

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292881** (13) **A1**

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

**(43)** Дата публикации заявки  
**2022.12.09**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2021.04.23**

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 31/4178* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

---

**(54) НОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ СУХОГО ПОРОШКА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО  
ВВЕДЕНИЯ**

---

**(31)** 2006079.4

**(32)** 2020.04.24

**(33)** GB

**(86)** PCT/GB2021/050994

**(87)** WO 2021/214488 2021.10.28

**(71)** Заявитель:  
**ВИКОР ФАРМА АБ (SE)**

**(72)** Изобретатель:

**Камбер Ола (SE), Евераерт Арнут  
(BE), Груден Стефан (SE)**

**(74)** Представитель:

**Суюндуков М.Ж. (KZ)**

---

**(57)** Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая лекарственная форма, подходящая для перорального введения в желудочно-кишечный тракт, содержащая фармацевтическую композицию в виде смеси частиц, содержащей твердые частицы N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида (C21) или его фармацевтически приемлемой соли, смешанные со смесью частиц носителя со средним диаметром по массе и/или по объему и/или структурной плотностью/плотностью частиц, которая/которые аналогичны среднему диаметру по массе и/или объему и/или структурной плотности/плотности твердых частиц C21, и вещества, способствующего скольжению, при этом указанная композиция содержится в капсуле, подходящей для такого перорального введения. Средний диаметр по массе и/или по объему предпочтительных частиц носителя составляет менее примерно 100 мкм. Предпочтительные материалы частиц носителя включают маннит. Предпочтительные вещества, способствующие скольжению, содержат коллоидный диоксид кремния. Такие лекарственные формы находят применение при лечении заболеваний легких, таких как идиопатический легочный фиброз, саркоидоз и повреждение тканей, вызванное респираторными вирусами.

---

**202292881**

**A1**

**A1**

**202292881**

# НОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ СУХОГО ПОРОШКА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим лекарственным формам, их применению в качестве лекарственных средств и, в частности, к их введению для лечения, среди прочего, заболеваний легких, например интерстициальных заболеваний легких.

## 10 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой группу заболеваний легких, которые поражают интерстициальную ткань и характеризуются тем, что ткань вокруг альвеол покрывается рубцами и/или становится утолщенной и, таким образом, препятствует процессу дыхания.

ИЗЛ отличаются от обструктивных заболеваний дыхательных путей (например, хронической обструктивной болезни дыхательных путей (ХОБЛ) и астмы), которые обычно характеризуются сужением (обструкцией) бронхов и/или бронхиол. Причиной ИЗЛ может быть поражение легких, инициирующее атипичную реакцию заживления, но в некоторых случаях причина развития таких заболеваний неизвестна. ИЗЛ могут быть вызваны химическими веществами (силикозом, асбестозом, некоторыми лекарственными средствами), инфекциями (например, пневмонией) или другими заболеваниями (например, ревматоидным артритом, системным склерозом, миозитом, гиперчувствительным пневмонитом или системной красной волчанкой).

Наиболее распространенными ИЗЛ являются идиопатический фиброз легких (ИФЛ) и саркоидоз, которые оба характеризуются хроническим воспалением и снижением функции легких.

Саркоидоз представляет собой заболевание с неизвестной причиной, характеризующееся скоплением воспалительных клеток, образующих узелки (гранулемы), с частой первичной локализацией в легких (а также в коже и/или лимфатических узлах, хотя поражаться может любой орган). Когда саркоидоз поражает легкие, симптомы включают кашель, хрипы, затруднение дыхания и/или боль в груди.

Лечение саркоидоза индивидуально для каждого пациента. В большинстве случаев возможно симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВП), но для пациентов с легочными симптомами часто применяются глюкокортикоиды (например, преднизон или преднизолон), антиметаболиты и/или моноклональные антитела против фактора некроза опухоли.

ИФЛ представляет собой заболевание легких с неизвестной причиной, от которого страдают около 5 миллионов человек во всем мире. Данное заболевание не имеет вариантов радикального лечения, за исключением, в редких случаях, трансплантации легких, и приводит к хроническому, необратимому, прогрессирующему ухудшению функции легких и в большинстве случаев к смерти в течение от 2 до 5 лет (средняя выживаемость от 2,5 до 3,5 лет). Хотя общий прогноз при ИФЛ является плохим, трудно предсказать скорость его прогрессирования у отдельных пациентов. Факторы риска ИФЛ включают возраст, мужской пол, генетическую предрасположенность и курение сигарет в анамнезе. Ежегодная заболеваемость составляет от 5 до 16 случаев на 100000 человек, при этом распространенность составляет от 13 до 20 случаев на 100000 человек, резко увеличиваясь с возрастом (King Jr TE *et al.*, *Lancet* (2011); 378, 1949-1961; Noble PW *et al.*, *J. Clin. Invest.* (2012) 122, 2756-2762). ИФЛ ограничивается легкими и не поддается лечению, направленному на иммунную систему, что отличает его от фиброза легких (ФЛ), связанного с системными заболеваниями.

Пациенты с ИФЛ обычно обращаются за медицинской помощью из-за хронической и прогрессирующей одышки при физической нагрузке и кашля. Визуализация легкого классически выявляет тяговый бронхоэктаз, утолщенные междолевые перегородки и признаки субплевральных «пчелиных сот». При наличии всех трех проявлений и отсутствии признаков системного заболевания соединительной ткани или воздействия окружающей среды, диагноз ИФЛ является весьма вероятным. Точный диагноз обычно ставится при помощи биопсии легкого и требует многопрофильной группы специалистов, включая пульмонологов, радиологов и патологов, имеющих опыт лечения ИЗЛ.

ИФЛ демонстрирует разные фенотипы с различным прогнозом, определяемым как легкий, средний и тяжелый. В легких случаях наблюдается стабильное или медленно прогрессирующее течение, при этом иногда проходит несколько лет, прежде чем пациенты обращаются за медицинской помощью. Ускоренный ИФЛ характеризуется гораздо более быстрым прогрессированием с сокращенной выживаемостью и затрагивает подгруппу пациентов, обычно курящих мужчин. Выраженные обострения ИФЛ

определяют как быстрое ухудшение течения заболевания, при этом пациенты в такой подгруппе имеют очень плохие клинические исходы с высоким уровнем смертности в краткосрочной перспективе. Причина ИФЛ неизвестна, но, по-видимому, данное расстройство, вероятно, возникает в результате взаимодействия факторов окружающей среды и генетических факторов, приводящих к неуклонному ремоделированию ткани, управляемому фибробластами, а не к нормальному восстановлению; патогенез обусловлен прежде всего фиброзом, а не воспалительным процессом. Все больше данных свидетельствует о том, что указанное заболевание инициируется микротравмами альвеолярных эпителиальных клеток и апоптозом, активацией соседних эпителиальных клеток и привлечением стволовых клеток или клеток-предшественников, которые продуцируют факторы, ответственные за распространение популяций фибробластов и миофибробластов, таким же образом, как это происходит в опухоли. Фибробластные очаги секретируют чрезмерное количество внеклеточного матрикса, который разрушает паренхиму легких и в конечном итоге приводит к потере функции легких.

Среднегодовая скорость снижения функции легких (жизненная емкость легких) составляет от 0,13 до 0,21 литра. Симптомы предшествуют постановке диагноза на 1-2 года, при этом рентгенологические признаки могут предшествовать симптомам (Ley B *et al.*, *Am. Crit. Care Med.* (2011) 183, 431-440).

На доклинических моделях и в клинических испытаниях были протестированы многочисленные подходы к лечению, такие как противовоспалительные, иммуномодулирующие, цитотоксические, общие противofiброзные, антиоксидантные, антикоагулянтные, антихемокиновые, антиангиогенные лекарственные средства, а также блокаторы PAC, антагонисты эндотелина и силденафил, которые все, как было показано, в основном имеют ограниченный эффект или не имеют никакого эффекта (Rafii R *et al.*, *J. Thorac. Dis.* (2013); 5, 48-73).

Существующее лечение ИФЛ включает применение кислорода. Применяемые лекарственные препараты включают пирфенидон или нинтеданиб, но они характеризуются только ограниченной эффективностью в отношении замедления прогрессирования заболевания. Кроме того, оба указанных лекарственных средства обычно вызывают побочные эффекты (преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта).

Поскольку все вышеупомянутые лекарственные средства для лечения ИЗЛ (и ИФЛ) имеют недостатки, существует реальная клиническая потребность в более безопасных и/или более эффективных способах лечения.

5 В качестве терапевтического эффекта при ИФЛ очень желательным является восстановление альвеолярного эпителия, поэтому была также исследована терапия на основе стволовых клеток. Некоторые доклинические исследования показали перспективность применения плюрипотентных стволовых клеток, которые могут дифференцироваться в эпителиальные и эндотелиальные клетки легких, восстанавливая, тем самым, повреждение и фиброз легких.

10 В настоящее время трансплантация легкого является единственным вмешательством, которое существенно улучшает выживаемость пациентов с ИФЛ. Однако не редкостью являются такие осложнения, как инфекции и отторжение трансплантата.

15 Поэтому важное значение имеет разработка новых стратегий лечения ИФЛ. Таким образом, фундаментальной задачей на будущее является разработка соответствующих терапевтических подходов, которые позволят обратить вспять или остановить прогрессирование указанного заболевания.

20 Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является ключевым регулятором гомеостаза артериального давления. Ренин, представляющий собой протеазу, расщепляет свой единственный известный субстрат (ангиотензиноген) с образованием ангиотензина I (Ang I), который, в свою очередь, служит субстратом для ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) с образованием Ang II. Эндогенный гормон Ang II представляет собой линейный октапептид ( $\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8$ ) и является активным компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

25 Рецептор ангиотензина II типа 1 (AT1) экспрессируется в большинстве органов и, как считается, отвечает за большинство патологических эффектов Ang II. Безопасность и эффективность лозартана (ингибитора AT1-рецепторов) была недавно изучена в небольшом неконтролируемом открытом пилотном исследовании ИФЛ ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), идентификатор NCT00879879).

30 Несколько исследований на взрослых людях, по-видимому, продемонстрировали, что при модуляции ответа после стимуляции Ang II активация рецептора ангиотензина II типа 1 (AT2) имеет эффекты, противоположные эффектам, опосредованным AT1 рецептором.

Также было показано, что AT<sub>2</sub> рецептор участвует в апоптозе и ингибировании пролиферации клеток (de Gasparo M *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 2000; 52:415-472).

Кроме того, было показано, что агонисты AT<sub>2</sub> рецептора являются потенциально полезными при лечении и/или профилактике нарушений пищеварительного тракта, таких как диспепсия и синдром раздраженного кишечника, а также полиорганной недостаточности (см. международную патентную заявку WO 99/43339).

Ожидаемые фармакологические эффекты агонизма AT<sub>2</sub> рецептора в целом описаны в de Gasparo M *et al.*, см. выше. Не упоминается, что агонизм AT<sub>2</sub> рецептора можно использовать для лечения ИФЛ.

В международной патентной заявке WO 2002/096883 описано получение имидазолил-, триазолил- и тетразолилтиофенсульфонамидов и их производных в качестве агонистов AT<sub>2</sub> рецептора. Одним из соединений, описанных в указанном документе (в качестве примера 1), является N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (соединение 21 или далее «С21»), выбранный для клинического исследования из группы примерно 20 родственных аналогов в качестве селективного агониста AT<sub>2</sub> рецептора. В настоящее время С21 проходит стадию клинических испытаний в отношении лечения нарушений, связанных с рецептором AT<sub>2</sub>, при которых лечение с помощью агониста AT<sub>2</sub> рецептора считается эффективным, в том числе ИФЛ (см., например, международную патентную заявку WO 2016/139475).

Исследования по разработке рецептуры, проведенные в отношении С21 и его солей, оказались чрезвычайно сложными. Частью проблемы является неописанная в предшествующем уровне техники крайняя чувствительность С21 и его солей к совместному присутствию света и воды. Кроме того, при попытках обеспечить стабильные составы в твердом состоянии, даже в сухом состоянии, были получены смеси с обычными вспомогательными веществами, которые оказались химически нестабильными. Ранее такие сведения не были доступны общественности.

Как следствие, ранее С21 получали в виде водного раствора, который замораживали при хранении, а затем оттаивали непосредственно перед пероральным введением. Защита С21 от катализируемого светом разложения в присутствии воды таким способом создает проблемы с логистикой, поскольку это касается транспортировки лекарственного препарата по всему миру. Для получения конкурентоспособного продукта крайне желательной, если не необходимой, является более стабильная фармацевтически приемлемая композиция.

Заявитель работал с данным активным ингредиентом почти 20 лет, и до недавнего времени ему не удавалось получить фармацевтически приемлемую лекарственную форму, то есть форму, в которой данный активный ингредиент был стабильным при хранении при температуре окружающей среды воспроизводимым образом.

5 При попытке получить такую улучшенную лекарственную форму для перорального применения на основе капсул заявитель обнаружил, что указанные выше проблемы можно решить путем сухого смешивания с конкретной комбинацией вспомогательных веществ определенным образом, как описано ниже.

10

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая лекарственная форма, подходящая для перорального введения в желудочно-кишечный тракт, при этом указанная лекарственная форма содержит фармацевтическую композицию  
15 в виде смеси частиц, содержащей твердые частицы С21 или его фармацевтически приемлемой соли, смешанные со смесью частиц носителя со средним диаметром по массе и/или объему и/или структурной плотностью (частиц), которая/которые аналогичны среднему диаметру по массе и/или объему и/или структурной плотности, соответственно, твердых частиц С21 или его фармацевтически приемлемой соли, и вещества,  
20 способствующего скольжению, при этом указанная композиция содержится в капсуле, подходящей для такого перорального введения. Далее такие лекарственные формы совместно именуют «лекарственными формами согласно настоящему изобретению».

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению подходят для перорального введения и доставки в виде готовой лекарственной формы в желудочно-кишечный тракт. Это означает, что лекарственная форма согласно настоящему  
25 изобретению должна быть пригодна для проглатывания целиком, при этом готовая лекарственная форма для последующего потребления и/или всасывания внутри желудочно-кишечного тракта и при применении проглатывается, а затем потребляется и/или всасывается внутри указанного тракта.

30 Соответствующие фармацевтически приемлемые капсулы включают капсулы с мягкой оболочкой или твердой оболочкой, которые можно изготовить из желатина, полимеров целлюлозы, например, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ или гипромеллозы), ацетат-сукцината гипромеллозы (HPMCAS), полимеров крахмала,

пуллулана или других подходящих материалов, например, с применением стандартных способов заполнения капсул.

Однако, авторы настоящего изобретения предпочитают, чтобы капсулы представляли собой двустворчатые капсулы с твердой оболочкой, например, капсулы, выполненные из желатина или, более предпочтительно, из ГПМЦ, поставляемые в виде закрытых половинок, которые можно разделить и заполнить веществом в виде частиц с последующей повторной сборкой. Такие капсулы могут быть любого размера (например, от 00 до 5), но предпочтительными размерами капсул являются размер 2, размер 1 или, более предпочтительно, размер 0.

Кроме того, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция лекарственной формы согласно настоящему изобретению, содержащаяся в капсуле, как описано выше, была получена и/или хранилась таким образом, чтобы она по существу не содержала воды.

Под «по существу не содержат воды» авторы настоящего изобретения подразумевают принятие соответствующих мер предосторожности для обеспечения того, чтобы как частицы С21 или его соли, так и частицы основных вспомогательных веществ, с которыми их смешивают, были получены по отдельности и/или обеспечены таким образом, чтобы они были по существу сухими, и, кроме того, были смешаны друг с другом с получением сухой смеси в среде, в которой перечисленные компоненты сохраняются по существу сухими.

Под «по существу сухой» или «по существу не содержащий воды» авторы настоящего изобретения подразумевают, что композиция, содержащая С21/соль и основные вспомогательные вещества, содержит в целом не более примерно 5%, в том числе не более примерно 2%, например, не более примерно 1%, в том числе не более примерно 0,5%, например, примерно 0,1% воды или менее.

Композиции лекарственных форм согласно настоящему изобретению, содержащие С21 или его соль и основные вспомогательные вещества, определенные выше, после получения можно впоследствии загрузить в капсулы. С учетом того факта, что предпочтительно, чтобы указанные композиции были получены в по существу безводном состоянии, такую загрузку также предпочтительно осуществляют таким образом, чтобы они оставались в таком состоянии.

В этом отношении, хотя фармацевтически приемлемые материалы капсул могут содержать остаточное количество воды, проникновение воды в композицию из материала

капсулы должно быть сведено к минимуму, чтобы защитить высокочувствительный С21 или его соль от контакта с водой и, следовательно, от разложения в присутствии света.

