

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292882** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.12.09**

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

(22) Дата подачи заявки  
**2021.04.23**

---

(54) **НОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ  
ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

---

(31) **2006074.5**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.04.24**

**Камбер Ола, Йоханссон Кристина  
(SE)**

(33) **GB**

(86) **PCT/GB2021/050993**

(74) Представитель:

(87) **WO 2021/214487 2021.10.28**

**Суюндуков М.Ж. (KZ)**

(71) Заявитель:

**ВИКОР ФАРМА АБ (SE)**

---

(57) Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (С21) или его фармацевтически приемлемую соль, в которой С21 или его соль защищены с помощью покрытия, содержащего энтеросолюбильное вещество. Предпочтительные лекарственные формы включают капсулы, в которых С21 или его соль представлены в виде сухой порошкообразной смеси или суспензии частиц С21 в растворителе, в котором он(она) нерастворимы. Такие лекарственные формы находят применение при лечении заболеваний легких, таких как идиопатический легочный фиброз, саркоидоз и повреждение тканей, вызванное респираторными вирусами.

**202292882**

**A1**

**A1**

**202292882**

# НОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ 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), антимагнетолиты 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 5 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 10 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 15 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 20 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 легких 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 25 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 30 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.

10 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. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011); **183**, 431-440).

15 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).

20 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.

30 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.

35

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

5 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.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является ключевым регулятором гомеостаза артериального давления. Ренин, представляющий собой протеазу, расщепляет свой  
10 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  
15 компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

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

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.

25 Также было показано, что AT2 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 AT2 рецептора являются потенциально полезными при лечении и/или профилактике нарушений пищеварительного тракта, таких как диспепсия и синдром раздраженного кишечника, а также полиорганной  
30 недостаточности (см. международную патентную заявку WO 99/43339).

Ожидаемые фармакологические эффекты агонизма AT2 рецептора в целом описаны в de Gasparo M *et al.*, см. выше. Не упоминается, что агонизм AT2 рецептора можно использовать для лечения ИФЛ.

В международной патентной заявке WO 2002/096883 описано получение  
35 имидазолил-, триазолил- и тетразолилтиофенсульфонамидов и их производных в качестве

агонистов AT2 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 AT2 рецептора. В настоящее время С21 проходит стадию клинических испытаний в отношении лечения нарушений, при которых лечение с помощью агониста AT2 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. Как следствие, ранее С21 получали в виде водного раствора, который замораживали при хранении, а затем оттаивали непосредственно перед пероральным введением.

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 активный ингредиент был стабильным при хранении при температуре окружающей среды.

Кроме того, в I фазе клинических испытаний, проведенных на здоровых субъектах с целью оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики С21, наблюдалось выраженное влияние приема пищи.

Это было неожиданно, учитывая, что неопубликованное доклиническое исследование с применением искусственного кишечного сока как натощак, так и после еды, по-видимому, является достаточным для подтверждения доступности активного ингредиента в кишечнике с точки зрения хорошей абсорбции в клинических дозах.

## 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, содержащую С21 или его фармацевтически приемлемую соль, при этом в такой композиции С21 или его соль защищены за счет присутствия покрытия, содержащего энтеросолюбильное вещество. 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 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.

В контексте настоящего изобретения «энтеросолюбильное» вещество используют для покрытия, обволакивания и/или инкапсулирования композиции, содержащей С21 или его фармацевтически приемлемую соль, для по существу предотвращения высвобождения активного ингредиента из такой композиции внутри желудка и/или приведения активного ингредиента в контакт с желудочным соком и/или пока такой компонент не достигнет тонкой кишки. Под «по существу предотвращением» авторы настоящего изобретения подразумевают, что не более примерно 20%, например, примерно 15%, например, примерно 10% или, более конкретно, не более примерно 5% активного ингредиента высвобождается в кислой среде желудка.

Типичные материалы для энтеросолюбильного покрытия включают следующие вещества: ацетат целлюлозы, ацетат-сукцинат целлюлозы, фталат ацетата целлюлозы, тетрагидрофталат ацетата целлюлозы, фталат поливинилацетата, фталат гидроксиэтилэтилцеллюлозы, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры полиметакриловой кислоты/акриловой кислоты, сополимеры стирола и малеиновой кислоты, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, акриловые смолы, тримеллитат ацетата целлюлозы, тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы, шеллак, фталат гидроксиэтилэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозу и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы. Предпочтительные энтеросолюбильные вещества включают фталат поливинилацетата и, в частности, сополимеры метакриловой кислоты.

Энтеросолюбильные вещества можно использовать для покрытия различных лекарственных форм. Существует множество принципов приготовления/дозирования лекарственной формы, которые можно использовать для получения лекарственных форм согласно настоящему изобретению, при этом указанные принципы описаны ниже в неограничивающем смысле.

В этом отношении С21 и его соли могут быть представлены в любой форме, которую можно покрывать, обволакивать и/или инкапсулировать с помощью энтеросолюбильного вещества с получением конечной дозы, подходящей для перорального введения в желудочно-кишечный тракт, и, соответственно, С21 и его соли можно получить в форме порошка, простой смеси, гранул, пеллет, шариков, растворов

и/или суспензий. Конечные лекарственные формы включают пилюли, таблетки, капсулы, пленки, растворы или суспензии (например, сиропы), порошки, лепешки и т.п.

Если С21 или его соль получены в форме, состоящей из множества частиц, в виде порошка, гранул, пеллет и/или шариков, указанные частицы должны быть покрыты 5 энтеросолюбильным веществом либо по отдельности, либо все вместе. Такое нанесение покрытия можно осуществить различными способами.

При этом С21 и его соли могут быть представлены в форме простой смеси с системой-носителем, представляющей собой любой фармацевтически приемлемый инертный материал, способный увеличивать массу композиции, или компонент 10 композиции, обеспечивающий получение подходящей лекарственной формы.

Таким образом, подходящие носители включают фармацевтически приемлемые неорганические соли, например, хлорид натрия, фосфат кальция, гидрат дикальцийфосфата, дегидрат дикальцийфосфата, трикальцийфосфат, карбонат кальция и сульфат бария; полимеры, например, (необязательно силикатизированную) 15 микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозу и сшитый поливинилпирролидон; крахмалы; сахара и сахарные спирты, например, лактозу, маннит, ксилит, изомальт, декстрозу; или смеси любых из перечисленных выше веществ.

Материалы-носители предпочтительно используют в количестве от примерно 5% до примерно 90% по массе в расчете на общую массу композиции, содержащей С21 или 20 его соль, на которые нанесено покрытие. Предпочтительный диапазон составляет от примерно 10% до примерно 80% по массе.

Предпочтительные материалы-носители включают лактозу, ксилит, изомальт, микрокристаллическую целлюлозу и, более предпочтительно, маннит. Частицы носителя могут включать физические смеси любых из перечисленных выше материалов и/или 25 могут включать композиты одного или более из указанных материалов.

Далее перед нанесением энтеросолюбильного вещества смеси С21/соли со смесями материалов-носителей можно поместить непосредственно в капсулы. Альтернативно, такие смеси можно гранулировать с получением пеллет, гранул или шариков, при этом вторичные частицы можно по отдельности покрывать энтеросолюбильным веществом или 30 перед нанесением энтеросолюбильного вещества их можно загрузить в подходящую капсулу. Альтернативно, перед покрытием энтеросолюбильным веществом порошки, пеллеты, гранулы или шарики можно спрессовать с получением таблеток.

Гранулирование можно проводить посредством хорошо известных способов, включая сухое гранулирование, влажное гранулирование, гранулирование из расплава,

термопластичное гранулирование, гранулирование распылением или экструзию/сферонизацию.

Наряду с материалом-носителем порошки, грануляты, пилюли или шарики, содержащие С21 или его соль, могут также содержать и другие обычно применяемые фармацевтические добавки и/или вспомогательные вещества, которые используют в данной области техники (см., например, Rowe *et al*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 8<sup>th</sup> ed. (2017) и цитируемые в нем документы).

Специалистам в данной области техники известны и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как связующие вещества, разрыхлители, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества и т.п.

