрачный раствор
20/0,76	аморфный	7,5	прозрачный раствор
20/0,78	аморфный	7,6	прозрачный раствор

Таблица 32: Восстановление в содержащем лактат растворе Рингера (концентрация летермовира в форме свободного основания = 100 мг/мл)

Концентрация летермовира в форме свободного основания [мг/мл]/молярное отношение NaOH/летермовир	ПРРГ	pH	Осаждение/растворимость
100/0,6	аморфный	7,5	белая суспензия
100/0,62	аморфный	7,5	белая суспензия
100/0,64	аморфный	7,4	белая суспензия
100/0,66	аморфный	7,4	белая суспензия
100/0,68	аморфный	7,4	белая суспензия
100/0,70	аморфный	7,4	белая суспензия
100/0,72	аморфный	7,4	прозрачный раствор
100/0,74	аморфный	7,4	прозрачный раствор
100/0,76	аморфный	7,4	прозрачный раствор
100/0,78	аморфный	7,5	прозрачный раствор

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая летермовир формулы (I) и ионы натрия,



5

(I)

где фармацевтическая композиция

- содержит ионы натрия при отношении количества их молей к количеству молей летермовира, находящемся в диапазоне от 0,50 до <1,00:1,00,

10 предпочтительно от 0,65 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,72 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до <1,00:1,00, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00; и

- может обладать значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 8,

15 предпочтительно от 7,4 до 7,8, при растворении указанной фармацевтической композиции в воде при концентрации, находящейся в диапазоне от 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовира; и

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

20

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая по меньшей мере один инертный наполнитель выбранный из группы, состоящей из следующих: углеводов, предпочтительно выбранный из числа следующих:

сахароза и маннит, аминокислота, предпочтительно фенилаланин,

25 полиалкоксисоединение, предпочтительно полксамер, более предпочтительно полксамер 188; и поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП PF12.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция в основном не содержит комплексообразующие солубилизирующие агенты.

5 4. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 или 2, где фармацевтическая композиция содержит полиалкоксисоединение, предпочтительно полоксамер, более предпочтительно полоксамер 188, и в основном не содержит другие комплексообразующие солубилизирующие агенты.

10

5. Фармацевтическая композиция по п. 2, в которой инертным наполнителем является маннит или сахароза, или их комбинация.

15 6. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-5, дополнительно содержащая буфер, предпочтительно трис-гидроксиаминометан (Tris).

7. Способ получения фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-6, включающий следующие стадии:

20 i) получение раствора летермовира и ионов натрия, где отношение количества молей ионов натрия к количеству молей летермовира находится в диапазоне от 0,50 до $<1,00:1,00$, предпочтительно от 0,65 до $<1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,72 до $<1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,80 до $<1,00:1,00$, более предпочтительно от 0,80 до 0,90:1,00, и необязательно по меньшей мере одного инертного наполнителя, выбранного из группы, состоящей

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

30 ii) при необходимости регулирование значения pH раствора, полученного на стадии i), с обеспечением находящегося в диапазоне от 7 до 8, предпочтительно от 7,4 до 7,8, предпочтительно с помощью HCl

iii) необязательно фильтрование указанного раствора.

8. Способ по п. 7, дополнительно включающий последующую дополнительную стадию сушки вымораживанием полученного раствора с получением лиофилизата.

5 9. Способ по п. 8, дополнительно включающий последующую дополнительную стадию восстановления лиофилизата в первом парентерально приемлемом разбавителе с получением восстановленного раствора, обладающего концентрацией, находящейся в диапазоне 20 до 100 мг/мл в пересчете на массу летермовируса, и необязательно дополнительного разбавления указанного
10 восстановленного раствора вторым парентерально приемлемым разбавителем с обеспечением конечной концентрации, которая является приемлемой для инъекции или вливания, где указанный первый и указанный второй парентерально приемлемые разбавители могут быть одинаковыми или разными.

15 10. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-6, которая представляет собой получаемую способом по любому из п.п. 7-9.

20 11. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-6 или 10, 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*.

25 12. Применение фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-6 или 10 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*.

30 13. Способ лечения и/или предупреждения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций цитомегаловирусом человека (ЦМВЧ), или инфекций другим представителем группы *Herpesviridae*, у нуждающегося в нем

субъекта, где способ включает введение фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-6 или 10.