Тем не менее предпочтительно (хотя и не является обязательно необходимым) упаковывать лекарственные формы согласно настоящему изобретению таким образом, чтобы сама лекарственная форма оставалась сухой и была защищена от света. Такая упаковка может включать герметично запечатанную упаковку, применение влагопоглощающих материалов и т. д.

С21 или его соль представлены в форме частиц, которые могут быть аморфными или кристаллическими или представлять собой их смесь. Предпочтительные частицы имеют размер, который не приведет к расслоению ни во время получения композиции, предназначенной для загрузки в капсулы, ни во время процесса загрузки капсул или при хранении.

В этом отношении С21 или его соль можно получить в форме множества первичных (т.е. неагломерированных) частиц, средний диаметр по массе и/или объему которых, как правило, составляет не более примерно 1000 мкм, например, примерно 500 мкм, в том числе примерно 250 мкм, предпочтительно не более примерно 100 мкм, в том числе не более примерно 50 мкм, например, примерно 20 мкм или не более примерно 10 мкм. Хотя не существует нижнего предела размеров частиц, которые можно использовать согласно настоящему изобретению, для простоты изготовления авторы настоящего изобретения предпочитают, чтобы средний диаметр по массе и/или объему первичных частиц С21 или его соли составлял не менее примерно 1 мкм, например, примерно 2 мкм, в том числе примерно 3 мкм.

В контексте данного документа, как будет понятно специалистам в данной области техники, термин «средний диаметр по массе» подразумевает, что средний размер частиц характеризуется и определяется на основе гранулометрического распределения частиц по массе, т.е. распределения, при котором существующая доля (относительное количество) в каждом классе размеров определяется как массовая доля, полученная, например, путем просеивания (например, мокрого просеивания). Термин «средний диаметр по объему» аналогичен по своему значению среднему диаметру по массе, но специалисту в данной области техники будет понятно, что указанный термин подразумевает, что средний размер частиц характеризуется и определяется на основе гранулометрического распределения частиц по объему, т.е. распределения, при котором существующая доля (относительное количество) в каждом классе размеров определяется как объемная доля, измеренная,

например, с помощью лазерной дифракции. Размер частиц можно измерить с помощью стандартного оборудования, например, посредством метода измерения размера частиц в сухом состоянии, включая технологии сухого диспергирования, доступные от таких производителей, как Sympatec GmbH (Clausthal-Zellerfeld, Германия). Для измерения размера частиц можно применять и другие приборы, хорошо известные в данной области техники, такие как оборудование, поставляемое, например, компаниями Malvern Instruments, Ltd. (Вустершир, Великобритания), Shimadzu (Киото, Япония) и (Elzone, Micromeritics (США; метод электрочувствительных зон).

Под частицами со средним диаметром по массе и/или по объему в приведенных выше пределах авторы настоящего изобретения подразумевают средние диаметры частиц при получении и перед смешиванием с основными вспомогательными веществами согласно настоящему изобретению и/или перед загрузкой в капсулы. Следует понимать, что во время манипулирования с активным ингредиентом и/или в процессе его обработки может происходить некоторая агрегация первичных частиц с образованием вторичных частиц. Тем не менее, такая агрегация должна быть сведена к минимуму.

C21 или его соль также можно получить в форме частиц с относительно узким распределением по размерам (PSD), измеренным с применением стандартных методик и параметров, принятых в данной области техники, включая массовый медианный диаметр ( $D_{50}$ ; логарифмически нормальный массовый медианный диаметр, средний размер частиц по массе и/или диаметр, при котором 50% массы содержится в кумулятивном PSD) и/или геометрическое стандартное отклонение (GSD или  $\sigma_g$ , измеренное по формуле  $D_{84,13}/D_{50}$  или  $D_{50}/D_{15,78}$ , где  $D_{84,13}$  и  $D_{15,78}$ , соответственно, представляют собой диаметры, при которых 84,13% и 15,78% массы содержится в кумулятивном PSD, при этом  $D_{50}$  определен выше). Такие параметры могут быть измерены и рассчитаны без остановки процесса с применением любого подходящего способа отбора проб и методики измерения размера частиц, описанной выше.

В этом отношении предпочтительно, чтобы C21 или его соль имели PSD с GSD, составляющим менее примерно 4, например, менее примерно 3.

Первичные частицы C21 или его соли можно получить с помощью подходящего метода, такого как осаждение, фракционирование (например, путем растворения в сверхкритической жидкости под давлением с последующим быстрым расширением), сушка распылением, или указанные частицы можно, при необходимости, микронизировать с применением способов, хорошо известных специалистам в данной

области техники, таких как измельчение, размол в сухом состоянии, размол в струйной мельнице, размол во влажном состоянии и/или дробление.

Частицы также можно просеивать для разделения на фракции требуемого размера и/или пропускать через сито для разрушения агломератов и/или удаления мелкодисперсного материала. В любом случае неиспользованный материал слишком мелкого (мелкодисперсный) и крупного размера можно перерабатывать для избежания отходов. Альтернативно, частицы можно разделять на фракции соответствующих размеров с помощью циклонного разделения, посредством воздушного классификатора, осаждения, фракционирования силовым полем и/или отмучивания (elutriation).

Хотя можно выбрать и/или получить С21 или его соль с приведенными выше средними диаметрами по массе или по объему, размерами частиц, PSD и/или GSD путем применения одного или более из перечисленных выше методов, одно из основных преимуществ приготовления композиций, которые должны быть загружены в капсулы для получения лекарственных форм согласно настоящему изобретению, заключается в том, что С21 или его соль не требуют методов обработки частиц, описанных выше, перед смешиванием с основными вспомогательными веществами.

Как упоминалось выше, авторы настоящего изобретения обнаружили, что С21 и его соли представляют собой материалы, с которыми чрезвычайно трудно работать. В частности и как описано ниже, исследования совместимости показали, что некоторые стандартные вспомогательные вещества при совместном смешивании с С21 и его солями приводят к значительной химической нестабильности активного ингредиента. Кроме того, С21 и его соли образуются в виде игольчатых кристаллов, которые являются липкими и проявляют склонность к образованию агломератов. Это означает, что сухое смешивание с другими стандартными фармацевтически приемлемыми ингредиентами представляет собой очень трудную задачу, при этом непросто получить смеси с фармацевтически приемлемой однородностью состава активного ингредиента и/или с фармацевтически приемлемой однородностью дозирования указанного ингредиента внутри капсул.

Кроме того, как описано далее, микронизация первичных частиц активного ингредиента также не обеспечивала решения указанных проблем, как мог бы ожидать специалист в данной области техники, и, как также было обнаружено, вызывала дополнительные проблемы, связанные с локализованным нагревом и статическим электричеством.

Однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что путем смешивания С21 или его фармацевтически приемлемой соли с предварительно смешанной смесью:

(а) частиц носителя со средним диаметром по массе и/или по объему, который имеет примерно тот же размер, что и частицы С21/соли, и

5 (b) вещества, способствующего скольжению,

можно избежать перечисленных выше проблем и получить композицию для загрузки в капсулы, в которой С21 или его соль не только распределены гомогенно и равномерно, что обеспечивает однородность дозы активного ингредиента в капсулах после такой загрузки, но которая также является физически и химически стабильной во  
10 время и/или после изготовления, при нормальных условиях хранения и/или во время применения.

Термины «гомогенный» и «равномерно распределенный» в контексте настоящего изобретения означают, что содержание С21 или его соли в материале-носителе (и/или других применяемых вспомогательных веществах/вспомогательном веществе) является по  
15 существу однородным. Другими словами, если из смеси, содержащей активный ингредиент и смесь носителей, отбирают несколько проб (например, по меньшей мере 2, более предпочтительно примерно 6, например, от примерно 10 до примерно 30 или более, при необходимости), измеренное содержание активного ингредиента, присутствующего в таких пробах, характеризуется стандартным отклонением от среднего количества (т.е.  
20 коэффициентом вариации и/или относительным стандартным отклонением), составляющим менее примерно 8%, например, менее примерно 6%, например, менее примерно 5%, в частности, менее примерно 4%, например, менее примерно 3% и предпочтительно менее примерно 2%.

Таким образом, согласно настоящему изобретению С21 или его фармацевтически  
25 приемлемую соль можно получить и хранить в виде композиции, которую можно непосредственно загружать в капсулы для изготовления лекарственной формы согласно настоящему изобретению, и, кроме того, после изготовления лекарственные формы согласно настоящему изобретению можно хранить при нормальных условиях хранения, при этом физико-химические свойства лекарственной формы, содержащейся в ней  
30 композиционной смеси и/или, что особенно важно, активного ингредиента изменяются с течением времени лишь в незначительной степени.

Таким образом, «незначительная степень изменений физико-химических свойств» подразумевает, что композиции, содержащие С21/соль, смешанные с основными

вспомогательными веществами, как описано выше, до загрузки в капсулы и после (то есть в виде лекарственной формы согласно настоящему изобретению) обладают как физической стабильностью, так и химической стабильностью.

5 Под «химической стабильностью» авторы настоящего изобретения подразумевают, что композиции сухой смеси, содержащие С21/соль и основные вспомогательные вещества согласно настоящему изобретению, и лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут храниться (с подходящей фармацевтической упаковкой или без нее) при нормальных условиях хранения при незначительной степени химического разложения или распада лекарственных форм согласно настоящему  
10 изобретению, содержащихся в них сухих смесей и, в частности, активного ингредиента.

Под «физической стабильностью» авторы настоящего изобретения подразумевают, что композиции сухой смеси, содержащие С21/соль и основные вспомогательные вещества согласно настоящему изобретению, и лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут храниться (с подходящей фармацевтической упаковкой  
15 или без нее) при нормальных условиях хранения при незначительной степени физического превращения, такого как агрегация, разделение или расслоение, и/или при незначительной степени изменения природы и/или целостности лекарственных форм согласно настоящему изобретению, содержащихся в них сухих смесей и, в частности, активного ингредиента, включая твердофазный переход и т.п.

20 Примеры «нормальных условий хранения» включают температуру от минус 80 °С до плюс 50 °С (предпочтительно от 0 °С до 40 °С и более предпочтительно температуру окружающей среды, например, от 15 °С до 30 °С), давление от 0,1 бар до 2 бар (предпочтительно атмосферное давление), относительную влажность от 5% до 95% (предпочтительно от 10% до 60%) и/или воздействие УФ/видимого света 460 люкс в  
25 течение продолжительных периодов времени (т.е. больших или равных шести месяцам).

В таких условиях может оказаться, что степень физического или химического превращения С21, его соли и/или содержащих их композиций сухих смесей, составляет менее примерно 15%, более предпочтительно менее примерно 10% и, в частности, менее примерно 5%, как определено выше. Специалисту в данной области техники будет  
30 понятно, что приведенные выше верхний и нижний пределы температуры и давления представляют собой крайние значения нормальных условий хранения, и что определенные комбинации указанных крайних значений не встречаются при нормальном хранении (например, температура 50 °С и давление 0,1 бар).

Основные вспомогательные вещества, смешанные с частицами С21 или его фармацевтически приемлемой соли, включают смесь частиц носителя со средним диаметром по массе и/или объему, который примерно такой же, как у частиц С21/соли, и вещества, способствующего скольжению.

5 Подходящие материалы частиц носителя могут включать фармацевтически приемлемые вещества, растворимые в воде, такие как углеводы, например, сахара, такие как лактоза, и сахарные спирты, такие как маннит, сорбит и ксилит; или фармацевтически приемлемые неорганические соли, такие как хлорид натрия. Альтернативно, частицы носителя могут содержать фармацевтически приемлемые вещества, которые  
10 нерастворимы или умеренно растворимы в воде, такие как микрокристаллическая целлюлоза, ангидрат дикальцийфосфата, дигидрат дикальцийфосфата, трикальцийфосфат, карбонат кальция и сульфат бария; крахмал и предварительно желатинизированный крахмал. Предпочтительные материалы частиц носителя включают углеводы, в том числе сахарные спирты, такие как сорбит, ксилит и, в частности, маннит. Частицы носителя  
15 могут содержать физические смеси любых из указанных материалов и/или могут содержать композиты одного или более из указанных материалов.

Частицы носителя имеют аналогичные распределение частиц по размерам и/или структурную плотность (частиц), что и частицы активного ингредиента, применяемые в композициях, предназначенных для загрузки в капсулы для получения лекарственных  
20 форм согласно настоящему изобретению.

Под «аналогичными распределением частиц по размерам и/или структурной плотностью (частиц)» авторы настоящего изобретения подразумевают, что средний диаметр по массе и/или объему и/или плотность частиц носителя находится в пределах примерно  $\pm 75\%$ , например, примерно  $\pm 50\%$ , в том числе примерно  $\pm 40\%$ , например,  
25 примерно  $\pm 30\%$ , или примерно  $\pm 20\%$ , в том числе примерно  $\pm 10\%$  относительно соответствующих размеров применяемого С21 или его соли.

В этом отношении предпочтительные размеры частиц носителя включают средний диаметр по массе и/или объему, который составляет менее примерно 100 мкм, в том числе менее примерно 80 мкм, например, менее примерно 70 мкм, например, от примерно 20  
30 мкм до примерно 60 мкм (например, примерно 25 мкм или, более предпочтительно, примерно 50 мкм).

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что при применении частиц носителя с размерами, которые аналогичны размерам активного ингредиента и/или находятся в указанных выше диапазонах, можно избежать расслоения смеси.

Для приготовления композиций сухих смесей, предназначенных для загрузки в капсулы для получения лекарственных форм согласно настоящему изобретению, частицы носителя необходимого размера перед смешиванием с активным ингредиентом предварительно смешивают с подходящим веществом, способствующим скольжению. Вещество, способствующее скольжению, представляет собой фармацевтически приемлемый материал, который будет улучшать текучесть порошка за счет уменьшения трения и/или сцепления между частицами (но не обязательно обладает способностью уменьшать и/или предотвращать прилипание к внешним материалам, таким как машины для заполнения капсул или дозаторы). Таким образом, подходящие фармацевтически приемлемые вещества, способствующие скольжению, включают тальк, карбонат магния или силикат кальция, хотя предпочтительно, чтобы вещество, способствующее скольжению, представляло собой гидрофильное вещество, способствующее скольжению, такое как одна или более из различных форм диоксида кремния, в том числе силикагели, силикатные аэрогели или, более конкретно, запатентованный диоксид кремния, произведенный под зарегистрированной товарной маркой «Syloid®» (см. <https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c>), коллоидный диоксид кремния и/или высокодисперсный/пирогенный диоксид кремния. Таким образом, предпочтительные формы диоксида кремния включают стабильные водные дисперсии (золи) частиц аморфного диоксида кремния со средним диаметром по массе и/или по объему, составляющим от примерно 1 нм до примерно 100 нм (например, до примерно 50 нм, например, до примерно 20 нм, например, от примерно 10 нм до примерно 15 нм).

Следовательно, предпочтительно, чтобы вещество, способствующее скольжению, и частицы носителя смешивали вместе с получением взаимодействующей (или упорядоченной) смеси частиц носителя, которые в значительной степени покрыты более мелкими частицами вещества, способствующего скольжению, и затем указанную смесь смешивали с частицами активного ингредиента.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что добавление упомянутого выше вещества, способствующего скольжению, к частицам носителя с получением сначала смеси вспомогательных веществ перед смешиванием с активным ингредиентом позволяет улучшить характеристики текучести такой смеси вспомогательных веществ и,

таким образом, приводит впоследствии к лучшему смешиванию с С21 или его фармацевтически приемлемой солью, что дополнительно снижает вероятность расслоения смеси.

5 Лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут также включать другие вспомогательные вещества, хорошо известные специалистам в данной области техники, для пероральной доставки активных ингредиентов. Таким образом, при необходимости к порошкообразной смеси согласно настоящему изобретению можно добавлять другие вспомогательные вещества, такие как красители, антиоксиданты, которые могут иметь природное или другое происхождение (например, бутилированный  
10 гидрокситолуол (ВНТ), витамин С, витамин Е, β-каротин, мочевая кислота, униквион, супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза или пероксидаза-каталаза), консерванты и разрыхлители, в том числе вещества, описанные, например, в Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 8<sup>th</sup> ed. (2017).