Связующие вещества можно определить как материалы, способные действовать в качестве усилителей образования связей, которые могут способствовать прессованию порошкообразной массы в прочные прессовки. Подходящие связующие вещества включают поливинилпирролидон, желатин, альгинат натрия, производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлоза, целлюлозная камедь, (необязательно силикатизированная) микрокристаллическая целлюлоза и т.п. При наличии, связующее вещество предпочтительно используют в количестве от примерно 2% до примерно 50% по массе в расчете на общую массу композиции, содержащей С21 или его соль. Предпочтительный диапазон составляет от примерно 5% до примерно 30% по массе.

Разрыхлители или разрыхляющие агенты можно определить как материалы, способные в измеримой степени ускорять распадаемость/диспергирование компонента композиции, содержащей С21 или его соль, такой как гранула или таблетка. Такой процесс можно обеспечить, например, путем применения материала, способного набухать и/или расширяться при приведении в контакт с водными средами (в частности, биологическими жидкостями, в том числе жидкостями, содержащимися в желудочно-кишечном тракте), что, таким образом, вызывает при намокании распад по меньшей мере части лекарственной формы согласно настоящему изобретению. Подходящие разрыхлители включают сшитый поливинилпирролидон, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу, например, Ac-Di-Sol, FMC Corp., США), карбоксиметилкрахмал, природный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, натрия крахмала гликолят (Primojel®, DMV International BV, Нидерланды), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и т.п. Разрыхлитель (который может включать один или более материалов, перечисленных выше) предпочтительно

используют в количестве от примерно 1% (например, примерно 5%) до примерно 40% по массе в расчете на общую массу композиции, содержащей С21 или его соль. Предпочтительный диапазон составляет от примерно 5% (например, примерно 10%) до примерно 30% по массе. Предпочтительные применяемые разрыхлители включают

5 сшитый поливинилпирролидон, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия, натрия крахмала гликолят и, в частности, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

Вещества, способствующие скольжению, представляют собой фармацевтически приемлемые материалы, которые способствуют текучести порошка за счет уменьшения

10 трения и/или сцепления между частицами (но не обязательно обладают 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

15 скольжению, представляло собой гидрофильное вещество, способствующее скольжению, такое как одна или более из различных форм диоксида кремния, в том числе высокодисперсный/пирогенный диоксид кремния или, более конкретно, силикагели, силикатные аэрогели и/или коллоидный диоксид кремния.

Смазывающие вещества обычно используют, когда конечная лекарственная форма,

20 которая предназначена для проглатывания, имеет форму таблетки, и предотвращают прилипание гранул или порошков к матрице/поверхностям пуансона и способствуют беспрепятственному извлечению из матрицы после компактирования. Подходящие смазывающие вещества включают стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, безводный коллоидный диоксид кремния, тальк или предпочтительно стеарат магния).

25 При применении смазывающего вещества, его следует использовать в очень малых количествах (например, примерно до 3% и предпочтительно до 2% по массе в расчете на общую массу композиции, содержащей С21 или его соль).

Другие вспомогательные вещества, которые можно использовать в пероральных лекарственных формах, включают поверхностно-активные вещества, увлажняющие

30 средства, вкусоароматические добавки (например, порошок со вкусом лимона, ментола или мяты перечной), подсластители (например, неогесперидин, сукралоза или ацесульфам калия), красители, антиоксиданты (которые могут иметь природное или другое происхождение (например, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), витамин С, витамин Е, β-каротин, мочева кислота, униквион, супероксиддисмутаза (SOD),

35 глутатионпероксидаза или пероксидаза-каталаза)), консерванты и буферные агенты.

Эти и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, приведенные в настоящем документе, могут быть коммерчески доступными или же описаны в литературе, например, в том числе, в случае всех из перечисленных типов вспомогательных веществ, описаны, например, в Rowe *et al.*, см. выше и Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006) и документах, упомянутых в указанных публикациях, при этом соответствующие описания во всех приведенных 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.

После формования гранулы, пеллеты или шарики можно подвергнуть дополнительной обработке. Например, сухие грануляты можно раздробить, измельчить или размолоть с применением подходящего метода измельчения с получением материала в виде частиц меньшего размера, который также можно просеивать для отделения фракции требуемого размера. Влажные грануляты можно просеивать для разрушения агломератов гранул и удаления мелкодисперсного материала. В любом случае неиспользованный материал слишком мелкого (мелкодисперсный) и крупного размера можно перерабатывать для избежания отходов.

Однако порошкообразную смесь, гранулят, таблетку или капсулу изготавливают перед покрытием энтеросолюбильным веществом, при этом получение композиции, подлежащей покрытию, гарантирует, что С21 или его фармацевтически приемлемая соль равномерно распределяются по всему материалу-носителю (и/или другим применяемым вспомогательным веществам/вспомогательному веществу).

Для простых смесей данный процесс включает перемешивание в течение определенного периода времени, обеспечивающего равномерное распределение активного ингредиента, например, как описано ниже. Вероятно, такой процесс можно варьировать в зависимости от применяемого оборудования.

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 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.

коэффициентом вариации и/или относительным стандартным отклонением), составляющим менее примерно 8%, например, менее примерно 6%, например, менее примерно 5%, в частности, менее примерно 2%.

Предпочтительное оборудование для смешивания включает стандартное  
5 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.

Таблетки можно получить способом прессования/компактирования. Прямое  
10 прессование/компактирование можно осуществлять с применением таких способов, как способы, описанные, например, в *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1*, 3<sup>rd</sup> Edition, Augsburger et al (eds.), CRC Press (2008) и цитируемых в нем документах. Подходящее оборудование для компактирования включает стандартные таблеточные машины, такие как Kilian SP300 или Korsch EK0.

15 Предпочтительно, чтобы композиция, содержащая С21 или его соль, находилась внутри капсулы, подходящей для такого перорального введения.

Соответствующие фармацевтически приемлемые капсулы включают капсулы с мягкой оболочкой или твердой оболочкой, которые можно изготовить из желатина, полимеров целлюлозы, например, гидроксипропилметилцеллюлозы (НПМС или  
20 гипромеллозы), ацетат-сукцинат гипромеллозы (НПМСАС), полимеров крахмала, пуллулана или других подходящих материалов, например, с применением стандартных способов заполнения капсул.

Когда лекарственная форма согласно настоящему изобретению включает твердый состав, содержащий смесь С21 или его соли вместе с материалами-носителями (например,  
25 в форме порошка, гранул и т.п.), согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения капсулы предпочтительно представляют собой двустворчатые капсулы с твердой оболочкой, например, капсулы, выполненные из желатина или, более предпочтительно, из НПМС, поставляемые в виде закрытых половинок, которые можно разделить и заполнить веществом в виде частиц с последующей повторной сборкой. Такие  
30 капсулы могут быть любого размера (например, от 00 до 5), но предпочтительными размерами капсул являются размер 2, размер 1 или, более предпочтительно, размер 0.

В этом и других предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения С21 или его соль представлены в форме частиц, которые могут быть аморфными или кристаллическими или представлять собой их смесь. Предпочтительные частицы имеют  
35 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 также 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, имеющими средний диаметр по массе и/или по объему в приведенных выше пределах, авторы настоящего изобретения подразумевают средние диаметры частиц при получении и перед смешиванием с соответствующими 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.

5           C21 или его соль также можно получить в форме частиц с относительно узким распределением частиц 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  $\sigma_g$ , 10 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 15 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 20 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.

25           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 30 размеров частиц с помощью циклонного разделения, посредством воздушного классификатора, осаждения, фракционирования силовым полем и/или отмучивания (elutriation).

Хотя можно выбрать и/или получить C21 или его соль с приведенными выше средними диаметрами по массе или по объему, размерами частиц, PSD и/или GSD путем 35 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 соответствующими вспомогательными веществами.

5 В этом отношении и как упоминалось выше, авторы настоящего изобретения обнаружили, что С21 и его соли представляют собой материалы, с которыми чрезвычайно трудно работать. Частью данной проблемы является неописанная в предшествующем уровне техники крайняя чувствительность С21 и его солей к совместному присутствию света и воды.

10 Кроме того, 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  
15 агломератов. Это означает, что сухое смешивание с определенными 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.

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

Однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что путем смешивания С21  
25 или его фармацевтически приемлемой соли с предварительно смешанной смесью частиц носителя, имеющих средний диаметр по массе и/или по объему и/или структурную плотность (частиц), которая/которые аналогичны среднему диаметру по массе и/или объему и/или структурной плотности твердых частиц С21 или его фармацевтически приемлемой соли, и веществом, способствующим скольжению, можно избежать  
30 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 время и после изготовления, при нормальных условиях хранения и во время применения.

Таким образом, согласно данному первому предпочтительному аспекту настоящего изобретения вспомогательные вещества, которые смешивают с частицами С21 или его фармацевтически приемлемой соли, содержат смесь по меньшей мере одного типа 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, соответственно, твердых частиц С21 или его фармацевтически приемлемой соли, и вещества, способствующего скольжению. Затем такие композиции загружают в капсулу, подходящую для перорального введения и покрытую энтеросолюбильным веществом.

10 Термины «гомогенный» и «равномерно распределенный» в контексте данного аспекта настоящего изобретения имеют значения, определенные выше.

Согласно данному предпочтительному аспекту настоящего изобретения подходящие материалы частиц носителя могут содержать фармацевтически приемлемые вещества, растворимые в воде, в том числе углеводы, такие как сахарные спирты, такие как сорбит, ксилит и, в частности, маннит. Опять же, частицы носителя могут содержать физические смеси любых из указанных материалов и/или могут содержать композиты одного или более из указанных материалов.

Частицы носителя имеют аналогичное 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 форм согласно настоящему изобретению.

Под «аналогичным 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, 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 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.

Таким образом, для приготовления композиций, предназначенных для загрузки в капсулы для получения лекарственных форм согласно такому аспекту настоящего изобретения, перед смешиванием с активным ингредиентом частицы носителя необходимого размера предварительно смешивают с подходящим веществом, способствующим скольжению, предпочтительно с запатентованным диоксидом кремния, произведенным под зарегистрированной товарной маркой «Syloid®» (см. <https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c>), коллоидным диоксидом кремния и/или высокодисперсным/пирогенным диоксидом 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 C21 или его фармацевтически приемлемой солью, что дополнительно снижает вероятность расслоения смеси.

Согласно данному аспекту настоящего изобретения лекарственные формы могут также включать другие вспомогательные вещества, хорошо известные специалистам в данной области техники, для пероральной доставки активных ингредиентов, такие как вещества, перечисленные выше.

Однако с учетом чрезвычайной чувствительности C21 и его солей к другим химическим веществам предпочтительно, чтобы такие другие вспомогательные вещества не были включены в лекарственные формы согласно такому аспекту настоящего изобретения. В этом отношении предложена лекарственная форма согласно настоящему изобретению, состоящая в основном из фармацевтической композиции в виде смеси частиц, содержащей твердые частицы C21 или его фармацевтически приемлемой соли,

смешанные со смесью частиц носителя со средним диаметром по массе и/или по объему и/или структурной плотностью (частиц), который(ая)/которые аналогичны среднему диаметру по массе и/или объему и/или структурной плотности твердых частиц С21, и вещества, способствующего скольжению, при этом указанная композиция содержится в капсуле, подходящей для такого перорального введения, и покрытой энтеросолюбильным веществом.

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 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 данного предпочтительного аспекта 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.

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, как определено выше, и вещества, способствующего скольжению, могут альтернативно означать, что указанная композиция содержит по меньшей мере примерно 95%, например, по меньшей мере примерно 97% по массе указанных конкретных ингредиентов в целом.

Согласно такому первому предпочтительному аспекту настоящего изобретения также 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 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).

Согласно второму предпочтительному аспекту настоящего изобретения предложена лекарственная форма согласно настоящему изобретению, в которой  
5 фармацевтическая композиция представлена в виде гетерогенной смеси, содержащей твердые частицы С21 или его фармацевтически приемлемой соли, суспендированные в фармацевтически приемлемом гидрофобном носителе на основе липидов, в котором С21 или его соль по существу нерастворимы, при этом указанную композицию загружают в капсулу, подходящую для такого перорального введения и покрытую энтеросолюбильным  
10 веществом.

Системы-носители на основе липидов, в которых суспендированы твердые частицы С21 или его соли, могут быть в форме твердых веществ при комнатной температуре (жиры) или, более предпочтительно, могут быть в форме жидкостей при комнатной температуре (масла). Тем не менее, частицы С21 или его соли могут быть суспендированы  
15 в любой форме липидного носителя.

Согласно такому предпочтительному аспекту настоящего изобретения авторы настоящего изобретения предпочитают, чтобы капсулы представляли собой цельные капсулы с мягкой оболочкой, например, мягкие желатиновые капсулы, при этом цельную желатиновую капсулу заполняют суспензией С21 или его соли на основе липидов и затем герметично запечатывают в виде единого целого, например, с помощью капли раствора желатина. Желатин можно получить из любого источника (например, из свиней и крупного рогатого скота), но следует отметить, что существуют веганские альтернативы мягким желатиновым капсулам.

Оболочки мягких желатиновых капсул могут содержать один или более  
25 пластификаторов, таких как ксилит, сорбит, полиглицерин, некристаллизующиеся растворы сорбита, глюкоза, фруктоза и глюкозные сиропы, более предпочтительно, глицерин/глицерол, сорбит, и/или запатентованные пластификаторы, такие как Anidrisorbs (зapatентованные смеси сорбита, сорбитанов, мальтита и маннита, Roquette Freres, в том числе Anidrisorb 85/70 (жидкий пластификатор на основе сорбита, маннита и  
30 гидролизованного крахмала)). Оболочки мягких желатиновых капсул необязательно содержат одно или более вкусоароматических веществ, окрашивающих веществ и/или веществ, придающих непрозрачность, (например, диоксид титана).

Такие капсулы могут иметь любую форму (например, продолговатую, круглую, овальную, трубчатую и т.д.) и любой размер (например, при продолговатой форме от 3 до  
35 24, при круглой форме от 1 до 20, при овальной форме от 2 до 20, при трубчатой форме от

5 до 120 и т.д.). Капсулы предпочтительного размера будут вмещать объем от примерно 0,3 до примерно 1,0 мл.

Существенным признаком данного предпочтительного аспекта настоящего изобретения является то, что С21 или его фармацевтически приемлемая соль по существу  
5 нерастворимы в носителе на основе липидов при нормальных условиях хранения. Под «по существу нерастворимым» авторы настоящего изобретения подразумевают, что растворимость С21 или его соли в данном носителе составляет не более примерно 0,015 мг С21 или его соли на грамм носителя.

Таким образом, вследствие двойственных свойств носителя, включающих  
10 гидрофобность и отсутствие склонности к растворению С21 или его соли, активный ингредиент не подвергается воздействию такого количества воды, которое может катализировать его разложение, как описано выше.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что существует относительно немного материалов-носителей на основе липидов, которые отвечают  
15 указанным требованиям и которые, следовательно, способны стабилизировать С21 или его соли при температурах окружающей среды в лекарственных формах согласно настоящему изобретению.

Гидрофобные материалы-носители на основе липидов, в которых С21 или его соль должны быть нерастворимы, как определено выше, могут содержать неполярное масло  
20 или жир, которые по существу не смешиваются с водой. Предпочтительно, чтобы носитель на основе липидов в основном состоял из триацилглицеринов (также известных как «триглицериды»), которые представляют собой сложные эфиры, образующиеся при реакции всех трех гидроксильных групп глицеринового фрагмента с жирными (карбоновыми) кислотами.

Таким образом, липиды могут содержать жирные кислоты с насыщенной или ненасыщенной цепью, при этом длина указанной цепи может составлять от 1 атома  
25 углерода до 30 атомов углерода, в том числе до 26 атомов углерода, например, до 22 атомов углерода, в том числе 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 атомов углерода и т. д.