Однако с учетом чрезвычайной чувствительности С21 и его солей к другим  
15 химическим веществам предпочтительно, чтобы такие другие вспомогательные вещества не были включены в лекарственные формы согласно настоящему изобретению. В этом отношении предложена лекарственная форма согласно настоящему изобретению, состоящая в основном из фармацевтической композиции в виде смеси частиц, содержащей твердые частицы С21 или его фармацевтически приемлемой соли, смешанные со смесью частиц носителя со средним диаметром по массе и/или по объему и/или структурной плотностью (частиц), которая/которые аналогичны среднему диаметру по массе и/или объему и/или структурной плотности твердых частиц С21 или его фармацевтически приемлемой соли (как определено выше), и вещества, способствующего скольжению, при этом указанная композиция содержится в капсуле, подходящей для  
20 такого перорального введения. Все перечисленные в настоящем документе предпочтительные признаки других аспектов настоящего изобретения, которые каким-либо образом относятся к данному аспекту настоящего изобретения, являются применимыми в равной степени.

Следует понимать, что термин «состоящий в основном из» означает, что объем  
30 данного (и только данного) аспекта настоящего изобретения ограничен конкретными существенными признаками, перечисленными выше, наряду с другими признаками, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику(и) данного аспекта настоящего изобретения.

В этом отношении, хотя это и не является существенным признаком настоящего изобретения, может быть предпочтительным перед заполнением капсул добавлять в смесь смазывающее вещество (такое как стеарилфумарат натрия или предпочтительно стеарат магния), чтобы предотвратить прилипание смеси к оборудованию (например, машинам для заполнения капсул и дозаторам). Такой признак является предпочтительным и существенно не влияет на основные и новые характеристики данного аспекта настоящего изобретения.

Альтернативно, композиции, предназначенные для загрузки в капсулу, которые «состоят в основном из» смеси частиц, содержащей твердые частицы С21 или его фармацевтически приемлемой соли, смешанные со смесью частиц носителя и вещества, способствующего скольжению, могут означать, что указанная композиция содержит по меньшей мере примерно 95%, например, по меньшей мере примерно 97% по массе указанных конкретных ингредиентов в целом.

Кроме того, лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут также придавать или могут быть модифицированы для придания немедленного или модифицированного высвобождения активного ингредиента(ов).

Дополнительные вспомогательные вещества могут быть коммерчески доступными или же описаны в литературе, например, в Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006) и в упомянутых в нем документах, при этом соответствующие описания во всех таких документах включены, тем самым, посредством ссылки. В других случаях получение подходящих пероральных составов может быть выполнено специалистом в данной области техники без применения изобретательского подхода с помощью общепринятых методик.

Предпочтительное оборудование для смешивания включает стандартное оборудование для смешивания, такое как барабанный смеситель, встряхиватель для смешивания (например, Turbula), конвективный смеситель, бункерный смеситель и смеситель с псевдооживленным слоем. Предпочтительные смесители включают V-образные смесители.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ получения лекарственной формы, предложенной в настоящем изобретении, включающий:

(а) смешивание частиц носителя, определенных выше, и вещества, способствующего скольжению;

(b) перемешивание смеси, полученной на стадии (a), с частицами С21 или его фармацевтически приемлемой соли; и

(c) загрузку смеси, полученной на стадии (b), в капсулу, подходящую для перорального введения.

5 Предпочтительно, чтобы в определенных точках во время процесса смешивания сухую смесь пропускали через сито для разрушения агломератов, образующихся в процессе смешивания, например, как описано ниже. Подходящее сито представляет собой сито, размер пор которого такой же маленький (или приблизительно такой же), как размер частиц самого крупного компонента смеси. Таким образом, подходящие размеры сита  
10 составляют примерно 50 мкм, например, 75 мкм, в том числе 100 мкм, например, 150 мкм, 200 мкм или 250 мкм (например, примерно 300 мкм), до примерно 1000 мкм, например, от примерно 400 мкм (например, примерно 500 мкм) до примерно 900 мкм (например, примерно 800 мкм).

Фармацевтически приемлемые соли С21 включают соли присоединения кислоты.  
15 Такие соли можно получить с помощью традиционных способов, например, посредством реакции С21 в форме свободной кислоты (далее «свободный С21») с одним или более эквивалентами подходящей кислоты, необязательно в растворителе или в среде, в которой такая соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с применением стандартных методик (например, в вакууме,  
20 посредством сублимационной сушки или фильтрации). Соли также можно получить путем замены противоиона активного ингредиента в форме соли на другой противоион, например, с применением подходящей ионообменной смолы. Предпочтительные соли С21 включают соли HCl, соли щелочноземельных металлов, такие как соли магния и кальция, и соли щелочных металлов, такие как соли калия или, предпочтительно, соли натрия.

25 Количество С21 или его соли в лекарственной форме согласно настоящему изобретению будет зависеть и/или может быть выбрано в зависимости от тяжести состояния или ожидания такой тяжести, а также от пациента, подлежащего лечению, но может быть определено опытным специалистом. Способ введения также может определяться временем и частотой введения, а также тяжестью состояния.

30 Подходящие более низкие суточные дозы С21 для взрослых пациентов (средняя масса, например, 70 кг) могут составлять примерно 10 мг, например, примерно 20 мг, например, примерно 25 мг в сутки. Подходящие верхние пределы диапазонов суточных доз С21 могут составлять до примерно 900 мг, например, примерно 600 мг, в том числе

примерно 400 мг, и примерно 200 мг, например, примерно 100 мг, и в том числе примерно 50 мг.

Все приведенные выше дозы рассчитаны в пересчете на свободный C21. Дозы можно разделить на несколько отдельных доз в сутки. Дозы можно вводить от одного до  
5 шести раз в сутки, например, четыре раза в сутки, предпочтительно три раза в сутки и более предпочтительно два раза в сутки.

В любом случае практикующий медик или другой специалист в данной области техники может в повседневной практике определить фактическую дозу, которая лучше всего подходит для конкретного пациента, в зависимости от тяжести состояния и способа  
10 введения. Приведенные выше дозировки являются типичными для среднего случая; конечно, могут иметь место отдельные случаи, в которых уместны более высокие или более низкие диапазоны доз, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Доза, вводимая пациенту, в контексте настоящего изобретения должна быть  
15 достаточной, чтобы вызвать соответствующий ответ у пациента в течение приемлемого периода времени (как описано выше). Специалистам в данной области техники понятно, что выбор точной дозы и композиции, а также наиболее подходящей схемы доставки также будет зависеть, среди прочего, от фармакологических свойств лекарственного состава, природы, стадии и/или тяжести состояния, подлежащего лечению, физического  
20 состояния и ясности ума реципиента, в том числе возраста, состояния, массы тела, пола и реакции пациента, подлежащего лечению, а также от стадии/тяжести заболевания и генетических различий между пациентами.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению являются полезными при состояниях, при которых экспрессируются AT2-рецепторы и их стимуляция является  
25 желательной или необходимой.

В этом отношении лекарственные формы согласно настоящему изобретению показаны для лечения состояний, характеризующихся вазоконстрикцией, фиброзом, воспалением, усилением роста и/или дифференцировки клеток, повышением сократительной способности сердца, повышением сердечно-сосудистой гипертрофии  
30 и/или увеличением задержки жидкости и электролитов, а также кожными и скелетно-мышечными нарушениями.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению особенно показаны для лечения и/или предотвращения ИЗЛ, таких как саркоидоз или фиброз, более конкретно,

ФЛ и, в частности, ИФЛ, а также состояний, которые могут вызывать ИЗЛ, таких как системный склероз, ревматоидный артрит, миозит или системная красная волчанка, или которые иным образом связаны с ИЗЛ, такие как легочная гипертензия и/или легочная артериальная гипертензия.

5           Лекарственные формы согласно настоящему изобретению также могут проявлять активность в отношении рецепторов тромбоксана. При этом лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут оказывать ингибирующий эффект на активацию и/или агрегацию тромбоцитов (и, таким образом, например, антитромбоцитарное действие) и/или могут терапевтически уменьшать сужение кровеносных сосудов и/или  
10    бронхоспазм.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению также показаны для лечения расстройств, связанных со стрессом, и/или для улучшения механизмов микроциркуляции и/или защиты слизистой оболочки.

15           Таким образом, можно ожидать, что лекарственные формы согласно настоящему изобретению будут полезны при лечении заболеваний, которые можно охарактеризовать, как указано выше, и которые относятся, например, к желудочно-кишечному тракту, сердечно-сосудистой системе, дыхательным путям, почкам, иммунной системе, глазам, женской репродуктивной (овуляционной) системе и центральной нервной системе (ЦНС).

20           Заболевания желудочно-кишечного тракта, которые можно упомянуть, включают эзофагит, синдром Барретта, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, диспепсию (в том числе неязвенную диспепсию), гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), панкреатит, заболевания печени (например, гепатит), заболевание желчного пузыря, полиорганную недостаточность (ПОН) и сепсис. Другие заболевания желудочно-  
25    кишечного тракта, которые можно упомянуть, включают ксеростомию, гастрит, гастропарез, повышенную кислотность, расстройства желчевыводящих путей, целиакию, болезнь Крона, язвенный колит, диарею, запор, колики, дисфагию, рвоту, тошноту, расстройство пищеварения и синдром Шегрена.

30           Заболевания дыхательных путей, которые можно упомянуть, включают воспалительные заболевания, такие как астма, обструктивные заболевания легких (такие как хроническое обструктивное заболевание легких), пневмонит, легочная гипертензия и респираторный дистресс-синдром взрослых.

Заболевания почек, которые можно упомянуть, включают почечную недостаточность, диабетическую нефропатию, нефрит и почечную гипертензию.

Заболевания глаз, которые можно упомянуть, включают диабетическую ретинопатию, преждевременную ретинопатию и микроваскуляризацию сетчатки.

5            Заболевания женской репродуктивной системы, которые можно упомянуть, включают овуляторную дисфункцию и эндометриоз.

10           Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно упомянуть, включают гипертензию, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность (в том числе сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса), артеросклероз, артериальный  
10 тромбоз, венозный тромбоз, эндотелиальную дисфункцию, эндотелиальные поражения, стеноз после баллонной дилатации, ангиогенез, диабетические осложнения, микрососудистую дисфункцию, стенокардию, сердечные аритмии, перемежающуюся хромоту, преэклампсию, инфаркт миокарда, повторный инфаркт, ишемические поражения, эректильную дисфункцию и пролиферацию неоинтимы.

15           Заболевания ЦНС, которые можно упомянуть, включают когнитивные дисфункции, дисфункции приема пищи (голод/сытость) и жажду, инсульт, церебральные кровотечения, церебральную эмболию и церебральный инфаркт, рассеянный склероз (РС), болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

20           Лекарственные формы согласно настоящему изобретению также могут быть полезны для модуляции метаболизма и пролиферации роста, например, при лечении старения, гипертрофических нарушений, гиперплазии простаты, аутоиммунных заболеваний (например, артрита, такого как ревматоидный артрит, или системной красной волчанки), псориаза, ожирения, регенерации нейронов, заживления язв, ингибирования гиперплазии жировой ткани, дифференцировки и пролиферации стволовых клеток,  
25 фиброзных расстройств, рака (например, желудочно-кишечного тракта (в том числе пищевода или желудка), предстательной железы, молочной железы, печени, почек, а также рака лимфатической системы, рака легких, рака яичников, рака поджелудочной железы, гематологических злокачественных новообразований и т.д.), апоптоза, опухолей (в целом) и гипертрофии, диабета, поражения нейронов и отторжения органов.

30           Лекарственные формы согласно настоящему изобретению также полезны при лечении инсульта, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии, кардиотоксичности, связанной с лечением рака, периферической нейропатии и, в частности, системного склероза.

Кроме того, лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть полезны при лечении повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом, которое может включать повреждение и/или дисфункцию соответствующих тканей. Соответствующие ткани включают ткани (например, слизистой оболочки) дыхательных путей и, в частности, ткани легкого. Таким образом, соответствующая ткань включает респираторный эпителий, который увлажняет дыхательные пути и защищает от проникновения патогенов, таких как вирусы.

Респираторные вирусы, которые можно упомянуть в этом отношении, включают вирусы гриппа, такие как вирус гриппа А (например, вирусы H1N1 и H3N2), вирус гриппа В или вирус гриппа С), и, более конкретно, коронавирусы, в том числе коронавирусы тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), такие как коронавирус SARS (SARS-CoV) и, в частности, новый коронавирус 2 SARS (SARS-CoV-2, ранее известный как «2019-nCoV» или «новый коронавирус 2019»), представляющий собой вирус, вызывающий коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19), у которого существует множество генетических вариантов.

Под «лечением повреждения тканей» авторы настоящего изобретения подразумевают, что C21 и его соли могут не только оказывать лечебный эффект на повреждение тканей дыхательных путей, вызванное таким вирусом, но также могут предотвращать и/или смягчать повреждение, которое в противном случае было бы вызвано указанным вирусом в дыхательных путях, что происходит, когда соответствующий вирус проникает, например, в эпителиальные клетки дыхательных путей.

Таким образом, C21 и его соли могут устранять или предотвращать развитие заболеваний, которые вызваны таким индуцированным вирусом повреждением ткани, и/или симптомов такого повреждения или заболевания.

В этом отношении C21 и его соли позволяют лечить и/или подавлять развитие заболеваний, которые вызваны или были вызваны респираторными вирусами (например, таких заболеваний, как грипп, а также острое повреждение легких (ALI), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), в частности, SARS и, более конкретно, COVID-19), и их осложнений. C21 и его соли также позволяют лечить и/или предотвращать повреждение, которое вызвано или было вызвано перечисленными вирусами, что включает лечение и/или предотвращение симптомов указанных респираторных заболеваний, при этом такие симптомы включают кашель, одышку,

респираторный дистресс (который проявляется, например, в необходимости добавочного/дополнительного кислорода (который можно вводить с помощью лицевой маски или через назальную канюлю (высокопоточную или иную)) и/или механической вентиляции/экстракорпоральной мембранной оксигенации), дыхательную недостаточность и/или пневмонию, которая может возникать непосредственно (вирусная пневмония) и/или косвенно (бактериальная пневмония, развивающаяся в результате вторичных бактериальных инфекций, которые часто встречаются при гриппе), а также последующий фиброз, возникающий в результате воспаления легких и других органов (например, сердца и почек). Кроме того, С21 и его соли могут предотвращать или подавлять повышение заболеваемости и/или смертности, вызванных респираторными вирусами, при этом С21 позволяет лечить и/или подавлять развитие любого из хронических симптомов, указанных выше.

Кроме того, лекарственные формы согласно настоящему изобретению также могут быть полезны при лечении или предотвращении любого фиброзного состояния одного или более внутренних органов, характеризующегося чрезмерным накоплением фиброзной соединительной ткани, и/или для лечения или предотвращения фиброгенеза, а также заболеваемости и смертности, которые могут быть с ними связаны. Такой фиброз может быть связан с острым воспалительным состоянием, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), SARS и полиорганное воспаление, повреждение и/или недостаточность, которые могут быть вызваны внутренней или внешней травмой (например, повреждением) или инфекцией.

Таким образом, указанные состояния могут быть результатом сепсиса или септического шока, вызванного вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией. Более того, острое повреждение легких, ARDS и, в частности, SARS могут быть вызваны вирусами, такими как коронавирусы, в том числе SARS-CoV-2, что может привести к повреждению внутренних тканей и/или дисфункции соответствующих внутренних тканей (например, слизистой оболочки) и/или клеток, которые их содержат, таких как респираторный эпителий. Такое повреждение тканей может, в свою очередь, привести к тяжелому фиброзу. Например, известно, что заболевание SARS, вызванное SARS-CoV-2 (коронавирусная болезнь 2019 или COVID-19), во многих случаях приводит к фиброзу.

Однако лекарственные формы согласно настоящему изобретению также особенно полезны для лечения и/или предотвращения ИЗЛ, определенных в настоящем документе, включая саркоидоз или фиброз, более конкретно, легочный фиброз и, в частности, ИФЛ, а

также состояний, которые могут вызывать ИЗЛ, таких как системный склероз, ревматоидный артрит, миозит или системная красная волчанка, или которые иным образом связаны с ИЗЛ, такие как легочная гипертензия и/или легочная артериальная гипертензия.

5            Специалисты в данной области техники поймут, что термин «ИЗЛ» включает любое состояние легких, характеризующееся атипичной реакцией заживления, включая хроническое воспаление, снижение функции легких и/или рубцевание, независимо от причины, такое как саркоидоз и ФЛ, в частности, ИФЛ. Указанный термин может также включать заболевания и/или состояния, которые, как известно, приводят к перечисленным  
10 состояниям легких, таким как системный склероз, и/или являются их причинами. В этом отношении дополнительно предложена лекарственная форма согласно настоящему изобретению для применения при состояниях, которые приводят к ИЗЛ, такому как ФЛ или ИФЛ, включая системный склероз, и/или являются их причиной.