Насыщенные жирные кислоты, которые можно упомянуть, включают уксусную  
30 кислоту (2), пропионовую кислоту (3), масляную кислоту (4), валериановую кислоту (5), капроновую кислоту (6), энантовую кислоту (7), каприловую кислоту (8), пеларгоновую кислоту (9), каприновую кислоту (10), ундециловую кислоту (11), лауриновую кислоту (12), тридециловую кислоту (13), миристиновую кислоту (14), пентадециловую кислоту (15), пальмитиновую кислоту (16), маргариновую кислоту (17), стеариновую кислоту (18),  
35 нонадециловую кислоту (19), арахиновую кислоту (20), гениекозиловую кислоту (21),

бегеновую кислоту (22), трикозановую кислоту (23), лигноцериную кислоту (24), пентакозановую кислоту (25), церотиновую кислоту (26), карбоцериную кислоту (27), монтановую кислоту (28), нонакозиловую кислоту (29) и меллисиновую кислоту (30), при этом в скобках указано количество атомов углерода в молекуле жирной кислоты.

5 Ненасыщенные жирные кислоты, которые можно упомянуть, включают кротоновую кислоту (4:1), а также  $\omega$ -3 ненасыщенные жирные кислоты, такие как октановая кислота (8:1), декановая кислота (10:1), декадиеновая кислота (10:2), лауролеиновая кислота (12:1), лауролинолевая кислота (12:2), миристовакценовая кислота (14:1), миристолинолевая кислота (14:2), миристолиноленовая кислота (14:3),  
 10 пальмитолиноленовая кислота (16:3), гексадекатриеновая кислота (16:3), пальмитидоновая кислота (16:4),  $\alpha$ -линоленовая кислота (18:3), стеаридоновая кислота (18:4), 11,14,17-эйкозатриеновая кислота (20:3), эйкозатетраеновая кислота (20:4), эйкозапентаеновая кислота (20:5), генейкозапентаеновая кислота (21 :5), клупанодоновая кислота (22:5), докозагексаеновая кислота (22:6), 9,12,15,18,21-тетракозапентаеновая кислота (24:5),  
 15 сельдевая (herring) кислота (24:6) и 6,9, 12,15,18,21-тетракозагексаеновая кислота (24:6);  $\omega$ -5 ненасыщенные жирные кислоты, такие как миристолеиновая кислота (14:1), пальмитовакценовая кислота (16:1),  $\alpha$ -элеостеариновая кислота (18:3),  $\beta$ -элеостеариновая кислота (*транс*-18:3), пунициновая кислота (18:3), 7,10,13-октадекатриеновая кислота (18:3), 9,12,15-эйкозатриеновая кислота (20:3) и  $\beta$ -эйкозатетраеновая кислота (20:4);  $\omega$ -6  
 20 ненасыщенные жирные кислоты, такие как тетрадеценовая кислота (14:1), 12-октадеценовая кислота (18:1), линолевая кислота (18:2), линоэлаидиновая кислота (*транс*-18:2),  $\gamma$ -линоленовая кислота (18:3), календовая кислота (18:3), пиноленовая кислота (18:3), 11,14-эйкозадиеновая кислота (20:2); дигомолинолевая кислота (20:2), дигомо- $\gamma$ -линоленовая кислота (20:3), арахидоновая кислота (20:4), докозадиеновая кислота (22:2),  
 25 адреновая кислота (22:4), осбондовая кислота (22:5), тетракозатетраеновая кислота (24:4) и тетракозапентаеновая кислота (24:5);  $\omega$ -7 ненасыщенные жирные кислоты, такие как 5-додеценовая кислота (12:1), 7-тетрадеценовая кислота (14:1), пальмитолеиновая кислота (16:1), вакценовая кислота (18:1), руменовая кислота (18:2), пауллиновая кислота (20:1), 7,10,13-эйкозатриеновая кислота (20:3), 15-докозеновая кислота (22:1) и 17-тетракозеновая  
 30 кислота (24:1);  $\omega$ -9 ненасыщенные жирные кислоты, такие как гипогейиновая кислота (16:1), олеиновая кислота (18:1), элаидиновая кислота (*транс*-18:1), гондоевая кислота (20:1), 8,11-эйкозадиеновая кислота (20:2), эруковая кислота (22:1), нервоновая кислота (24:1), мидовая кислота (20:3) и ксимоновая кислота (26:1);  $\omega$ -10 ненасыщенные жирные кислоты, такие как сапиеновая кислота (16:1);  $\omega$ -11 ненасыщенные жирные кислоты, такие  
 35 как гадолеиновая кислота (20:1); и  $\omega$ -12 ненасыщенные жирные кислоты, такие как 4-

гексадеценовая кислота (16:1), петроселиновая кислота (18:1) и эйкозеновая кислота (20:1), при этом в скобках указано, соответственно, количество атомов углерода и количество ненасыщенных (т.е. двойных) связей в молекуле жирной кислоты.

5 Жирные кислоты, которые можно упомянуть, включают капроновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, рицинолеву кислоту, линолеву кислоту, линоленовую кислоту, эйкозеновую кислоту, бегеновую кислоту и эруковую кислоту.

10 Триглицериды могут представлять собой природные масла или жиры, могут быть полусинтетическими или синтетическими.

Природные масла или жиры можно получить из животных или, более предпочтительно, растительных источников, таких как семена, ядра или фрукты.

Природные растительные масла содержат, главным образом, триглицериды, представляющие собой смеси глицеридов с различной длиной цепи жирных кислот.

15 Природные фармацевтически приемлемые масла, попадающие в такую категорию, включают подсолнечное масло, соевое масло, кукурузное масло, масло из виноградных косточек, рапсовое масло, кунжутное масло, миндальное масло, косточковое абрикосовое масло, хлопковое масло, косточковое пальмовое масло, касторовое масло, оливковое масло, пальмовое масло и кокосовое масло (соответствующие составы см., например, в  
20 *Occurrence and Characteristics of Oils and Fats* на страницах 47–224 в Padley, Gunstone and Harwood (Eds.), *The Lipid Handbook.*, Chapman & Hall, London, 1994).

При применении в лекарственных формах согласно данному предпочтительному аспекту настоящего изобретения природные масла должны иметь фармацевтическую степень чистоты и, соответственно, они должны быть предпочтительно очищены после  
25 извлечения из их природного источника(ов). Такую очистку можно осуществить с применением методов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Предпочтительные масла включают одно или более масел, выбранных из кунжутного масла, кукурузного масла, косточкового пальмового масла, кокосового масла или соевого масла.

30 Полусинтетические и синтетические системы-носители на основе липидов можно получить с применением методик, хорошо известных специалистам в данной области, например, путем разделения, переэтерификации, расщепления жиров и межмолекулярной переэтерификации (глицеролиза).

Таким образом, полусинтетические и синтетические системы-носители на основе  
35 липидов включают системы, которые обычно находятся в форме масел, в том числе

короткоцепочечные триглицериды (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) (например, триацетин) и среднецепочечные триглицериды (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) (основной компонент природных косточковых пальмовых масел и кокосовых масел, такой как каприновые триглицериды, более конкретно Miglyol 812N); а также системы, которые часто находятся в форме полутвердых жиров, в том числе  
5 длинноцепочечные триглицериды (C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>) (такие как Gelicure 43/10).

Какую бы не использовали форму гидрофобной системы-носителя на основе липидов, предпочтительно, чтобы основной компонент указанной системы-носителя содержал по меньшей мере примерно 85% триацилглицеринов, более предпочтительно по  
10 меньшей мере примерно 90% триацилглицеринов и, в частности, по меньшей мере примерно 95% триацилглицеринов.

Можно использовать смеси любых из перечисленных выше природных, полусинтетических и/или синтетических материалов-носителей на основе липидов.

Согласно данному предпочтительному аспекту настоящего изобретения C21 или его соль представлены в форме частиц, которые могут быть аморфными или  
15 кристаллическими или представлять собой их смесь. Предпочтительные частицы имеют размер, который не приведет к осаждению ни во время получения суспензии, ни в процессе загрузки капсулы, ни при хранении.

В этом отношении C21 или его соль можно получить в виде суспензии в носителе на основе липидов в форме множества первичных (т.е. неагломерированных) частиц,  
20 обычно имеющих средний диаметр по массе и/или по объему (как определено выше) в тех же диапазонах и с теми же значениями, которые описаны в настоящем документе для первого предпочтительного аспекта настоящего изобретения.

Под частицами, имеющими средний диаметр по массе и/или по объему в приведенных выше пределах, авторы настоящего изобретения подразумевают средние  
25 диаметры частиц при получении и перед суспендированием в носителе на основе липидов, при суспендировании указанным образом и/или перед загрузкой в капсулы, как описано в настоящем документе. Таким образом, первичные частицы C21/его соли можно получать, как описано выше.

Важно гарантировать, чтобы до загрузки суспензии согласно данному второму  
30 предпочтительному аспекту настоящего изобретения в капсулы, указанная суспензия содержала C21 или его соль, гомогенно и равномерно распределенные по всей суспензии, для обеспечения однородности дозы активного ингредиента после такой загрузки в капсулы. Соответственно, C21 и его соли предпочтительно получают в форме частиц с относительным PSD, определенным выше.

Хотя С21 или его соль можно выбрать и/или получить с такими PSD и/или GSD путем применения одного или более из перечисленных выше методов получения стабильной суспензии с равномерным распределением частиц С21/соли в указанной суспензии, важно обеспечить тщательное перемешивание С21/соли с системой-носителем на основе липидов, гарантирующее равномерное распределение частиц активного ингредиента в носителе перед загрузкой. Это особенно относится к случаю объемной суспензии, которую используют как часть процесса загрузки капсулы, когда важно обеспечить гомогенность смеси не только в начале, но также сохранить такую гомогенность во время процесса загрузки для обеспечения однородности дозы в производственной партии.

Термины «гомогенный» и «равномерно распределенный» означают, что содержание С21 или его соли в материале-носителе на основе липидов является по существу однородным, при этом указанные термины определены выше.

Если система-носитель на основе липидов находится в форме жира (т.е. является твердой или полутвердой при нормальных температурах производства и/или температурах хранения продукта или вблизи указанных температур), специалисту в данной области техники будет понятно, что перед смешиванием такой жир необходимо расплавить путем повышения температуры.

Кроме того, чтобы гарантировать, что такая суспензия обеспечивает стабильное, гомогенное равномерное распределение активного ингредиента в носителе, при необходимости, система-носитель на основе липидов (и, в частности, системы, которые находятся в форме жидкого масла при нормальных температурах производства и/или температурах хранения продукта или вблизи указанных температур) может дополнительно содержать загуститель для предотвращения агрегации и/или осаждения частиц, такой как микрокристаллическая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия, а также смеси моно-, ди- и триглицеридов со сложными эфирами ПЭГ и ненасыщенных жиров, такими как Gelucire 43/01, гидрогенизированное растительное масло, пчелиный воск, парафин и т.д.

Путем обеспечения С21 или его соли в форме суспензии частиц согласно такому аспекту настоящего изобретения авторы настоящего изобретения обнаружили, что лекарственные формы, предложенные в настоящем изобретении, способны не только доставлять постоянную и/или однородную дозу активного ингредиента, но также что можно гарантировать, что активный ингредиент остается в форме, в которой он как физически, так и химически стабилен во время и/или после изготовления при нормальных условиях хранения и/или во время применения.

При применении в настоящем изобретении С21 или его фармацевтически 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 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 в подходящем носителе, как описано выше, до и после загрузки в капсулы и, таким образом, будучи в виде лекарственной формы согласно настоящему изобретению, обладают как физической стабильностью, так и химической стабильностью.

Под «химической стабильностью» авторы настоящего изобретения подразумевают, что композиции, содержащие С21/соль в соответствующем носителе, 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 изобретению и/или содержащихся в них суспензий, и, в частности, активного ингредиента.

Под «физической стабильностью» авторы настоящего изобретения подразумевают, что суспензии, содержащие С21/соль в соответствующем носителе, и лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут храниться (с подходящей фармацевтической упаковкой или без нее) при нормальных условиях хранения при незначительной степени физического превращения, такого как агрегация, разделение или расслоение или осаждение, как описано выше, или при незначительной степени изменения природы и/или целостности лекарственных форм согласно настоящему изобретению и/или содержащихся в них композиций и, в частности, активного ингредиента, включая растворение, сольватацию, твердофазный переход и т.п.

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 течение продолжительных периодов времени (т.е. больших или равных шести месяцам).

В таких условиях можно обнаружить, что степень физического и/или химического превращения С21, его соли и/или содержащих их композиций составляет менее примерно 15%, более предпочтительно менее примерно 10% и, в частности, менее примерно 5%. Специалисту в данной области техники будет понятно, что приведенные выше верхний и  
5 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).

Предпочтительно, чтобы фармацевтические композиции, будь то в форме сухой  
10 порошкообразной смеси, суспензии на основе липидов или в иной форме, и/или содержащиеся в капсуле, как описано выше, или в иной форме, получали и/или хранили таким образом, чтобы они по существу не содержали воды.

Под «по существу не содержат воды» авторы настоящего изобретения подразумевают принятие соответствующих мер предосторожности для обеспечения того,  
15 чтобы как частицы С21 или его соли, так и вспомогательные вещества, 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  
20 настоящего изобретения подразумевают, что композиция, содержащая С21/соль и соответствующие 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.

Дальнейшую обработку композиций, содержащих С21 или его соль и  
25 соответствующие вспомогательные вещества, с получением лекарственных форм согласно настоящему изобретению, как описано выше, также предпочтительно можно осуществлять способом, при котором они оставались в таком по существу безводном состоянии.

В этом отношении, хотя фармацевтически приемлемые материалы капсул могут  
30 содержать остаточное количество воды, проникновение воды в композицию (будь то в виде твердого вещества (например, порошкообразной смеси) или жидкости (например, липидной суспензии)) из материала капсулы должно быть сведено к минимуму, чтобы защитить высокочувствительный С21 или его соль от контакта с водой и, следовательно,  
35 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 5 влагопоглощающих материалов и т. д.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ получения лекарственной формы, предложенной в настоящем изобретении, включающий покрытие композиции, содержащей С21 или его фармацевтически приемлемую соль, энтеросолюбильным веществом.

10 Фармацевтически приемлемые соли С21 включают соли присоединения кислоты. 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 15 или указанной среды с применением стандартных методик (например, в вакууме, 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 20 включают соли HCl, соли щелочноземельных металлов, такие как соли магния и кальция, и соли щелочных металлов, такие как соли калия или, предпочтительно, соли натрия.

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 25 определяться временем и частотой введения, а также тяжестью состояния.

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, 600 мг, в том числе примерно 30 400 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 С21. Дозы можно разделить на несколько отдельных доз в сутки. Дозы можно вводить от одного до 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 патологического состояния и способа 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 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 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 в условиях, при которых экспрессируются АТ<sub>2</sub>-рецепторы и их стимуляция является 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 и/или увеличением задержки жидкости и электролитов, а также кожными нарушениями 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.

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 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.

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).

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-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.

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.

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

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно упомянуть, включают гипертензию, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность (в том числе сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса), артеросклероз, артериальный 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.

5 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.

10 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, фиброзных расстройств, рака (например, желудочно-кишечного тракта (в том числе  
15 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.

20 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  
25 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.

30 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  
35 «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 С21 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, С21 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 С21 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. С21 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 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.

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 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 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, 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 формы согласно настоящему изобретению могут демонстрировать противовоспалительное и антицитокиновое действие.