             При лечении ФЛ, в том числе ИФЛ, лекарственные формы согласно настоящему  
15 изобретению могут обладать противофиброзным действием, приводящим к уменьшению фиброза и предотвращению дальнейшего отложения внеклеточного матрикса. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут влиять на рубцевание легких/заживление ран, а также обладать антиапоптотическим действием, предотвращая,  
20 тем самым, апоптоз альвеолярных эндотелиальных клеток, представляющих собой фактор инициации развития ФЛ. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению также могут обладать антипролиферативным действием, снижая, тем самым, ракоподобную пролиферацию фибробластов и миофибробластов при ФЛ. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению также могут улучшать ремоделирование сосудов при ФЛ, уменьшая, тем самым, вторичную легочную гипертензию. Наконец, лекарственные  
25 формы согласно настоящему изобретению могут демонстрировать противовоспалительное и антицитокинное действие.

             Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложен способ  
лечения любого из перечисленных выше состояний, включая поражение респираторными  
30 вирусами и, более конкретно, ИЗЛ, в том числе ФЛ, и, в частности, ИФЛ, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества лекарственной формы согласно настоящему изобретению человеку, страдающему от такого состояния или предрасположенного к нему.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения у субъекта повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом, при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества лекарственной формы согласно настоящему изобретению, при этом, в частности:

- поврежденная ткань представляет собой ткань легких, в том числе респираторный эпителий;

- повреждение включает повреждение и/или дисфункцию ткани слизистой оболочки дыхательных путей, вызванные респираторным вирусом;

- лечение включает лечение и/или подавление развития заболевания, которое вызвано или было вызвано указанным вирусом;

- респираторный вирус представляет собой коронавирус, такой как SARS-CoV-2, и заболевание представляет собой SARS, например, COVID-19; или респираторный вирус представляет собой вирус гриппа, при этом заболевание представляет собой грипп;

- лечение включает лечение симптомов заболевания, которое вызвано или было вызвано соответствующим вирусом;

- симптомы повреждения или заболевания включают один или более из следующих симптомов: кашель, одышку, респираторный дистресс (который может проявляться в необходимости дополнительного кислорода и/или механической вентиляции), дыхательную недостаточность, пневмонию, фиброз в одном или более внутренних органах, в том числе легких, сердце и/или почках; и/или

- лечение включает предотвращение вызываемой респираторным вирусом заболеваемости и/или смертности при одном или более из перечисленных выше состояний.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению показаны как для терапевтического, паллиативного и/или диагностического лечения (например, при диагностическом обследовании при подозрении на патологическое состояние), так и для профилактического лечения (под которым авторы настоящего изобретения подразумевают предотвращение и/или подавление ухудшения и/или усугубления патологического состояния) любого из перечисленных выше состояний.

«Пациенты» включают пациентов из числа птиц и млекопитающих (в частности, людей). Пациенты-люди включают как взрослых пациентов, так и пациентов детского возраста, последние включают пациентов в возрасте до примерно 24 месяцев, пациентов от примерно 2 до примерно 12 лет и пациентов от примерно 12 до примерно 16 лет. Для целей настоящего изобретения пациенты старше примерно 16 лет могут считаться взрослыми. Таким различным группам пациентов могут быть введены разные дозы С21 или его соли.

При лечении определенных состояний, таких как повреждение тканей, вызванное респираторным вирусом, предпочтительно вводить С21 или его фармацевтически приемлемую соль взрослым пациентам, более конкретно, субъектам, которые старше примерно 20 лет, например, старше примерно 30 лет, в том числе старше примерно 40 лет, более предпочтительно старше примерно 50 лет, главным образом старше примерно 60 лет, в частности старше примерно 70 лет, и, более конкретно, старше примерно 80 лет; и/или пациентам (независимо от того, относятся ли такие пациенты к одной из возрастных групп, указанных выше) с одним или более из следующих фоновых заболеваний:

- хроническими (длительными) респираторными заболеваниями, такими как легочный фиброз, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, другие ИЗЛ, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема или бронхит
- хроническим сердечно-сосудистым заболеванием (например, сердца), таким как сердечная недостаточность, мерцательная аритмия или гипертензия
- хроническим заболеванием почек
- хроническим заболеванием печени, таким как гепатит
- хроническими неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, заболевание двигательных нейронов, рассеянный склероз, нарушение обучаемости или церебральный паралич
- диабетом
- проблемами с селезенкой у пациента – например, серповидно-клеточной болезнью или если селезенка была удалена
- ослабленной иммунной системой в результате таких состояний, как ВИЧ и СПИД, или под действием лекарств, таких как стероидные таблетки или химиотерапия
- ожирением (например, при индексе массы тела (ИМТ) 40 или выше)
- беременностью.

В этом отношении согласно нескольким дополнительным аспектам настоящего изобретения предложен способ лечения и/или предотвращения одного или более следующих состояний:

- 5           • острого осложнения, например, после инфекции SARS-CoV-2 (PASC), например, известного как «длительный COVID», «хронический постковидный синдром» (CCS) и/или «долгий COVID»;
- острой почечной недостаточности и/или хронической болезни почек;
- респираторных заболеваний, таких как фиброз легких, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, астма, хроническая обструктивная  
10        болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема и/или бронхит; а также
- сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, гипертензия или тромбоз и/или эмболизация, например, сердца, легких и/или головного мозга,

15        все из перечисленных заболеваний могут быть непосредственно или косвенно вызваны респираторными вирусами (такими как SARS-CoV-2), при этом предложенный способ включает введение С21 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении и/или предотвращении развития указанных заболеваний.

20        Что касается (например) неотложного лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом, дозы С21 или его соли можно вводить от одного до четырех раз (например, от 1 до 3 раз) в сутки в течение до трех (например, двух) месяцев, например, один месяц, в том числе до трех недель, например, до одной недели, например, 4 дня или 3 дня. Такие периоды лечения можно повторять по мере необходимости.

25        В случае развития одного или более из хронических симптомов, указанных выше, таких как фиброз легких и других внутренних органов, лечение с помощью С21 или его соли может, в дополнение к приведенным выше схемам кратковременного введения доз и/или вместо них, быть непрерывными и/или смотря по обстоятельствам/по мере необходимости.

30        Соответствующие активные ингредиенты, которые можно использовать в комбинированной терапии с С21 при лечении пациентов с вирусными инфекциями, включают большое количество различным образом применяемых стандартных способов лечения вирусных инфекций, в том числе терапию на основе антител (например, LY-CoV555/LY-CoV016 (бамланивимаб и этесевимаб), LY-CoV555 (бамланивимаб, Eli Lilly), REGN-COV2 (казиривимаб и имдевимаб), REGN3048-3051, TZLS-501, SNG001

(Synairgen), экулизумаб (Soliris; Alexion Pharmaceuticals), равулизумаб (Ultomiris; Alexion Pharmaceuticals), лензилумаб, леронлимаб, тоцилизумаб (Actemra; Roche), сарилумаб (Кевзара; Regeneron Pharma) и Октагам (Octapharma)), противовирусные препараты (например, осельтамивир, ремдесивир, фавилавир, молнупиравир, симепревир, 5 даклатасвир, софосбувир, рибавирин, умифеновир, лопинавир, ритонавир, лопинавир/ритонавир (Kaletra; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG), тейкопланин, барицитиниб (Olumiant; Eli Lilly), руксолитиниб (Jakavi; Novartis), тофацитиниб (Xeljanz; Pfizer), ингибитор TMPRSS2, камостат или камостат мезилат, Actembra (Roche), TZLS-501, AT-100 (rhSP-D), МК-7110 (CD24Fc; Merck)), OYA1 (OyaGen9), BPI-002 10 (BeyondSpring), NP-120 (ифенпродил; Algernon Pharmaceuticals), галидесивир (Biocryst Pharma), противовоспалительные средства (например, НПВП, такие как ибупрофен, кеторолак, напроксен и т.п., хлорохин, гидроксихлорохин, интерфероны (например, интерферон бета (интерферон бета-1a), тоцилизумаб (Actemra), леналидомид, помалидомид и талидомид), анальгетики (например, парацетамол или опиоиды), средства 15 от кашля (например, декстрометорфан), вакцины (например, INO-4800 от компаний Inovio Pharmaceuticals и Beijing Advaccine Biotechnology, при наличии таковых), реконвалесцентную плазму COVID-19 (CCP) и/или пассивную терапию на основе антител из крови людей, перенесших инфекцию SARS-CoV или SARS-CoV-2.

Соответствующие активные ингредиенты, которые можно использовать в 20 комбинированной терапии с С21 при лечении ИЗЛ, таких как ИФЛ, включают, например, противοфиброзные средства (например, нинтеданиб и, в частности, пирфенидон); витамины (например, витамин В, С и D); муколитики (например, ацетилцистеин и амброксол); кортикостероиды, такие как кортизон и преднизон; средства, подавляющие воспаление, такие как циклофосфамид; другие иммунодепрессанты, такие как азатиоприн 25 и микофенолата мофетил; и антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин.

Соответствующие активные ингредиенты, которые можно использовать в комбинированной терапии с С21 при лечении саркоидоза, включают, например, кортикостероиды, такие как кортизон, преднизон и преднизолон; антиметаболиты; средства подавляющие иммунную систему, такие как метотрексат, азатиоприн, 30 лефлуномид, микофеноловая кислота/микофенолят мофетил, циклофосфамид; аминокинолины; моноклональные антитела против фактора некроза опухолей, такие как инфликсимаб и адалимумаб; иммуномодулирующие имидные препараты, такие как леналидомид, помалидомид и, в частности, талидомид; ингибитор ФНО, этанерцепт; и

обезболивающие средства, такие как ибупрофен и парацетамол; средства от кашля и/или отхаркивающие средства.

Во избежание сомнений, «кортикостероиды», упоминаемые выше, включают как природные кортикостероиды, так и синтетические кортикостероиды.

5 Природные кортикостероиды, которые можно упомянуть, включают кортизол (гидрокортизон), альдостерон, кортикостерон, кортизон, прегненолон, прогестерон, а также природные предшественники и промежуточные продукты биосинтеза кортикостероидов, и другие производные природных кортикостероидов, такие как 11-  
10 дезоксикортизол, 21-дезоксикортизол, 11-дегидрокортикостерон, 11-  
дезоксикортикостерон, 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерон, 18-гидроксикортикостерон, 21-дезоксикортизон, 11 $\beta$ -гидроксиpregненолон, 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-тригидроксиpregненолон, 17 $\alpha$ ,21-дигидроксиpregненолон, 17 $\alpha$ -гидроксиpregненолон, 21-гидроксиpregненолон, 11-кетопрогестерон, 11 $\beta$ -гидроксипрогестерон, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон и 18-гидроксипрогестерон.

15 Синтетические кортикостероиды, которые можно упомянуть, включают кортикостероиды типа гидрокортизона (группа А), такие как ацетат кортизона, ацепонат гидрокортизона, ацетат гидрокортизона, бутепрат гидрокортизона, бутират гидрокортизона, валерат гидрокортизона, тиксокортол и пивалат тиксокортола, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, хлорпреднизон, клопреднол, дифлупреднат,  
20 флудрокортизон, флуоцинолон, флуперолон, флупреднизолон, лотепреднол, предникарбат и триамцинолон; ацетониды и родственные вещества (группа В), такие как амцинонид, будесонид, дезонид, флуоцинолона цетонид, флуоцинонид, галцинонид, триамцинолона ацетонид, циклесонид, дефлазакорт, формокортал, флудроксиортид, флунизолид и флуоцинолона ацетонид, вещества типа (бета)метазона (группа С), такие как  
25 беклометазон, бетаметазон, бетаметазона дипропионат и валерат бетаметазона, дексаметазон, флуоокртолон, галометазон, мометазон и фуروات мометазона, алклометазон и дипропионат алклометазона, клобетазол и пропионат клобетазола, клобетазон и бутират клобетазона, клокортолон, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлуоокртолон, флуклоролон, флуметазон, флуоокртин, флупредниден и ацетат флупреднидена, флутиказон, фуروات  
30 флутиказона и пропионат флутиказона, мепреднизон, параметазон, преднилиден, римексолон и улобетазол; препараты прогестеронового типа, такие как флугестон, фторметолон, медризон и ацетат пребедиолона, и производные прогестерона (прогестины), такие как ацетат хлормадинона, ацетат ципротерона, медрогестон, ацетат

медроксипрогестерона, ацетат мегестрола и ацетат сгестерона; а также другие кортикостероиды, такие как кортивазол и 6-метил-11 $\beta$ ,17 $\beta$ -дигидрокси-17 $\alpha$ -(1-пропинил)андроста-1,4,6-триен-3-он.

Предпочтительные кортикостероиды включают кортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и, в частности, дексаметазон.

Кроме того, соответствующие активные ингредиенты, которые можно использовать в комбинированной терапии с С21 (например, для лечения респираторных вирусных инфекций), включают блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, антикоагулянты, антитромбоцитарные средства, а также статины, противомикробные средства и противоаллергические/противоастматические средства.

Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, которые можно упомянуть, включают фамотидин. Антикоагулянты, которые можно упомянуть, включают гепарин и низкомолекулярные гепарины (например, бемипарин, надропарин, ревипарин, эноксапарин, парнапарин, цертопарин, далтепарин, тинзапарин); пероральные антикоагулянты прямого действия (например, дабигатран, аргатробан, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, дарексабан, отамиксабан, летаксабан, эрибаксабан, гирудин, лепирудин и бивалирудин); антагонисты витамина К кумаринового типа (например, кумарин, аценокумарол, фенпрокумон, атроментин и фениндион) и синтетические пентасахаридные ингибиторы фактора Ха (например, фондапаринукс, идрапаринукс и идрабиотапаринукс). Антитромбоцитарные препараты, которые можно упомянуть, включают необратимые ингибиторы циклооксигеназы (например, аспирин и трифлузал); ингибиторы аденозиндифосфатных рецепторов (например, кангрелор, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор и тиклопидин); ингибиторы фосфодиэстеразы (например, цилостазол); антагонисты активируемого протеазами рецептора-1, (например, ворапаксар); ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (например, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан); ингибиторы обратного захвата аденозина (например, дипиридамол); и ингибиторы тромбксана (например, терутробан, раматробан, сератродаст и пикотамид). Статины, которые можно упомянуть, включают аторвастатин, симвастатин и розувастатин. Противомикробные средства, которые можно упомянуть, включают азитромицин, цефтриаксон, цефуроксим, доксициклин, флуконазол, пиперациллин, тазобактам и тейкопланин. Противоаллергические/противоастматические средства, которые можно упомянуть, включают хлорфенамин, левоцетиризин и монтелукаст.

Дополнительные соответствующие активные ингредиенты, которые можно использовать в комбинированной терапии с С21 (например, для лечения респираторных вирусных инфекций), включают другие агонисты АТ2, известные в данной области, в том числе в комбинации с антагонистами АТ1 рецептора, известными в данной области, и/или в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ). Неограничивающие, но иллюстративные примеры антагонистов АТ1 рецептора, которые можно применять согласно вариантам реализации настоящего изобретения, включают азилсартан, кандесартан, эпросартан, фимасартан, ирбесартан, лозартан, милфасартан, олмесартан, помисартан, пратосартан, рипиасартан, саприсартан, тазосартан, телмисартан, валсартан и/или их комбинации. Неограничивающие, но иллюстративные примеры ингибиторов АПФ, которые можно применять согласно вариантам реализации настоящего изобретения, включают каптоприл, зофеноприл, эналаприл, рамиприл, хинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, имидаприл, трандолаприл, фозиноприл, моэксиприл, цилазаприл, спираприл, темокаприл, алацеприл, церонаприл, делеприл, мовелтиприл и/или их комбинации.

Кроме того, соответствующие пациенты могут (и/или уже могут) получать один или более из видов лечения и/или других терапевтических агентов, упоминаемых выше при описании соответствующего патологического состояния, основанных на введении одного или более таких активных ингредиентов, при этом под лечением авторы настоящего изобретения подразумевают получение предписанной дозы одного или более из указанных активных ингредиентов, упомянутых в данном документе, в дополнение к лечению с помощью С21 или его соли и/или после такого лечения.

Фармацевтически приемлемые соли и дозы других активных ингредиентов, перечисленных выше, включают те, которые известны в данной области техники и описаны для рассматриваемых лекарственных средств в медицинской литературе, например, в *Martindale – The Complete Drug Reference*, 38<sup>th</sup> Edition, Pharmaceutical Press, London (2014) и в цитируемых в нем документах, при этом соответствующие описания во всех указанных документах включены, тем самым, посредством ссылки.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению имеют то преимущество, что их можно изготавливать и хранить при нормальных условиях хранения, в том числе без замораживания и/или воздействия света, при сохранении фармацевтически приемлемой физико-химической стабильности композиции, содержащейся в капсуле, и, в частности, активного ингредиента.

Лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут также обеспечивать улучшенное введение лекарственного средства, позволяют вводить большие количества/дозы активного соединения, а также гарантируют эффективную доставку таких более высоких доз последовательным/равномерным способом. Это, в свою очередь, позволяет повысить эффективность и результативность лечения и уменьшить затраты на здравоохранение.

Описанные в настоящем документе применение/способы могут при прочих равных условиях иметь то преимущество, что при лечении одного или более из состояний, упомянутых выше, и, в частности, ИЗЛ и/или респираторных вирусных инфекций, они могут быть более удобными для врача и/или пациента, более эффективными, менее токсичными, иметь более широкий диапазон активности, быть более сильнодействующими, вызывать меньше побочных эффектов или могут иметь другие полезные фармакологические свойства, чем аналогичные способы (методы лечения), известные в предшествующем уровне техники, при применении в указанных состояниях или иным образом.

Везде, где в настоящем документе используют слово «примерно», например, применительно к числам или количествам, то есть абсолютным количествам, таким как размеры (например, размеры частиц), дозы, массы или концентрации (например, активных) ингредиентов, возраст, температуры или периоды времени; или относительным количествам, в том числе процентам и стандартным отклонениям, следует понимать, что такие переменные параметры являются приблизительными и как таковые могут варьировать на  $\pm 10\%$ , например,  $\pm 5\%$  и предпочтительно  $\pm 2\%$  (например,  $\pm 1\%$ ) от указанных фактических значений. В этом отношении термин «примерно 10%» означает, например,  $\pm 10\%$  относительно числа 10, т.е. от 9% до 11%.

Настоящее изобретение проиллюстрировано, но никоим образом не ограничено, следующими примерами, в которых на фигуре 1 показана нестабильность натриевой соли С21 в присутствии многочисленных стандартных вспомогательных веществ.

## ПРИМЕРЫ

30

Сравнительный Пример 1

Растворимость С21 в воде

Растворимость свободного С21 исследовали в нескольких различных водных наполнителях, как показано ниже в таблице 1.

Наполнители (с поставщиками) были следующими: хлорид натрия (Sigma), этанол (99,5%, Kemetyl), полиэтиленгликоли (BASF), фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ) рН 7,4 (Sigma), буферный раствор рН 2,00 (лимонная кислота, натрий гидроксид, хлористый водород), буферный раствор рН 4,00 (лимонная кислота, гидроксид натрия), буферный раствор рН 6,00 (лимонная кислота, гидроксид натрия), буферный раствор рН 8,00 (борная кислота, гидроксид натрия, хлористый водород) и буферный раствор рН 10,00 (борная кислота, гидроксид натрия, хлористый водород) (все компоненты от компании Merck) и очищенная вода (устройство очистки воды Elga Option 4).

Насыщенные растворы свободного С21 (полученного от компании Syntagon AB, Сёдертелье, Швеция) получали в двух параллельных экспериментах. Перед анализом образцы выдерживали в течение 48 часов при перемешивании с помощью магнитной мешалки. Для некоторых образцов добавленное вещество растворяли и затем добавляли еще для получения насыщенных растворов.

Через 48 часов измеряли рН и затем отбирали 1 мл раствора. Нерастворившееся вещество удаляли путем центрифугирования (1500 об/мин, 30 минут). Супернатант разбавляли в от 10 до 500 раз смесью ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О, 30:70.

Содержание С21 измеряли с помощью ВЭЖХ.

Таблица 1

Наполнитель	Концентрация (мг/мл) <sup>a</sup>	рН
Н <sub>2</sub> О	0,15	7,3
0,9% NaCl	0,12	7,3
0,9% NaCl	1,58 <sup>b</sup>	8,3 <sup>c</sup>
0,9% NaCl	27,40	9,7 <sup>c</sup>
0,9% NaCl/EtOH 95:5 об./об.	0,57 <sup>b</sup>	7,9
Буферный раствор/лимонная кислота рН 2,0	3,95	2,3
Буферный раствор/лимонная кислота рН 4,0	0,08	4,0
Буферный раствор/лимонная кислота рН 6,0	0,06	6,0
Буферный раствор/ФСБ рН 7,4	0,24	7,7
Буферный раствор/борная кислота рН 8,0	0,50	7,9
Буферный раствор/борная кислота рН	19,10, 19,90	8,7

10,0		
Полиэтиленгликоль/Н <sub>2</sub> О (25:75)	0,17	5,5
Полиэтиленгликоль/Н <sub>2</sub> О (50:50)	0,61	6,2
Пропиленгликоль/Н <sub>2</sub> О (10:90)	0,22	7,5
Пропиленгликоль/Н <sub>2</sub> О (25:75)	0,30	6,9
Полиэтиленгликоль/EtOH/Н <sub>2</sub> О (40:10:50)	0,83	6,1
Пропиленгликоль/EtOH/ Н <sub>2</sub> О (40:10:50)	0,79	6,3

<sup>a</sup>Концентрации представляли собой средние значения для двух отдельных образцов.

<sup>b</sup>Концентрации представляли собой средние значения для двух введений (одна проба).

5 <sup>c</sup>pH регулировали путем добавления NaOH

При значениях pH, выше примерно 8,5, наблюдалось заметное увеличение растворимости свободного С21. При pH 9,7 в 0,9% растворе NaCl получали концентрацию не менее 27,4 мг/мл.

10 Кроме того, повышенная растворимость наблюдалась в исследованных системах соразтворителей. Однако изменение было не столь резким, как при изменении pH.

Растворимость натриевой соли С21 измеряли путем проведения аналогичного эксперимента, и она оказалась значительно выше, чем растворимость свободного С21.

В таком эксперименте к наполнителю добавляли натриевую соль С21 (Syntagon  
15 АВ) небольшими порциями за один раз. Примерно от 20 до 30 мг натриевой соли легко растворялись во всех исследуемых наполнителях. К одному и тому же образцу непрерывно добавляли соль с тем, чтобы получить насыщенный раствор. Таким путем можно было растворить большие количества, такие как от 40 до 60 мг/мл. Растворимость, вероятно, даже выше, чем растворимость в исследованных носителях, но это не было  
20 установлено вследствие ограниченного количества доступного лекарственного соединения. Полученные результаты суммированы ниже в таблице 2.

Таблица 2

Наполнитель	Концентрация (мг/мл) <sup>a</sup>	pH
Н <sub>2</sub> О	>65	9,8
0,9% NaCl	>40	9,3
ФСБ pH 7,4	>40	9,4

<sup>a</sup>Концентрации представляли собой средние значения для двух отдельных образцов

## Сравнительный пример 2

### Чувствительность водных растворов С21 к свету

Исследовали стабильность свободного С21 в 0,9% NaCl, pH 9,4.

5 Растворы с концентрацией С21 1 мг/мл исследовали в течение четырех недель при четырех различных условиях хранения. Раствор фильтровали через стерильный шприцевой фильтр размером 0,22 мкм для минимизации роста бактерий во время испытания на стабильность. Образцы анализировали на чистоту с помощью ВЭЖХ.

10 Полученные результаты суммированы ниже в таблице 3, в которой количество С21 указано в процентах относительно исходного количества лекарственного средства. Также были измерены значения pH растворов, которые показаны в таблице 3 в скобках.

Таблица 3

Срок хранения (недели)	Количество свободного С21, % от исходного количества							
	5 °С, в темноте		КТ, в темноте		КТ, при свете		40 °С, в темноте	
Начальный момент времени <sup>a</sup>	100	(9,4)	100	(9,4)	100	(9,4)	100	(9,4)
1 <sup>a</sup>	101	(9,2)	97	(9,2)	96	(9,0)	101	(9,0)
2 <sup>b</sup>	107	(9,2)	109	(8,9)	44	(8,0)	111	(8,6)
3 <sup>b</sup>	108	(9,1)	105	(9,0)	96	(8,5)	106	(8,7)
4 <sup>b</sup>	108	(9,2)	106	(8,9)	13	(7,7)	107	(8,7)

<sup>a</sup>Химик-аналитик А

15 <sup>b</sup>Химик-аналитик В

20 Было обнаружено, что свободный С21 химически стабилен при хранении в темноте при 5 °С, комнатной температуре (КТ) и при 40 °С в течение четырех недель. При хранении раствора при комнатной температуре или выше, по-видимому, происходило небольшое снижение pH, но не при хранении на холоде.

После пиков на хроматограмме ВЭЖХ, соответствующих примесям/продуктам разложения, указана их соответствующая площадь. Общая площадь пиков примеси составляла примерно 2,5% относительно площади пика С21 для образцов, хранившихся при 5 °С, КТ/в темноте и 40 °С.

25 Наблюдалось явное увеличение количества пиков примесей в образцах, хранившихся при КТ/свете, что свидетельствует о химическом разложении вещества под воздействием света (по крайней мере, в присутствии воды). В частности, в таких условиях

хранения появляется пик с относительным временем удерживания 0,84, что соответствует 6,9 минутам.

В образце, хранившемся в течение двух и четырех недель при КТ/свете, наблюдалось осаждение, поэтому перед анализом образцы фильтровали (0,45 мкм, GHP/Acrodisc). Сравнительно низкое содержание 44% и 13%, соответственно, может быть связано с осаждением С21, которое могло происходить при рН ниже 8,0. Однако ясно, что при таких условиях хранения уменьшение содержания также связано с образованием продуктов разложения. С помощью ВЭЖХ выявили несколько пиков других примесей, которые, вероятно, связаны с разложением С21 в указанных условиях хранения.

Возможное объяснение падения рН образца, хранившегося в течение нескольких недель при КТ/свете, состоит в том, что разложение вещества вызывает снижение рН, что, в свою очередь, ограничивает растворимость самого С21.

Кроме того, при тех же условиях хранения исследовали стабильность натриевой соли С21. Полученные результаты суммированы ниже в таблице 4.

15

Таблица 4

Срок хранения (недели)	Количество свободного С21, % от исходного количества							
	5 °С, в темноте		КТ, в темноте		КТ, при свете		40 °С, в темноте	
Начальный момент времени <sup>a</sup>	100	(8,3)	100	(8,3)	100	(8,3)	100	(8,3)
1 <sup>a</sup>	108	(8,5)	115	(8,6)	108	(8,4)	111	(8,6)
2 <sup>b</sup>	113	(8,4)	110	(8,8)	96	(8,0)	111	(8,5)
3 <sup>b</sup>	113	(8,5)	111	(8,8)	72	(8,3)	109	(8,7)
4 <sup>b</sup>	112	(8,5)	112	(8,2)	9	(7,3)	118	(8,1)

<sup>a</sup>Химик-аналитик А

<sup>b</sup>Химик-аналитик В

Во время анализа недельных образцов было отмечено, что нагревательный шкаф для хранения образцов при 40 °С был сломан. В связи с этим указанные образцы затем выдерживали при комнатной температуре в течение трех суток.

Как и в случае свободного С21, натриевая соль была химически стабильной через 4 недели при хранении в темноте при всех исследованных температурах. Для образцов, хранившихся при КТ/свете, наблюдался пик, возникающий при том же относительном времени удерживания, что и пик, наблюдаемый для свободного С21. Также имелось

25

несколько других пиков, которые, как считают, связаны с разложением под действием света.

Таким образом, можно сделать вывод о протекании индуцированного светом разложения как натриевой соли, так и свободного С21.

5 Такое разложение представляло серьезную проблему для разработки С21. Для любого будущего фармацевтического продукта сложно обеспечить полное одновременное устранение воздействия температуры окружающей среды (или более высокой температуры), света и влаги во время производства лекарственного препарата, приготовления, упаковки, транспортировки и хранения лекарственной формы.

10 В результате для дальнейшего доклинического и клинического исследования было решено получать С21 в виде натриевой соли в водном растворе в присутствии карбонатного буфера для перорального приема в концентрациях 0,2 и 10 мг/мл. Было обнаружено, что такие замороженные составы являются химически стабильными в течение 3 месяцев при хранении в холодильнике в бутылках из полиэтилентерефталата  
15 (ПЭТ) и в течение 36 месяцев при хранении в морозильной камере при температуре -15 °С, при этом не наблюдалось никаких связанных с разложением изменений рН, внешнего вида или содержания основного вещества.

### Сравнительный пример 3

#### 20 Попытки приготовления сухих смесей

Два состава капсул с простой смесью, содержащие натриевую соль С21 (полученную от компании Syntagon AB, Сёдертелье, Швеция), приготавливали путем перемешивания в смесителе Turbula в течение 20 минут со скоростью 67 об/мин. Десять капсул заполняли каждой из указанных простых смесей, композиции которых приведены  
25 ниже в таблице 5. Капсулы из каждой партии разделяли на три группы; и хранили в морозильной камере, при комнатной температуре и температуре 40 °С в течение 6 недель.

Таблица 5

Ингредиент	Количество/капсула (номинальная масса в мг)	
	Партия 1	Партия 2
С21 в форме Na-соли	25	25
D-маннит	264	-
Натрия крахмала гликолят	31	-

МКЦ, Pharmacel 102	-	226
Кроскармеллоза натрия	-	16
Твердые желатиновые капсулы	96	96
<b>Номинальная масса/капсула</b>	<b>388</b>	<b>363</b>

(Поставщики: D-маннит (Sigma Aldrich); натрия крахмала гликолят (Glycolys®; Roquette); микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ, Pharmacel® 102, DFE Pharma); кроскармеллоза натрия (Vivasol®; JRS Pharma) и твердая желатиновая капсула (Licaps® Gel T0 Orange, Capsugel)).

5

Через 6 недель анализировали три капсулы из каждой партии и для каждого условия хранения. Результаты анализа на содержание основного вещества, однородность и сопутствующие примеси представлены ниже в таблицах 6 (партия 1) и 7 (партия 2).

10

Таблица 6

Условия хранения	№ капсулы	Найденное содержание исходного С21 относительно заявленного содержания (%)	Примеси (площадь - %)		
			1	2	Сумма (≥ 0,05)
Морозильная камера/6 недель	1	97	0,23	0,02	0,23
	2	98	0,23	0,02	0,23
	3	106	0,25	0,02	0,25
	Среднее значение	100	0,24	0,02	0,24
	RSD, %	4,9			
КТ/6 недель	1	95	0,25	0,04	0,25
	2	106	0,25	0,04	0,25
	3	92	0,24	0,04	0,24
	Среднее значение	98	0,25	0,04	0,25
	RSD, %	7,5			
40 °С/6 недель	1	94	0,34	0,15	0,49
	2	91	0,33	0,16	0,48
	3	101	0,32	0,14	0,47
	Среднее значение	95	0,33	0,15	0,48
	RSD, %	5,4			

Таблица 7

Условия	№ капсулы	Найденное	Примеси (площадь - %)
---------	-----------	-----------	-----------------------

хранения		содержание исходного С21 относительно заявленного содержания (%)	1	2	Сумма (≥ 0,05)
Морозильная камера/6 недель	1	105	0,25	0,03	0,25
	2	112	0,25	0,02	0,25
	3	97	0,25	0,03	0,25
	Среднее значение	105	0,25	0,03	0,25
	RSD, %	7,0			
КТ/6 недель	1	90	0,28	0,02	0,28
	2	95	0,28	0,03	0,28
	3	97	Нет данных*	Нет данных*	Нет данных*
	Среднее значение	94	0,28	0,03	0,28
	RSD, %	3,8			
40 °С/6 недель	1	96	0,53	0,03	0,53
	2	91	0,54	0,03	0,54
	3	90	0,55	0,03	0,55
	Среднее значение	92	0,54	0,03	0,54
	RSD, %	3,6			

\*) Результаты определения примесей, исключены, поскольку специальный шприцевой фильтр, применяемый для этого образца, адсорбировал примесь 1 (ранее известную для С21).

5 Было обнаружено, что для каждой из партий среднее содержание основного вещества при условии хранения в морозильной камере приближалось к 100%. Для обеих партий содержание основного вещества уменьшалось в следующем порядке: морозильная камера, КТ, 40 °С. Кроме того, общая сумма органических примесей увеличивалась в том же порядке для обеих партий.

10 В каждом наборе капсул наблюдалась заметная вариабельность результатов анализа. В партии 1 общая сумма примесей в единицах % площади была на 0,24% выше при хранении при 40°С по сравнению с хранением в морозильной камере. Содержание новой примеси 2 продемонстрировало значительное увеличение, составляющее от 0,02 до 0,15% площади. Содержание известной примеси 1 увеличилось на 0,09% в единицах % площади. Также сформировались два дополнительных пика примесей чуть ниже предела отчётности, составляющего 0,05% площади.

15 В партии 2 общая сумма примесей была на 0,29% в единицах % площади больше при хранении при 40 °С по сравнению с хранением в морозильной камере. Такое повышение связано исключительно с увеличением содержания примеси 1.