10 Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения любого из перечисленных выше состояний, включая поражение респираторными вирусами и, более конкретно, ИЗЛ, в том числе ФЛ, и, в частности, ИЛФ, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества лекарственной формы согласно настоящему изобретению человеку, страдающему от  
15 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  
20 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;
- 25 • 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  
30 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 состояние), так и для профилактического лечения (под которым авторы настоящего изобретения подразумевают предотвращение и/или подавление ухудшения и/или усугубления 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 патологических 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

- 5
- 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
- 10
- 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:

- 15
- 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 болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема и/или бронхит; а также
- 20
- сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, гипертензия или тромбоз и/или эмболизация, например, сердца, легких и/или головного мозга,
- 25
- все из перечисленных заболеваний могут быть непосредственно или косвенно вызваны респираторными вирусами (такими как SARS-CoV-2), при этом предложенный способ включает введение C21 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении и/или предотвращении развития указанных заболеваний.

30

Что касается (например) неотложного лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом, дозы C21 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.

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.

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, фаулавир, молнупиравир, симепревир, 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 (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 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 комбинированной терапии с С21 при лечении ИЗЛ, таких как ИЛФ, включают, например, противофиброзные 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

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; антимераболиты; средства подавляющие иммунную систему, такие как метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофеноловая кислота/микофенолят мофетил, циклофосфамид; аминоксидины; 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.

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-дезоксикортизол, 21-дезоксикортизол, 11-дегидрокортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерон, 18-гидрокси кортикостерон, 21-дезоксикортизон, 11 $\beta$ -гидрокси-прегненолон, 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-тригидрокси-прегненолон, 17 $\alpha$ ,21-дигидрокси-прегненолон, 17 $\alpha$ -гидрокси-прегненолон, 21-гидрокси-прегненолон, 11-кетопрогестерон, 11 $\beta$ -гидрокси-прогестерон, 17 $\alpha$ -гидрокси-прогестерон и 18-гидрокси-прогестерон.

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, 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, флудрокси-кортид, флунизолит и флуоцинолона ацетонид, вещества типа (бета)метазона (группа С), такие как беклометазон, бетаметазон, бетаметазона дипропионат и валерат бетаметазона, дексаметазон, флуоокртолон, галометазон, мометазон и фууроат мометазона, алклометазон

и дипропионат алклометазона, клобетазол и пропионат клобетазола, клобетазон и бутират клобетазона, клокортолон, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлуокртолон, флуклоролон, флуметазон, флуокортин, флупредниден и ацетат флупреднидена, флутиказон, фуоат 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 сегестерона; 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, ревиварин, 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.

5           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).  
10   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  
15   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.

20           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  
25   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,  
30   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  
35   без замораживания и/или воздействия света, при сохранении фармацевтически

приемлемой физико-химической стабильности композиции, содержащейся в капсуле, и, в частности, активного ингредиента.

5 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.

10 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  
15 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  
20 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,  $\pm 1\%$ )  
25 относительно 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.

30

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1

#### Исследование влияния приема пищи в клинических условиях

35 Для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики С21 у здоровых мужчин и женщин были проведены клинические испытания в фазе I. План исследования

допускал постепенное повышение дозы при интенсивном мониторинге клинических данных и фармакокинетики для обеспечения безопасности и благополучия субъектов.

Исследование было разработано и проведено согласно стандартным операционным процедурам (SOP) контрактной исследовательской организации (CRO), соответствующим 5 этическим принципам, изложенным в руководстве по надлежащей клинической практике (GCP) Международной конференции по гармонизации (ICH) в соответствии с требованиями основных регулирующих органов и согласно Хельсинкской декларации с поправками, внесенными 48-й Генеральной Ассамблеей в октябре 1996 г. Было 10 обнаружено, что C21 является безопасным и в целом хорошо переносится. Не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

Кроме того, у 10 мужчин и женщин исследовали влияние пищи на фармакокинетику (ФК) C21 без контроля плацебо при введении однократной пероральной дозы 75 мг.

Субъекты должны были получить рандомизированным образом две однократные 15 дозы C21 по 75 мг с интервалом по меньшей мере 3 суток либо натощак, либо после еды. Для исследования максимальных эффектов использовали завтрак с высоким содержанием жиров, рекомендованный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

В рамках исследования влияния приема пищи возраст субъектов составлял от 22 до 20 44 лет при медианном возрасте 36,0 лет. Большинство субъектов были представителями белой европеоидной расы (9 (90,0%) субъектов) и мужчинами (8 (80,0%) субъектов). Средний (SD) ИМТ всех субъектов составлял 23,96 (2,223) кг/м<sup>2</sup>.

Натриевая соль C21 в виде предварительно замороженного раствора для перорального применения (содержащего 2,5 мг/мл натриевой соли C21, растворенной в 25 водном карбонатном буфере) с составом, показанным ниже в таблице 1.

Таблица 1

Компоненты	Функция	Количество на мл	Стандарт качества
Моногидрат лимонной кислоты	Буферный компонент	2 мг	Европейская фармакопея
Денатониум бензоат	Вкусоароматическое вещество	3 мкг	Фармакопея США – Национальный формуляр
Этанол (96 процентов)	Растворитель для денатониум бензоата	Примерно 35 мкл	Европейская фармакопея
Соляная кислота	Регулятор pH	Достаточное количество для обеспечения pH 2,0-	Европейская фармакопея

		3,5	
Гидроксид натрия	Регулятор pH	Достаточное количество для обеспечения pH 2,0-3,5	Европейская фармакопея
Вода, очищенная	Растворитель	до 1,0 мл	Европейская фармакопея

Концентрации в плазме ниже нижнего предела количественного определения (LLOQ) приведены как ниже нижнего предела количественного определения (BLQ). Концентрации C<sub>21</sub> в плазме суммировали по сегменту исследования, группе по величине дозы и номинальному моменту времени.

Фармакокинетические параметры рассчитывали методами некомпартментного анализа на основе данных зависимости концентрации от времени с применением Phoenix® WinNonlin® (версия 8.0) или более поздней версии согласно следующими рекомендациями:

- При вычислении всех производных фармакокинетических параметров использовали фактическое время отбора проб относительно дозирования, а не номинальное время.
- Не осуществляли подстановку отсутствующих данных.
- Любые субъекты с отсутствующими данными о концентрации были включены в выборку для ФК анализа при условии возможности надежного вычисления по меньшей мере C<sub>max</sub> и AUC<sub>(0-t)</sub>.

Все значения BLQ перед введением дозы и в фазе абсорбции до первой поддающейся количественному определению концентрации заменяли на нули. Перед вычислением ФК переменных параметров отдельные значения BLQ, лежащие в интервале между двумя оцениваемыми концентрациями, заменяли на отсутствующие данные. Перед вычислением ФК переменных параметров последовательные значения BLQ, лежащие в интервале между оцениваемыми концентрациями, заменяли на ноль. Крайние значения BLQ не учитывались.

Биоэквивалентность ФК параметров из группы открытого исследования воздействия приема пищи определяли путем построения 90% доверительных интервалов вокруг предполагаемой разницы между экспериментальным способом лечения и эталонным способом лечения с применением модели со смешанными эффектами на основе данных, преобразованных с помощью натурального логарифма. Модель со смешанными эффектами реализовывали с применением SAS Proc Mixed, с помощью

метода оценки REML (ограниченное максимальное правдоподобие) и алгоритма степеней свободы по методу Кенварда-Роджера.

Преобразованные с помощью натурального логарифма  $AUC_{(0-inf)}$  (если позволяют данные),  $AUC_{(0-24)}$  и  $C_{max}$  анализировали с применением модели со смешанными эффектами на основе последовательности, периода и способа лечения в качестве постоянных эффектов и субъекта в последовательности в качестве случайного эффекта. На основе указанной модели оценивались разницы средних значений (исследуемый способ лечения-эталонный способ лечения) и соответствующие 90% доверительные интервалы. Расчетные разницы средних значений и 90% доверительные интервалы для указанных разниц возводили в степень для оценки отношения геометрических средних (исследуемый способ лечения-эталонный способ лечения) и 90% доверительных интервалов для указанных отношений. C21, принятый натощак, представлял собой эталонный способ лечения, и C21, принятый после еды, представлял собой исследуемый способ лечения.

Результаты сравнений, оценивающих влияние приема пищи (биоэквивалентность), использовали для оценки влияния пищи на скорость и степень абсорбции C21, вводимого натощак и после еды, при этом были представлены оценки разниц средних значений, а также соответствующие 90% доверительные интервалы.