Три капсулы из каждой партии, хранившиеся при комнатной температуре, анализировали в отношении растворения. Партия 1 полностью высвобождалась через 15 минут при низкой вариабельности данных. В случае партии 2 две из трех капсул полностью высвобождались через 30 минут, но имела место большая вариабельность результатов.

Разложение С21 в двух предыдущих составах капсул с простой смесью, наблюдаемое во время испытания стабильности, было признано неприемлемо высоким. Химическая стабильность состава капсулы с С21 стала основной целью при дальнейшей исследовательской работе. Кроме того, был сделан вывод, что для достижения однородной порошкообразной смеси может потребоваться дополнительное исследование.

#### Сравнительный пример 4

#### Исследование совместимости

Вспомогательные вещества, применяемые в капсулах в сравнительном примере 3, описанном выше, оценивали вместе с некоторыми дополнительными веществами (см. ниже таблицу 8).

С21 (натриевую соль), применяемую в указанных экспериментах, измельчали и пропускали через сито с размером ячеек 300 мкм. Смеси каждого вспомогательного вещества и С21 приготавливали путем тщательного перемешивания в количествах, указанных в таблице 8. Соотношение С21 и различных наполнителей (D-маннит, МКЦ, моногидрат лактозы и ГПМЦ) регулировали для получения объема, эквивалентного большей части капсулы.

Три капсулы каждого типа заполняли С21. До анализа все препараты хранили в условиях «ускоренного старения» при 60 °С в течение 12 дней.

Таблица 8

Химическое соединение	Номер образца									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
С21 (мг)	26	26	25	25	24	26	25	25	25	25
D-маннит (мг)	464	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Натрия крахмала гликолят (мг)	-	35	-	-	-	-	-	-	-	-
МКЦ, Pharmacel 102 (мг)	-	-	229	-	-	-	-	-	-	-
Кроскармеллоза натрия (мг)	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-
Твердые желатиновые	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-

капсулы					штуки					
МКЦ, Vivapur 102 (мг)	-	-	-	-	-	229	-	-	-	-
Моногидрат лактозы (мг)	-	-	-	-	-	-	249	-	-	-
ГПМЦ, Methocel (мг)	-	-	-	-	-	-	-	259	-	-
Капсула из ГПМЦ	-	-	-	-	-	-	-	-	3 штуки	-

(Поставщики других материалов, отличные от тех, что были исследованы выше: МКЦ (Vivapur® 102, JRS Pharma); моногидрат лактозы (InhaLac® 400, Meggle); гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ, Methocel™ K100 Premium, Colorcon); и капсулы из ГПМЦ (Licaps® размер 0; Capsugel).)

Результаты анализа на сопутствующие примеси через 12 дней при 60 °С представлены ниже в таблице 9 и на фигуре 1.

Таблица 9

10

Разложение

№ образца	Химическое соединение	Суммарное количество примесей (≥0,05 %)	Отдельная примесь (% площади)					
			1	2	3	4	5	
1	D-маннит	0,26	0,26					
2	Натрия крахмала гликолят	0,73	0,53	0,20				
3	МКЦ, Pharmacel 102	11,1	11,0					0,0
4	Кроскармеллоза натрия	0,52	0,52					
5	Твердые желатиновые капсулы, Licaps	0,28	0,28					
6	МКЦ, Vivapur 102	0,56	0,56					
7	Моногидрат лактозы	0,48	0,40				0,08	
8	ГПМЦ, Methocel	1,74	1,74					
9	Капсула из ГПМЦ, Licaps	0,35	0,30			0,05		
10 Контрольный образец	Только C21	0,26	0,26					

Не наблюдалось разложения C21 ни в образцах №№ 1 и 5 при исследовании стабильности методом «ускоренного старения», ни в контрольном образце. В образце № 3 произошло очень сильное разложение C21 с образованием примеси 1, при этом

аналогичное разложение наблюдалось в образце № 8. Все другие смеси демонстрировали разложение С21, при этом в некоторых смесях помимо известной примеси 1 образовались новые продукты разложения.

5 В дополнение к перечисленным выше разрыхлителям (натрия крахмала гликолята и кроскарамеллозы натрия) исследовали кросповидон двух разных типов (Kollidon® CL (коллидон CL) (тип А) и Kollidon® CL-SF (коллидон CL-SF) (тип В) (оба от компании BASF).

10 Приготавливали смеси из 130 мг кросповидона и 200 мг С21 и тщательно перемешивали с применением смесителя Turbula в течение 10 минут. Все указанные препараты анализировали в нулевой момент времени и после хранения в условиях «ускоренного старения» при 60 °С в течение 12 дней.

15 Результаты анализов на сопутствующие примеси для исследования при 60 °С представлены ниже в таблице 10. Ни в одной из смесей не наблюдалось значительного разложения С21. Пики примесей под номерами 6 и 7, наблюдаемые при применении коллидона CL, присутствовали в начале.

Таблица 10

Исследуемый коллидон	Момент времени (дни)	Суммарное количество примесей ( $\geq 0,05$ %)	Отдельная примесь (% площади)		
			1	6	7
CL, тип А	0	0,26	0,26	0,01	0,01
	12	0,28	0,28	0,01	0,01
CL-SF, тип В	0	0,25	0,25	не обнаружено <sup>†</sup>	не обнаружено <sup>†</sup>
	12	0,25	0,25	не обнаружено <sup>†</sup>	не обнаружено <sup>†</sup>

<sup>†</sup>Пик составлял <0,003 % площади

20 Испытание на совместимость показало, что С21 является стабильным при применении вместе с маннитом, обоими типами коллидона, CL и CL-SF, а также с твердыми желатиновыми капсулами Licaps, но существуют различные проблемы со стабильностью при применении со всеми другими исследованными вспомогательными веществами.

## Сравнительный пример 5

### Исследования смешивания

После предыдущих экспериментов с составами капсул с простой смесью (см. сравнительный пример 3, приведенный выше) возможность получения однородных порошкообразных смесей натриевой соли С21 представляло собой серьезную проблему.

Для дальнейших исследований с целью определения подходящих параметров смешивания и получения химически стабильной и однородной порошкообразной смеси, которую можно было бы поместить в капсулы, был выбран маннит других сортов, отличных от сорта, упоминаемого в сравнительных примерах 3 и 4, описанных выше.

Натриевую соль С21 использовали вместе с 7 различными типами маннита от двух разных производителей.

С21 и маннит помещали в стеклянные колбы и перемешивали вместе с применением смесителя Turbula. После перемешивания в течение 30 минут из каждой колбы отбирали образцы для исследования на гомогенность и анализировали сопутствующие примеси.

Кроме того, при анализе стабильности аликвоту из каждой порошкообразной смеси выдерживали при 60 °С в течение 12 дней. Номинальное содержание С21 составляло 7,4% масс./масс. (в пересчете на свободный С21) для всех смесей маннита, кроме одной, для которой также исследовали дополнительную концентрацию 14,8% масс./масс.

Результаты представлены ниже в таблице 11.

Таблица 11

<b>Маннит</b>	<b>Образец препарата</b>	<b>Найденное содержание С21 относительно заявленного содержания (%)</b>
Mannogem EZ, высушенный распылением	1	98,9
	2	101,8
	3	99,2
	<b>Среднее значение RSD, %</b>	<b>99,9</b> <b>1,6</b>
Mannogem EZ, высушенный распылением (с С21 14,8% масс./масс.)	1	95,3
	2	104,1
	3	89,3
	<b>Среднее значение</b>	<b>96,2</b>

	<i>RSD, %</i>	7,7
Mannogem, гранулированный	1	66,5
	2	71,7
	3	67,6
	<i>Среднее значение</i>	<b>68,6</b>
	<i>RSD, %</i>	<b>4,0</b>
Mannogem 2080, гранулированный	1	78,5
	2	108,3
	3	93,6
	<i>Среднее значение</i>	<b>93,5</b>
	<i>RSD, %</i>	<b>16</b>
Pearlitol 100 SD	1	99,7
	2	88,7
	3	153,2
	<i>Среднее значение</i>	114
	<i>RSD, %</i>	<b>30</b>
Pearlitol 200 SD	1	101,3
	2	132,6
	3	126,0
	<i>Среднее значение</i>	120
	<i>RSD, %</i>	<b>14</b>
Pearlitol 300 DC	1	59,6
	2	73,9
	3	75,9
	<i>Среднее значение</i>	70
	<i>RSD, %</i>	<b>13</b>
Pearlitol 500 DC	1	70,2
	2	66,5
	3	64,0
	<i>Среднее значение</i>	67
	<i>RSD, %</i>	<b>4,6</b>

(Поставщики: все типы Mannogem® (SPI Pharma) и все типы Pearlitol® (Roquette).)

Приемлемая однородность наблюдалась только для обеих концентраций высушенного распылением маннита Mannogem EZ (средний диаметр частиц от 150 до 200 мкм).

Однако наблюдалась вариабельность экспериментальных точек, которая, будучи приемлемой для концентрации 7,4%, была намного выше для концентрации 14,8%. Все другие типы маннита демонстрировали недостаточную однородность и высокую или очень высокую вариабельность. В этом отношении было отмечено, что в колбах, в которых смешивали гранулированный Mannogem, Pearlitol 300 DC и Pearlitol 500 DC, часть материала прочно прилипла к стеклянным стенкам. Исходя из низкого количества

найденного С21 можно предположить, что в таком липком материале присутствовало большее количество активного фармацевтического ингредиента (АФИ).

Результаты исследования стабильности методом «ускоренного старения» при температуре 60 °С в течение 12 дней представлены ниже в таблице 12.

5

Таблица 12

Химическое вещество и тип	Образовавшиеся примеси $\geq 0,05\%$ (% площади)				
	1	2	3	8	9
Только С21, контрольное значение	0,26	-	-	-	-
Маннит Mannogem EZ, высушенный распылением, эталон (без С21)	-	-	-	-	-
Маннит Mannogem EZ, высушенный распылением	0,26	-	-	0,01	0,01
Маннит Mannogem EZ, высушенный распылением, 14,8% С21	0,26	0,01	0,02	0,01	0,01
Маннит Mannogem, гранулированный	0,27	0,01	0,02	0,01	0,01
Маннит Mannogem 2080, гранулированный	0,27	-	-	0,01	0,01
Маннит Pearlitol 100 SD	0,29	0,01	0,02	0,04	0,04
Маннит Pearlitol 200 SD	0,26	-**	-**	0,01	0,02
Маннит Pearlitol 300 DC	0,28	-	0,02	0,03	0,04
Маннит Pearlitol 500 DC	0,29	0,02	0,06	0,03	0,04
Кросповидон коллидон CL	0,28	0,01*	0,01*	-	-
Кросповидон коллидон CL-SF	0,25	-	-	-	-

\*) Определяли на таком уровне уже при T = 0

\*\*) Оба значения были на уровне 0,01% площади при T = 0

10 С21 оказался достаточно стабильным при применении всех типов маннита, хотя в случае всех исследованных типов образовались две новые примеси (под номерами 8 и 9, как показано выше). В ходе 8-дневного исследования стабильности методом «ускоренного старения» при 60 °С было показано, что указанные 2 примеси не являлись продуктами разложения маннита. В любом случае, уровни таких примесей были низкими.

15 Две другие примеси были обнаружены ранее в экспериментах по смешиванию с коллидоном (см. сравнительный пример 4, описанный выше). Предполагали, что

указанные примеси представляют собой неоднородно распределенные продукты разложения С21.

Казалось, что примеси появлялись и исчезали, и такое поведение нелегко объяснить. Содержание известной примеси 1 незначительно увеличилось.

5

#### Сравнительный пример 6

#### Расширенные исследования процесса смешивания

С21 и высушенный распылением маннит Mannogem EZ помещали в стеклянные колбы и перемешивали в смесителе Turbula. Номинальное содержание С21 составляло 10 7,78% масс./масс. (в пересчете на свободный С21).

После перемешивания в течение 15, 30, 45, 60 и 90 минут из колбы отбирали образцы для анализа на однородность. После того, как через 90 минут был взят последний образец, оставшуюся часть партии пропускали через сито с размером ячеек 300 мкм, помещали в стеклянную колбу и затем еще раз перемешивали в течение 30 минут в 15 смесителе Turbula перед отбором образцов. Результаты представлены ниже в таблице 13.

Таблица 13

<b>Время перемешивания (мин)</b>	<b>Образец препарата</b>	<b>Найденное содержание С21 относительно заявленного содержания (%)</b>
15	1	103,3
	2	89,7
	3	95,3
	4	91,9
	5	100,8
	<i>Среднее значение</i>	<b>96,2</b>
	<i>RSD, %</i>	<b>6,0</b>
30	1	99,5
	2	102,4
	3	99,5
	4	97,4
	5	109,7
	<i>Среднее значение</i>	<b>101,7</b>
	<i>RSD, %</i>	<b>4,7</b>
45	1	102,9
	2	105,6
	3	102,9
	4	105,3
	5	96,3
	<i>Среднее значение</i>	<b>102,6</b>
	<i>RSD, %</i>	<b>3,7</b>

60	1	103,1
	2	108,8
	3	94,2
	4	110,9
	5	100,0
	<b>Среднее значение RSD, %</b>	<b>103,4 6,5</b>
90	1	96,6
	2	104,8
	3	103,1
	4	103,1
	5	100,4
	<b>Среднее значение RSD, %</b>	<b>101,6 3,1</b>
90 + просеивание и перемешивание	1	87,7
	2	89,2
	3	89,1
	4	88,7
	5	88,7
	<b>Среднее значение RSD, %</b>	<b>88,7 0,67</b>

Среднее значение найденного содержания С21 приближалось к 100% при применении времени перемешивания 30 минут или более по сравнению с временем перемешивания 15 минут. Однако наблюдалась большая степень вариабельности (относительное стандартное отклонение (RSD) от 3 до 7%) содержания основного вещества при каждом времени перемешивания до 90 минут. Кроме того, как ни парадоксально, однородность не улучшалась в зависимости от времени перемешивания. Таким образом, воспроизвести хорошую однородность, обнаруженную при применении высушенного распылением Mannogem EZ во время скрининга различных типов маннита (см. сравнительный пример 5 выше), было невозможно.

Окончательное просеивание и перемешивание позволило получить гомогенную смесь, относительное стандартное отклонение 0,7%, но найденное содержание С21 значительно уменьшилось от 102 до 89%. Такое снижение, скорее всего, связано с распределением по размерам частиц С21, содержащего большое количество агрегатов размером от 100 до 400 мкм.

Сравнительный пример 7

Смешивание после микронизации

Далее было принято решение попытаться микронизировать С21 перед продолжением экспериментов по смешиванию с применением маннита.

Аликвоту С21 отправили в компанию Jetpharma (Балерна, Швейцария) для микронизации путем измельчения в струйной мельнице для разрушения агрегатов с размером частиц от 100 до 400 мкм с целью получения гомогенной смеси с маннитом.

Было обнаружено, что химическая чистота С21 существенно не изменилась в процессе микронизации, при этом распределение кристаллов по размерам частиц в материале стало более узким.

Анализ измельченного в струйной мельнице С21 способом световой микроскопии показал, что кристаллы имеют стержнеобразную форму с длиной от нескольких мкм до 50 мкм. Кристаллы притягивались друг к другу, образуя рыхлые скопления.

Микронизированный С21 и высушенный распылением маннит Mannogem EZ, смешивали способом, аналогичным способу, описанному выше в сравнительном примере 6. Опять же, хотя среднее значение найденного содержания С21 приближалось к 100 % при применении времени перемешивания 45 минут или более, наблюдалась большая вариабельность (относительное стандартное отклонение от 4 до 10%) найденного содержания С21 при каждом времени перемешивания.

Кроме того, опять же, окончательное просеивание и перемешивание позволило получить гомогенную смесь, относительное стандартное отклонение 0,7%, но найденное содержание С21 значительно уменьшилось от 103 до 88%. Такое снижение имеет ту же величину, что и потери, наблюдаемые для немикронизированного С21 в приведенном выше сравнительном примере 6.

#### Сравнительный пример 8

Смешивание с применением вещества, способствующего скольжению

Во время экспериментов по смешиванию было замечено, что часть порошкообразной смеси прочно прилипла к стенкам стеклянной колбы.

Таким образом, независимо от того, насколько однородным был размер частиц до смешивания, полученные результаты четко указывали на склонность С21 к образованию агрегатов.

Была предпринята попытка решить эту проблему путем добавления коллоидного диоксида кремния. Использовали как немикронизированный, так и микронизированный

C21 (см. сравнительный пример 7, описанный выше), которые смешивали с маннитом (высушенный распылением Mannogem EZ) и коллоидным диоксидом кремния Aerosil 200.

5 C21 предварительно смешивали с коллоидным диоксидом кремния (Aerosil® 200 Pharma, Evonik Industries) в стеклянной колбе в течение 10 минут с применением смесителя Turbula перед добавлением маннита при непрерывном перемешивании. Использовали ту же процедуру смешивания и отбора проб, что и процедура, описанная выше.

10 Во время перемешивания появлялись комки, количество которых уменьшалось с увеличением времени перемешивания. Сам маннит с самого начала содержал легко распадающиеся комки. После перемешивания в течение 30 минут выделяли и анализировали один единственный комок массой 36 мг (составляющий примерно 1/10 от количества в капсуле).

15 Содержание C21 в таком комке составляло только 24% от номинального содержания, что указывало на необходимость просеивания маннита перед смешиванием с C21.

20 При анализе на однородность среднее значение найденного содержания C21 изначально было очень высоким (205%), но опустилось до примерно 100% при времени перемешивания 30 минут и более. Вариабельность неуклонно уменьшалась с увеличением времени перемешивания, но в лучшем случае составляла 6% (т.е. была далека от приемлемой).

25 Окончательное просеивание и перемешивание позволило получить достаточно гомогенную смесь (относительное стандартное отклонение 1,6%), но найденное содержание C21 значительно уменьшилось от 103 до 75%. Такое снижение было даже больше, чем наблюдалось в сравнительных примерах 5 и 6, описанных выше (т.е. без коллоидного диоксида кремния), что было очень неожиданно.

30 Аналогичные результаты наблюдались для микронизированного C21. Опять же, C21 проявлял склонность к образованию комков. Однородность увеличивалась после 30 минут перемешивания, а затем уменьшалась при более длительном времени перемешивания. Найденное содержание основного вещества оказалось неожиданно низким (90%). Хотя вариабельность неуклонно уменьшалась с увеличением времени перемешивания, в лучшем случае она составляла 11% (т.е. была далека от приемлемой).

Окончательное просеивание и перемешивание позволило получить достаточно гомогенную смесь (относительное стандартное отклонение 1,2%), но найденное

содержание С21 значительно уменьшилось от 90 до 81%. Тенденция к снижению содержания основного вещества до значений ниже 100% через 60 минут указывала на серьезные проблемы со смешиванием.

5 Было обнаружено, что можно получить только нечто, напоминающее однородную смесь, после интенсивного перемешивания с последующим окончательным просеиванием и перемешиванием.

### Сравнительный пример 9

#### Замена сосудов

10 Попытка выяснить, имела ли какое-либо влияние природа смесительного сосуда на результат. С21 и маннит (высушенный распылением Mannogem EZ) пропускали через сито с размером ячеек 300 мкм для удаления комков. Указанные ингредиенты помещали в полиэтиленовую (ПЭВП) банку и перемешивали, как указано выше.

15 Опять же, в процессе перемешивания было замечено, что образовалось некоторое количество комков и что стенка и крышка были покрыты слоем порошка.

Среднее значение найденного содержания С21 первоначально составляло 103% и снова уменьшалось до момента времени, составляющего 60 минут. Вариабельность была большой, но уменьшалась с увеличением времени перемешивания.

20 Окончательное просеивание и перемешивание позволило получить гомогенную смесь (относительное стандартное отклонение 0,9%), но и в этот раз найденное содержание С21 значительно снизилось (примерно на 16%), что означало, что пластиковая банка проявляет большую склонность к адсорбции С21, чем стекло. Действительно, стенки банки, в том числе крышка, оказались покрыты слоем порошка.

25 Таким образом, в итоге, было обнаружено, что натриевая соль С21 приводит к неожиданной химической нестабильности при смешивании в сухом состоянии со многими обычными вспомогательными веществами. Она также содержит частицы игольчатой формы, является липкой и, тем самым, проявляет склонность к образованию комков, поэтому ее невозможно легко смешать с обычными вспомогательными веществами с получением порошкообразной смеси с приемлемой однородностью состава.

30 Кроме того, при применении оборудования для автоматизированного взвешивания с использованием бесконечного винта активный фармацевтический ингредиент прилипал к винту и не попадал во флаконы.

## Пример 10

### Лекарственная форма согласно настоящему изобретению I

Приготавливали смесь вспомогательных веществ с композицией, содержащей маннит (Pearlitol® 25С (средний диаметр частиц 25 мкм; Roquette; 247,75 г) и коллоидный диоксид кремния (Aerosil Evonik; 0,25 г).

Примерно половину взвешенного количества маннита помещали в V-образную емкость объемом 3 литра в V-образном смесителе (Dott. Woparase, Лимбиате, Италия) с последующим введением всего коллоидного диоксида кремния. Затем в V-образную емкость добавляли оставшийся маннит и осуществляли перемешивание в течение 10 минут со скоростью 30 об/мин.

Далее перед перемешиванием в течение дополнительных 20 минут со скоростью 30 об/мин смесь вспомогательных веществ просеивали через сито с размером ячеек 800 мкм.

После этого взвешивали мерный цилиндр объемом 500 мл и выливали в указанный цилиндр 100 мл смеси соответствующих вспомогательных веществ. 50 г натриевой соли С21 (синтезированной в компании Ardena (ранее называвшейся компанией Syntagon AB), Сёдертелье, Швеция) взвешивали и переносили в мерный цилиндр. Регистрировали объем насыпной массы ( $V_{\text{bulk}}$ ).

Затем добавляли дополнительное количество смеси вспомогательных веществ до 370 мл (на цилиндр). Полученную смесь осторожно встряхивали 10 раз, добавляли дополнительное количество смеси вспомогательных веществ до 350 мл для компенсации уменьшения объема, после чего осторожно встряхивали 5 раз (конечный объем составлял 340 мл). Взвешивали общую массу заполненного цилиндра и определяли объемную плотность смеси ( $dbulk$ ), составляющую 0,4 г/мл.

Затем содержимое мерного цилиндра переносили в V-образную емкость объемом 3 литра V-образного смесителя, перемешивали в течение 10 минут со скоростью 30 об/мин с последующим просеиванием через сито с размером ячеек 500 мкм и окончательно перемешивали в течение 40 минут со скоростью 30 об/мин.

Было замечено, что смесь прилипала к металлическим стенкам V-образной емкости и что образовывались комки. Поэтому было решено провести еще одну стадию просеивания через сито с размером ячеек 800 мкм, а затем перемешивать в течение дополнительных 30 минут со скоростью 30 об/мин.

После получения смеси определяли ее однородность путем взвешивания примерно 270 мг образца смеси (что соответствует массе заполнения 1 капсулы) в мерной колбе на

100 мл, добавления 40 мл воды MilliQ и обработки ультразвуком в течение 20 минут, добавления 40 мл метанола и обработки ультразвуком в течение дополнительных 20 минут. После уравнивания до комнатной температуры 1,0 мл раствора образца добавляли в мерную колбу объемом 10 мл. После этого осуществляли разбавление метанолом и перемешивали.

Образец фильтровали через 0,45 мкм шприцевой фильтр с мембраной из политетрафторэтилена и отбрасывали первые 3 мл фильтрата. Количество натриевой соли C21 определяли с помощью сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (UHPLC). Полученный раствор должен был содержать 0,1 мг/мл Na-соли C21 (для 100% номинальной концентрации образца).

Результаты оценки однородности смесей приведены ниже в таблице 14.

Таблица 14

<b>Образец</b>	<b>Найденное содержание (% от заявленного содержания)</b>
1	98,0
2	95,4
3	99,9
4	96,7
5	96,2
6	97,6
<b>Среднее</b>	97,3
<b>RSD</b>	1,6

Наблюдались хорошие результаты в отношении однородности смесей (т. е. средние значения содержания основного вещества от 95,0 до 105,0% от заявленного содержания и относительное стандартное отклонение ниже 2,0 %).

460 капсул (т.е. 3 × 120 и 1 × 100; Vcaps® Plus, размер 0, белые непрозрачные; Capsugel) заполняли согласно существующей практике с помощью ручного устройства для инкапсуляции Feton®. Отбраковку по массе проводили с применением 5% предела допуска по чистой массе содержимого капсулы.

Однородность состава определяли с применением того же метода UHPLC, как описано выше (за исключением того, что капсулы взвешивали, открывали и переносили содержимое и оболочку в мерную колбу на 100 мл).

Было исследовано 30 капсул. Оценку проводили для n=10 (первые 10 измеренных капсул) и n=30 капсул. Результаты определения однородности состава приведены ниже в таблице 15.

5 Таблица 15

Параллельный анализ	Найденное содержание (% от заявленного содержания)	Параллельный анализ	Найденное содержание (% от заявленного содержания)	Параллельный анализ	Найденное содержание (% от заявленного содержания)
1	98,5	11	95,3	21	102,5
2	98,5	12	95,0	22	93,4
3	95,8	13	100,7	23	94,4
4	96,5	14	100,5	24	96,0
5	93,6	15	94,9	25	94,3
6	99,7	16	98,3	26	98,8
7	97,0	17	97,1	27	101,3
8	94,4	18	93,2	28	96,4
9	95,0	19	100,0	29	92,7
10	101,0	20	99,1	30	97,6
n = 10	<b>Среднее</b>	97,1	Нет данных		
	<b>Стандартное отклонение</b>	2,3	Нет данных		
	<b>RSD</b>	2,4	Нет данных		
	<b>k</b>	2,4	Нет данных		
	<b>AV</b>	7,0	Нет данных		
n = 30	<b>Среднее</b>	97,0			
	<b>Стандартное отклонение</b>	2,7			
	<b>RSD</b>	2,8			
	<b>k</b>	2,0			
	<b>AV</b>	6,9			

Приемлемые результаты по оценке однородности состава были получены как для n=10, так и для n=30.

10 Пример 11

Лекарственная форма согласно настоящему изобретению II

Смесь вспомогательных веществ приготавливали по существу так же, как описано выше в примере 10, за исключением того, что конечные пропорции маннит:диоксид кремния в готовой смеси составляли 99,17:0,83.

После ее приготовления 37,725 г смеси вспомогательных веществ взвешивали и помещали в V-образную емкость объемом 3 литра V-образного смесителя. Затем в V-образную емкость добавляли 50 г натриевой соли С21. Далее в V-образную емкость вводили дополнительные 37,725 г смеси вспомогательных веществ с последующим 5 перемешиванием в течение 10 минут со скоростью 30 об/мин.

Затем полученную смесь дважды просеивали через сито с размером ячеек 800 мкм с последующим перемешиванием в течение 40 минут со скоростью 30 об/мин. Затем такую смесь просеивали через сито с размером ячеек 800 мкм с последующим дополнительным перемешиванием в течение 15 минут со скоростью 30 об/мин.

10 Далее определяли однородность смеси по существу в соответствии с процедурой, описанной выше в примере 10. После повторного разбавления базовых растворов, представляющих собой исходные образцы, образцов препаратов и повторного анализа для исключения лабораторной ошибки (разбавления) точные результаты оценки однородности смесей приведены ниже в таблице 16.

15

Таблица 16

<b>Образец</b>	<b>Найденное содержание (% от заявленного содержания)</b>
1	98,0
2	100,4
3	100,3
4	99,8
5	100,1
6	100,7
<b>Среднее</b>	99,9
<b>RSD</b>	1,0

Наблюдались хорошие результаты в отношении однородности смесей.

20 Заполняли капсулы и определяли однородность состава с применением того же метода UHPLC, который описан выше в примере 10. Результаты определения однородности состава приведены ниже в таблице 17.

Таблица 17

<b>Параллельный анализ</b>	<b>Найденное содержание (% от заявленного)</b>	<b>Параллельный анализ</b>	<b>Найденное содержание (% от заявленного)</b>	<b>Параллельный анализ</b>	<b>Найденное содержание (% от заявленного)</b>

	содержания)		содержания)		содержания)
1	98,0	11	99,4	21	98,1
2	98,3	12	99,0	22	97,9
3	102,5	13	99,5	23	95,1
4	99,5	14	99,7	24	95,9
5	101,4	15	99,5	25	97,8
6	96,9	16	99,0	26	98,4
7	98,4	17	96,0	27	100,8
8	100,3	18	97,4	28	96,9
9	103,2	19	96,4	29	95,5
10	98,4	20	96,0	30	99,0
n = 10	<b>Среднее</b>	99,1	Нет данных		
	<b>Стандартное отклонение</b>	2,1	Нет данных		
	<b>RSD</b>	2,1	Нет данных		
	<b>k</b>	2,4	Нет данных		
	<b>AV</b>	5,0	Нет данных		
n = 30	<b>Среднее</b>	98,5			
	<b>Стандартное отклонение</b>	2,0			
	<b>RSD</b>	2,0			
	<b>k</b>	2,0			
	<b>AV</b>	3,9			

Приемлемые результаты по оценке однородности состава были получены как для n=10, так и для n=30.

## 5 Пример 12

### Композиция согласно настоящему изобретению I

Смесь вспомогательных веществ получали путем взвешивания 2,6 г коллоидного диоксида кремния в лодочке для взвешивания. Затем взвешивали 197,4 г маннита (Pearlitol® 50С, маннит от того же поставщика с несколько большим средним диаметром частиц (50 мкм)) и приблизительно половину указанного количества выливали в V-образную емкость объемом 3 литра V-образного смесителя. Затем в V-образную емкость добавляли взвешенное количество вещества, способствующего скольжению с последующим добавлением оставшегося маннита. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут со скоростью 30 об/мин.

15 Затем указанную смесь просеивали через сито с размером ячеек 800 мкм, после чего возвращали в смеситель для перемешивания в течение 20 минут со скоростью 30 об/мин.

В предварительно взвешенный мерный цилиндр объемом 500 мл помещали приблизительно 75 мл смеси вспомогательных веществ. Взвешивали 26,4 г натриевой соли С21 и добавляли в мерный цилиндр, затем добавляли дополнительное количество перемешанного вспомогательного вещества до 370 мл, после чего осторожно встряхивали 10 раз. К 350 мл добавляли дополнительное количество смеси вспомогательных веществ для компенсации уменьшения объема, после чего осторожно встряхивали 5 раз (подтвержденный конечный объем составлял 340 мл).

Определяли общую массу цилиндра с его содержимым и рассчитывали чистую массу содержимого перед переносом в V-образную емкость объемом 3 литра, смешиванием в течение 10 минут со скоростью 30 об/мин, просеиванием полученной смеси через сито с размером ячеек 400 мкм и смешиванием в течение дополнительных 20 минут со скоростью 30 об/мин.

На основании описанного выше определения объема ниже в таблице 18 приведена новая композиция для 50 мг С21/капсула.

15

Таблица 18

Ингредиент	Композиция	
	мг/капсула	% масс./масс.
Натриевая соль С21	52,8	20,44
Маннит (Pearlitol 50С)	203,38	78,73
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	2,14	0,83

Пример 13

Композиция согласно настоящему изобретению II

20 Для приготовления 120 активных капсул из 0,642 г коллоидного диоксида кремния, 61,014 г маннита (Pearlitol 50С) и 15,84 г натриевой соли С21 использовали по существу тот же способ смешивания, как описано выше в примере 12.

25 После приготовления смеси вспомогательных веществ половину такой смеси повторно помещали в V-образную емкость объемом 3 литра с последующим добавлением С21, а затем оставшейся смеси вспомогательных веществ, после чего осуществляли перемешивание в течение 10 минут со скоростью 30 об/мин, просеивание через сито с размером ячеек 800 мкм и, наконец, дополнительное перемешивание в течение 20 минут со скоростью 30 об/мин.

30 Однородность смеси определяли, как описано выше в примере 10, полученные результаты приведены ниже в таблице 19.

Таблица 19

Образец	Найденное содержание (% от заявленного содержания)
1	99,7
2	98,4
3	97,5
4	101,4
5	98,9
6	98,9
<b>Среднее</b>	99,1
<b>RSD</b>	1,4

5 Результаты оценки однородности смесей были приемлемыми. 120 капсул  
заполняли согласно существующей практике с помощью ручного устройства для инкапсуляции Feton®. Отбраковку по массе проводили с применением 5% предела допуска по чистой массе содержимого капсулы, полученные результаты оказались приемлемыми.

10 Пример 14

Лекарственная форма согласно настоящему изобретению III (увеличенный объем производства)

15 10000 капсул приготавливали с применением по существу такого же способа смешивания, как описано выше в примере 13, используя 21,4 г коллоидного диоксида кремния, 2033,8 г маннита (Pearlitol 50C) и 528 г натриевой соли C21 (Ardena, Рига, Латвия). Применяли большой V-образный смеситель (Multiblender, Pharmatech, UK) с V-образной емкостью объемом 25 л.

Однородность смесей определяли, как описано выше в примере 10, полученные результаты приведены ниже в таблице 20.