Данные фармакокинетических параметров для C21 описательно суммированы ниже в таблице 2.

Таблица 2

Параметр (Единица измерения)	Статистика	C21 (75 мг) после еды (N = 10)	C21 (75 мг) натощак (N = 9)
$C_{max}$ (нг/мл)	n	10	9
	Среднее арифметическое	269,0	1810
	SD	58,92	668,2
	CV%	21,9	36,9
	Геометрическое среднее	263,2	1708
	Геометрический CV%	22,4	37,1
$C_{av}$ (нг/мл)	n	10	9
	Среднее арифметическое	33,0	77,4
	SD	8,92	26,4
	CV%	27,0	34,1
	Геометрическое среднее	32,0	73,6
	Геометрический CV%	25,7	34,1
$t_{max}$ (час)	n	10	9

	Медианное значение	1,26	0,670
	Минимальное значение	0,67	0,33
	Максимальное значение	4,0	0,68
$t_{1/2}$ (час)	n	10	9
	Среднее арифметическое	0,862	0,602
	SD	0,242	0,235
	CV%	28,1	39,0
	Геометрическое среднее	0,835	0,569
	Геометрический CV%	26,6	35,4
$AUC_{(0-6)}$ (час $\times$ нг/мл)	n	10	9
	Среднее арифметическое	746,6	1853
	SD	157,8	630,5
	CV%	21,1	34,0
	Геометрическое среднее	732,0	1764
	Геометрический CV%	21,1	34,0
$AUC_{(0-12)}$ (час $\times$ нг/мл)	n	10	9
	Среднее арифметическое	790,5	1857
	SD	211,9	632,6
	CV%	26,8	34,1
	Геометрическое среднее	767,4	1767
	Геометрический CV%	25,5	34,1
$AUC_{(0-24)}$ (час $\times$ нг/мл)	n	10	9
	Среднее арифметическое	792,0	1857
	SD	214,1	632,6
	CV%	27,0	34,1
	Геометрическое среднее	768,5	1767
	Геометрический CV%	25,7	34,1
$AUC_{(0-4)}$ (час $\times$ нг/мл)	n	10	9
	Среднее арифметическое	767,3	1841
	SD	219,9	626,8
	CV%	28,7	34,1
	Геометрическое среднее	741,5	1752
	Геометрический CV%	27,6	34,2
$AUC_{(0-inf)}$ (час $\times$ нг/мл)	n	10	9
	Среднее арифметическое	792,0	1857
	SD	214,2	632,6
	CV%	27,0	34,1
	Геометрическое среднее	768,5	1767
	Геометрический CV%	25,8	34,1
$\%AUC_{ex}$ (%)	n	10	9
	Среднее арифметическое	3,5	0,89

	SD	2,4	0,29
	CV%	69,0	32,2
CL/F (л/час)	n	10	9
	Среднее арифметическое	100,3	44,52
	SD	23,57	14,43
	CV%	23,5	32,4
	Геометрическое среднее	97,59	42,44
	Геометрический CV%	25,8	34,1
V <sub>z</sub> /F (л)	n	10	9
	Среднее арифметическое	120	36,6
	SD	26,2	12,4
	CV%	21,9	33,9
	Геометрическое среднее	118	34,8
	Геометрический CV%	21,0	33,9

CV%: коэффициент вариации; SD: стандартное отклонение. N: количество субъектов, включенных в выборку для ФК анализа для каждого способа лечения.

После приема пероральных доз, составляющих 75 мг С21, пиковые концентрации в плазме наблюдались при медианном  $t_{\max}$  0,67 и 1,26 часа при введении натошак и после еды, соответственно. Геометрическое среднее  $C_{\max}$  составило 1708 нг/мл для 75 мг натошак и 263 нг/мл для 75 мг после еды.

Вариабельность (геометрический CV%) для  $C_{\max}$  составляла 37% и 22% натошак и после еды, соответственно. Геометрическое среднее  $AUC_{(0-12)}$  составляло 1767 час×нг/мл и 767 час×нг/мл для 75 мг натошак и после еды, соответственно. Все параметры AUC были сопоставимы для каждого способа лечения, при этом геометрические CV% для параметров AUC варьировали от 21% до 34% для дозы 75 мг, введенной натошак и после еды. Среднее значение  $t_{1/2}$  составляло менее 1 часа как при лечении натошак, так и при лечении после еды. Согласно измеренным значениям AUC кажущийся клиренс (CL/F) был приблизительно в 2 раза выше при лечении после еды, а кажущийся объем распределения в терминальной фазе ( $V_z/F$ ) был в 3 раза выше по сравнению со значениями, полученными при лечении натошак.

Результаты статистического анализа влияния приема пищи на С21 суммированы в таблице 3.

Фармакокинетический параметр (единица измерения)	Лечение	Геометрическое среднее (95% доверительный интервал)	Соотношение геометрических средних (после еды:натошак)	90% доверительный интервал (%)
$AUC_{(0-inf)}$ (час×нг/мл)	C21 (75 мг) После еды (N=10)	768,52 (642,86, 918,75)	0,449	(41,04, 49,04)
	C21 (75 мг) Натошак (N=9)	1713,18 (1431,01, 2050,98)		
$AUC_{(0-24)}$ (час×нг/мл)	C21 (75 мг) После еды (N=10)	768,48 (642,85, 918,66)	0,449	(41,03, 49,04)
	C21 (75 мг) Натошак (N=9)	1713,20 (1431,09, 2050,93)		
$C_{max}$ (нг/мл)	C21 (75 мг) После еды (N=10)	263,19 (222,21, 311,72)	0,155	(12,08, 19,78)
	C21 (75 мг) Натошак (N=9)	1702,66 (1422,88, 2037,44)		

(N = количество субъектов с отсутствующими значениями. Субъект выбыл из исследования до начала лечения натошак).

Указанная модель представляет собой смешанную модель дисперсионного анализа (ANOVA) с постоянным членом для последовательности, периода, способа лечения и случайным эффектом для субъекта в последовательности.

Статистический анализ влияния приема пищи на ФК параметры C21 (см. таблицу 3 выше) показал, что при приеме C21 с пищей происходит снижение  $C_{max}$ . Соотношение геометрических средних для  $C_{max}$  составляло 0,16, при этом 90% доверительный интервал опустился ниже 1 (100%), что указывает на то, что разница  $C_{max}$  была статистически значимой. Введение 75 мг C21 с пищей уменьшило  $AUC_{(0-24)}$  и  $AUC_{(0-inf)}$ ; соотношения геометрических средних составляли оба 0,45, при этом 90% доверительные интервалы опустились ниже 1 (100%), что указывает на то, что разницы значений AUC были статистически значимыми.

Пример 2Исследование растворимости

(A)

50,7 мг натриевой соли C21 (Ardena, Рига, Латвия) добавляли при перемешивании к 900 мл 0,09 М карбонатного буфера (рН 8,95) при температуре  $37 \pm 3^\circ\text{C}$ . Состав мгновенно растворился. После перемешивания в течение 15 минут добавляли по каплям 2М раствор уксусной кислоты для обеспечения рН 4,52. Было отмечено выделение  $\text{CO}_2$ . После перемешивания в течение 1 часа наблюдалось образование мелких частиц белого цвета. После дополнительного перемешивания в течение дополнительных 1,5 часов добавляли 1М раствор NaOH для повышения рН до 6,8. Перемешивание продолжали в течение еще 1,5 часов без значительного изменения внешнего вида (мелкие частицы белого).

(B)

К 900 мл ацетатного буфера (рН 4,4) добавляли при той же температуре при перемешивании 51,2 мг натриевой соли C21. Добавленное соединение образовало жидкую суспензию, которая плавала на поверхности. После перемешивания в течение 1 часа добавляли по каплям 1М раствор NaOH для повышения рН до 7,2. Суспензия стала жиже, при этом кусочки стали меньше и похожи на липкую массу. Перемешивание продолжали еще в течение 1,5 часов без существенного изменения внешнего вида (мелкие липкие частицы).