20

Таблица 20

Образец	Найденное содержание (% от заявленного содержания)
1	100,3
2	102,1
3	104,1
4	100,9
5	98,7

6	99,3
<b>Среднее</b>	100,9
<b>RSD</b>	1,9

Результаты оценки однородности смесей были приемлемыми.

После этого 26,1 г стеарата магния (Ligamed MF-2-V, Peter Greven, Германия) просеивали через сито с размером ячеек 800 мкм и добавляли к указанной смеси с последующим окончательным перемешиванием в течение 15 минут со скоростью 15 об/мин.

Конечная композиция описана ниже в таблице 21.

Таблица 21

Ингредиент	Композиция	
	мг/капсула	% масс./масс.
Натриевая соль С21	52,8	20,24
Маннит (Pearlitol 50С)	203,38	77,93
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	2,14	0,82
Стеарат магния (Ligamed MF-2-V)	2,61	1,00

10

Приблизительно 6700 капсул инкапсулировали с применением MG Compact (MG2, Болонья, Италия) с дозаторами размером 0, в которых использовали следующие настройки: камера - 11 мм; прессование - 0 мм; слой порошка: 30,0 мм.

Отбраковку по массе проводили с применением 5% предела допуска по чистой массе содержимого капсулы и установили, что она составляла 18,6%. После инкапсулирования капсулы вручную упаковывали в банки из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) объемом 100 мл с крышками с защитой от вскрытия детьми, содержащие осушитель (56 капсул/банка). Для применения в клинических испытаниях всего было изготовлено и промаркировано 97 банок.

20

#### Пример 15

Исследование стабильности лекарственной формы согласно настоящему изобретению

Капсулы, полученные, как описано выше в примере 14, тестировали при исследовании для оценки стабильности в типичной клинической упаковке при условиях хранения согласно ICH (Международный совет по гармонизации), включающих: (i) 25 °С

25

и относительную влажность 60% (условия длительного хранения) и (ii) 40 °С и относительную влажность 75% (условия «ускоренного старения»).

Данные стабильности представлены ниже в таблице 22.

5 Таблица 22

Условия	Время (месяцы)	Найденное содержание исходного С21 относительно заявленного содержания (%)	Примесь (% , масс./масс.)				Растворение  Q через 30 минут среднее значение (мин-макс)
			1	2	3	Сумма	
	Начальный момент времени	100,8	0,16	0,16	<0,10	0,32	95 (91-98)
25 °С и относительная влажность 60%	1	100,0	0,21	0,16	0,10	0,46	99 (95-102)
	3	100,1	0,16	0,17	<0,10	0,33	95 (94-96)
	6	99,1	0,22	0,16	<0,10	0,38	104 (102-107)
	12	99,7	0,17	0,14	<0,10	0,31	100 (97-103)
40 °С и относительная влажность 75%	1	99,6	0,21	0,16	<0,10	0,37	97 (93-104)
	3	99,3	0,21	0,18	<0,10	0,38	95 (91-99)
	6	100,4	0,25	0,15	<0,10	0,40	101 (96-105)

Не наблюдалось существенных изменений результатов оценки стабильности, при этом все полученные результаты соответствовали установленным критериям приемлемости после 12 месяцев хранения при 25 °С и относительной влажности 60% и 10 после 6 месяцев хранения при 40 °С и относительной влажности 75%.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая лекарственная форма, подходящая для перорального введения  
5 в желудочно-кишечный тракт, содержащая фармацевтическую композицию в виде смеси  
частиц, содержащей твердые частицы N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-  
илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой  
соли, смешанные со смесью частиц носителя со средним диаметром по массе и/или по  
10 объему и/или структурной плотностью/плотностью частиц, которая/которые аналогичны  
среднему диаметру по массе и/или объему и/или структурной плотности/плотности  
твердых частиц С21 или его фармацевтически приемлемой соли, и вещества,  
способствующего скольжению, при этом указанная композиция содержится в капсуле,  
подходящей для такого перорального введения.

15 2. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная капсула  
представляет собой двустворчатую капсулу с твердой оболочкой.

3. Лекарственная форма по п. 2, отличающаяся тем, что указанная капсула  
20 выполнена из гидроксипропилметилцеллюлозы.

4. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой  
частицы N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-  
сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли имеют средний диаметр по  
массе и/или по объему, составляющий не более примерно 50 мкм.

25 5. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой  
частицы носителя имеют средний диаметр по массе и/или по объему, составляющий менее  
примерно 100 мкм.

30 6. Лекарственная форма по п. 5, в которой указанный средний диаметр составляет  
от примерно 20 мкм до примерно 60 мкм.

7. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой материал частиц носителя содержит маннит.

8. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой  
5 вещество, способствующее скольжению, содержит коллоидный диоксид кремния.

9. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой более мелкие частицы вещества, способствующего скольжению, покрывают частицы носителя.

10. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, которая  
10 дополнительно содержит смазывающее вещество.

11. Лекарственная форма по п. 10, в которой указанное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

15 12. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, которая по существу не содержит воды.

20 13. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой фармацевтически приемлемая соль N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида представляет собой натриевую соль.

14. Способ получения лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов, включающий:

- 25 (a) смешивание частиц носителя и вещества, способствующего скольжению;  
(b) смешивание смеси, полученной на стадии (a), с частицами N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли; и  
(c) загрузку смеси, полученной на стадии (b), в капсулу, подходящую для  
30 перорального введения.

15. Способ по п. 14, в котором перед стадией (c) смазывающее вещество, определенное в п. 10 или п. 11, смешивают со смесью, полученной на стадии (b).

16. Способ по п. 14 или п. 15, в котором смесь, полученную на стадии (а) и/или стадии (b) (до и/или после добавления смазывающего вещества, при необходимости), пропускают по меньшей мере один раз через сито для разрушения любых агломератов, которые образуются в процессе смешивания.
17. Способ по п. 16, в котором по меньшей мере одна из стадий просеивания включает пропускание через сито, размер которого составляет примерно 800 мкм.
18. Лекарственная форма, получаемая способом по любому из п.п. 14-17.
19. Лекарственная форма по любому из п.п. 1-13 или 18 для применения при лечении интерстициального заболевания легких.
20. Применение лекарственной формы по любому из п.п. 1-13 или 18 для производства лекарственного средства для лечения интерстициального заболевания легких.
21. Способ лечения интерстициального заболевания легких, включающий введение лекарственной формы по любому из п.п. 1-13 или 18 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.
22. Лекарственная форма для применения по п. 19, применение по п. 20 или способ лечения по п. 21, отличающиеся тем, что указанное интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический фиброз легких.
23. Лекарственная форма для применения по п. 19, применение по п. 20 или способ лечения по п. 21, отличающиеся тем, что интерстициальное заболевание легких представляет собой саркоидоз.
24. Лекарственная форма по любому из п.п. 1-13 или 18 для применения при лечении повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом.

25. Применение лекарственной формы по любому из п.п. 1-13 или 18 для производства лекарственного средства для лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом.

5 26. Способ лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом, включающий введение лекарственной формы по любому из п.п. 1-13 или 18 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

10 27. Лекарственная форма для применения по п. 24, применение по п. 25 или способ лечения по п. 26, отличающиеся тем, что указанное повреждение включает повреждение и/или дисфункцию ткани слизистой оболочки дыхательных путей, вызванные респираторным вирусом.

15 28. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по п. 27, отличающиеся тем, что респираторный вирус представляет собой коронавирус или вирус гриппа.

20 29. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по п. 28, отличающиеся тем, что респираторный вирус представляет собой коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2.

25 30. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по любому из п.п. 24-29 (соответственно), отличающиеся тем, что лечение включает лечение симптомов заболевания, которое вызвано или было вызвано указанным вирусом.

30 31. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по п. 30, отличающиеся тем, что симптомы повреждения или заболевания включают один или более из следующих симптомов: кашель, одышка, респираторный дистресс, дыхательная недостаточность, пневмония, фиброз в одном или более внутренних органах, выбранных из легких, сердца и/или почек.

32. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по любому из п.п. 19-31 (соответственно), отличающиеся тем, что лечение включает предотвращение заболеваемости и/или смертности при соответствующем состоянии.

5 33. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по любому из п.п. 19-32 (соответственно), отличающиеся тем, что указанную композицию вводят пероральным путем.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая лекарственная форма, подходящая для перорального введения в желудочно-кишечный тракт, содержащая фармацевтическую композицию в виде смеси частиц, содержащей:

(a) твердые частицы N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли, смешанные со

(b) смесью:

(i) частиц носителя, имеющих средний диаметр по массе и/или средний диаметр по объему и/или структурную плотность/плотность частиц, которая/которые составляют не более примерно  $\pm 50\%$  относительно соответствующего среднего диаметра по массе, среднего диаметра по объему и/или структурной плотности/плотности твердых частиц N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли, и

(ii) вещества, способствующего скольжению,

при этом указанная композиция содержится в капсуле, подходящей для такого перорального введения.

2. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная капсула представляет собой двустворчатую капсулу с твердой оболочкой.

3. Лекарственная форма по п. 2, отличающаяся тем, что указанная капсула выполнена из гидроксипропилметилцеллюлозы.

4. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой частицы N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли имеют средний диаметр по массе и/или по объему, составляющий не более примерно 50 мкм.

5. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой частицы носителя имеют средний диаметр по массе и/или по объему, составляющий менее примерно 100 мкм.

6. Лекарственная форма по п. 5, в которой указанный средний диаметр составляет от примерно 20 мкм до примерно 60 мкм.

7. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой материал частиц носителя содержит маннит.

8. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой вещество, способствующее скольжению, содержит коллоидный диоксид кремния.

9. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой более мелкие частицы вещества, способствующего скольжению, покрывают частицы носителя.

10. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, которая дополнительно содержит смазывающее вещество.

11. Лекарственная форма по п. 10, в которой указанное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

12. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, которая по существу не содержит воды.

13. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой фармацевтически приемлемая соль N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида представляет собой натриевую соль.

14. Способ получения лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов, включающий:

- (a) смешивание частиц носителя и вещества, способствующего скольжению;
- (b) смешивание смеси, полученной на стадии (a), с частицами N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли; и

(с) загрузку смеси, полученной на стадии (b), в капсулу, подходящую для перорального введения.

15. Способ по п. 14, в котором перед стадией (с) смазывающее вещество, определенное в п. 10 или п. 11, смешивают со смесью, полученной на стадии (b).

16. Способ по п. 14 или п. 15, в котором смесь, полученную на стадии (a) и/или стадии (b) при необходимости до и/или после добавления смазывающего вещества, пропускают по меньшей мере один раз через сито для разрушения любых агломератов, которые образуются в процессе смешивания.

17. Способ по п. 16, в котором по меньшей мере одна из стадий просеивания включает пропускание через сито, размер которого составляет примерно 800 мкм.

18. Лекарственная форма, получаемая способом по любому из п.п. 14-17.

19. Лекарственная форма по любому из п.п. 1-13 или 18 для лечения интерстициального заболевания легких.

20. Применение лекарственной формы по любому из п.п. 1-13 или 18 для производства лекарственного средства для лечения интерстициального заболевания легких.

21. Способ лечения интерстициального заболевания легких, включающий введение лекарственной формы по любому из п.п. 1-13 или 18 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

22. Лекарственная форма по п. 19, применение как заявлено по п. 20 или способ лечения как заявлено по п. 21, отличающиеся тем, что указанное интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический фиброз легких.

23. Лекарственная форма по п. 19, применение как заявлено по п. 20 или способ лечения как заявлено по п. 21, отличающиеся тем, что интерстициальное заболевание легких представляет собой саркоидоз.

24. Лекарственная форма по любому из п.п. 1-13 или 18 для лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом.

25. Применение лекарственной формы по любому из п.п. 1-13 или 18 для производства лекарственного средства для лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом.

26. Способ лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом, включающий введение лекарственной формы по любому из п.п. 1-13 или 18 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

27. Лекарственная форма по п. 24, применение как заявлено по п. 25 или способ лечения как заявлено по п. 26, отличающиеся тем, что указанное повреждение включает повреждение и/или дисфункцию ткани слизистой оболочки дыхательных путей, вызванные респираторным вирусом.

28. Лекарственная форма по п. 24, применение как заявлено по п. 25 или способ лечения как заявлено по п. 26, отличающиеся тем, что респираторный вирус представляет собой коронавирус или вирус гриппа.

29. Лекарственная форма по п. 24, применение как заявлено по п. 25 или способ лечения как заявлено по п. 26, отличающиеся тем, что респираторный вирус представляет собой коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2.

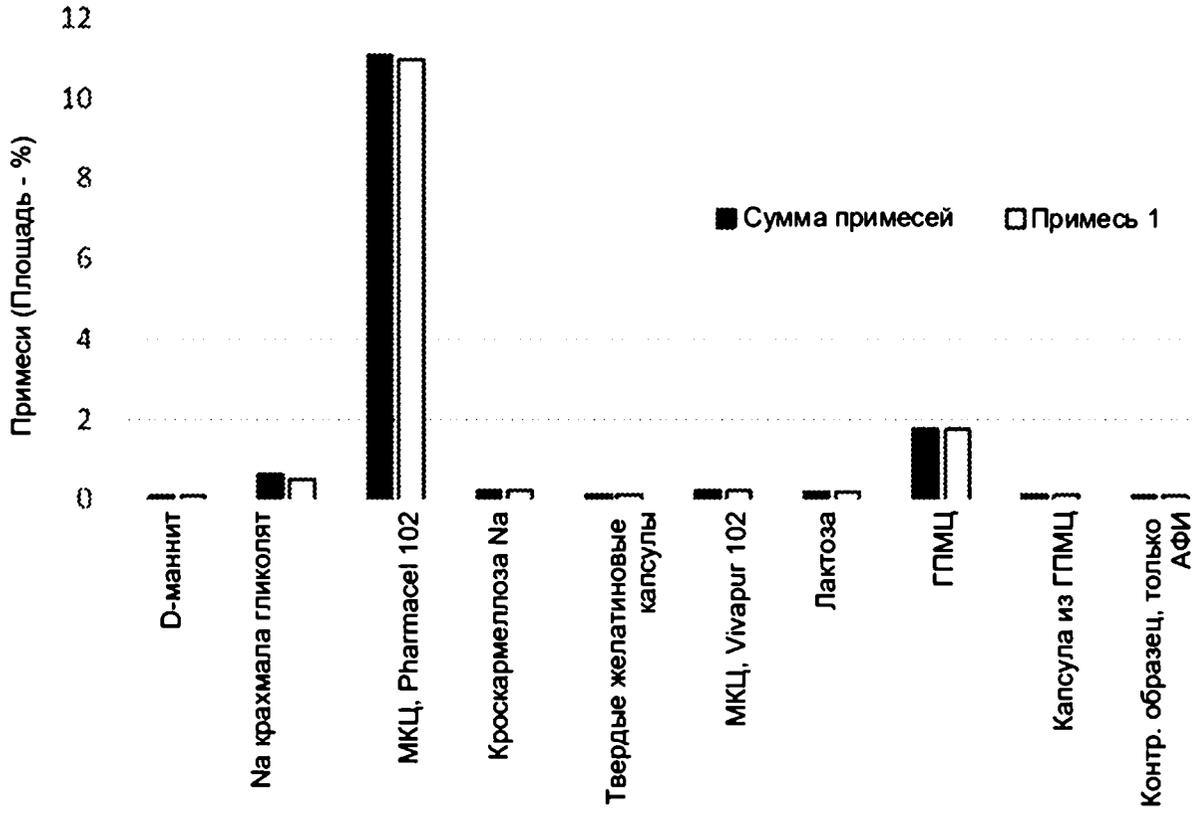
30. Способ лечения повреждения тканей по п. 26 с использованием лекарственной формы как заявлено по п.24, применение как заявлено по п. 25, отличающиеся тем, что включает лечение симптомов заболевания, которое вызвано или было вызвано указанным вирусом.

31. Способ лечения повреждений тканей по п. 30 с использованием лекарственной формы как заявлено по п.24, применение как заявлено по п 25, отличающиеся тем, что симптомы повреждения или заболевания включают один или более из следующих симптомов: кашель, одышка, респираторный дистресс, дыхательная недостаточность,

пневмония, фиброз в одном или более внутренних органах, выбранных из легких, сердца и/или почек.

32. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по любому из п.п. 19-31 соответственно, отличающиеся тем, что лечение включает предотвращение заболеваемости и/или смертности при соответствующем состоянии.

33. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по любому из п.п. 19-32 соответственно, отличающиеся тем, что указанную композицию вводят пероральным путем.



Фигура 1