(C)

53,2 мг натриевой соли C21 добавляли к 900 мл 0,1 М HCl буфера (рН 1,0) при той же температуре при перемешивании. Добавленное соединение мгновенно растворялось. После перемешивания в течение 20 минут добавляли по каплям 1М раствор NaOH для повышения рН до 4,5. После добавления раствора NaOH осаждения не наблюдалось. После перемешивания в течение 2 часов образующийся раствор все еще оставался прозрачным.

(D)

К 900 мл 0,1 М цитратного буфера (рН 4,42) добавляли при той же температуре при перемешивании 51,0 мг натриевой соли C21. Добавленное соединение образовало жидкую суспензию. Казалось, что ничего не растворилось. После перемешивания в течение 7 часов при той же температуре не наблюдалось существенного изменения внешнего вида. Анализ с помощью UPLC (сверхэффективная жидкостная хроматография) показал, что в конце эксперимента не произошло разложения C21.

(E)

35

К 900 мл ацетатного буфера (рН 4,49) добавляли при той же температуре 50,8 мг натриевой соли С21. Добавленное соединение образовало тонкую суспензию, которая плавала на поверхности. После перемешивания в течение 1 часа добавляли по каплям 1М раствор NaOH для повышения рН до 6,8. Суспензия стала немного жиже. Перемешивание продолжали еще в течение еще одного часа без существенного изменения внешнего вида. Анализ методом UPLC показал, что в конце эксперимента не произошло разложения С21.

В целом, полученные результаты показали, что цвиттерион С21, который образуется при промежуточных значениях рН, неожиданно оказался нерастворимым. Это объясняет влияние приема пищи, наблюдаемое выше в примере 1.

### Пример 3

#### Лекарственная форма согласно настоящему изобретению

Смесь вспомогательных веществ получали путем взвешивания 21,4 г коллоидного диоксида кремния (Aerosil®; Evonik) в лодочке для взвешивания. Затем взвешивали 2033,8 г маннита (Pearlitol 50С, Roquette) и примерно половину указанного количества выливали в 25-литровую V-образную емкость V-образного смесителя (Multiblender, Pharmatech, Великобритания). Затем в V-образную емкость добавляли взвешенное количество коллоидного диоксида кремния, а затем остальной маннит. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут со скоростью 30 об/мин.

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

Половину полученной смеси вспомогательных веществ взвешивали и повторно добавляли в V-образную емкость. Затем в V-образную емкость добавляли 528 г натриевой соли С21 (Ardena, Рига, Латвия). Далее в V-образную емкость добавляли оставшуюся смесь вспомогательных веществ с последующим перемешиванием в течение 10 минут со скоростью 30 об/мин.

Затем полученную смесь просеивали через сито с отверстиями 800 мкм с последующим перемешиванием в течение 20 минут со скоростью 30 об/мин.

После получения смеси определяли ее однородность путем взвешивания примерно 270 мг образца смеси в мерной колбе емкостью 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 емкостью 10 мл. После этого осуществляли разбавление метанолом до требуемого объема и перемешивали.

Образец фильтровали через 0,45 мкм шприцевой фильтр с мембраной из политетрафторэтилена и отбрасывали первые 3 мл фильтрата. Количество натриевой соли С21 определяли с помощью сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии. Полученный раствор должен содержать 0,1 мг/мл Na-соли С21 (для 100% номинальной концентрации образца).

Полученные результаты приведены ниже в таблице 4.

Таблица 4

<b>Образец</b>	<b>Анализ (% , заявленное содержание)</b>
1	100,3
2	102,1
3	104,1
4	100,9
5	98,7
6	99,3
<b>Среднее</b>	100,9
<b>Относительное стандартное отклонение</b>	1,9

После этого 26,1 г стеарата магния (Ligamed MF-2-V, Peter Greven, Германия) просеивали через сито с отверстиями 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 5.

Таблица 5

<b>Ингредиент</b>	<b>Композиция</b>	
	<b>мг/капсула</b>	<b>% масс./масс.</b>
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

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.

Сортировку по массе проводили с применением 5% предела допуска по массе-нетто содержимого капсулы, и установили, что она составляла 18,6%. После инкапсулирования капсулы вручную упаковывали в банки из полиэтилена высокой

плотности (ПЭВП) емкостью 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.

5 Примерно 600 таких капсул (полученных согласно процедуре, описанной выше в примере 3) покрывали с помощью дражировочного котла (дражировочный котел 4M8TriX с 2-литровым барабаном и соплом диаметром 0,7 мм; ProSerT, Бельгия) водной акриловой энтеросолюбильной системой покрытия, которую наносили в виде 20% раствора в воде.

10 В химическом стакане емкостью 800 мл взвешивали 640 г очищенной воды и затем к воде постепенно в течение 20 минут добавляли 160 г предварительно взвешенного Acryl-EZE® 93F19225 Clear (Colorcon) при механическом перемешивании, помещая пропеллерную мешалку в центр, как можно ближе ко дну сосуда, и формируя интенсивную воронку для гомогенизации. Перед нанесением покрытия дисперсию пропускали через сито с размером ячеек 200 мкм.

15 Для обеспечения достаточного движения капсул внутри дражировочного котла и достижения надлежащего объема, загружаемого в барабан, также добавляли 560 холостых капсул (размер 0) другого цвета (темно-зеленого) и с другой массой содержимого (410 мг/капсула с маннитом (Pearlitol 160C)), чтобы обеспечить последующее разделение путем сортировки по массе и визуального осмотра.

20 Поэтапное нанесение покрытия осуществляли с применением образцов, отобранных в заранее заданное время.

Процесс нанесения покрытия осуществляли путем заполнения барабана капсулами, установив температуру на входе 40 °С. Во время вращения барабана перед распылением раствора для нанесения покрытия капсулы нагревали до 30 °С, после чего устанавливали конечную температуру на входе.

25 В конце процесса нанесения покрытия выключали систему нагрева и давали капсулам высохнуть при медленном переворачивании.

30 Количество распыленного раствора составляло 740 г. Содержание композиции на капсулу после заполнения составляло 260,93 мг на капсулу. При массе пустой капсулы 96,1 мг и общей массе 357 мг на заполненную капсулу общая масса на покрытую/заполненную капсулу составляла 490,66 мг, что давало количество покрытия на капсулу 133,66. Это соответствовало массе покрытия на капсулу, составляющей 139,08% относительно пустых капсул и 37,44% относительно наполненных капсул.

35 Указанные капсулы подвергали стандартному (2.9.1 аппарат В; с дисками) двухэтапному испытанию на распадаемость согласно *Европейской фармакопее* (10-е издание), в котором капсулы с покрытием (n = 6) подвергали:

(a) pH 1,2 (0,1 н. раствор HCl в воде, полученный путем смешивания 250 мл 0,2 М раствора NaCl, 425 мл 0,2 М раствора HCl и 325 мл очищенной воды); и

(b) pH 6,8 с применением фосфатного буфера (полученного путем смешивания 250 мл 0,2 М гидрофосфата калия, 112 мл 0,2 М NaOH и 638 мл очищенной воды).

5       Аппарат состоял из узла корзинки-штатива, устройства для подъема и опускания корзинки, корзинки объемом 1 л и термостатирующего устройства для нагревания жидкости до 37 °C ( $\pm 2$  °C). Узел корзинки-штатива был сконструирован таким образом, чтобы вмещать 3 капсулы в 3 разных прозрачных цилиндрических трубках, помещенных на сетку из нержавеющей стали, которая обеспечивала поступление раствора в трубки.

10       Для указанных экспериментов цилиндрические прозрачные пластмассовые диски с пятью отверстиями помещали поверх плавающих капсул для удержания их внутри трубки во время теста (без дисков капсулы плавали бы на поверхности среды).

15       Согласно *Европейской фармакопее* капсулы с устойчивой к действию желудочного сока оболочкой должны выдерживать в кислой среде 2 часа, не проявляя признаков распадаемости или разрыва, приводящих к утечке содержимого.

Через 2 часа узел корзинки-штатива осторожно высушивали и визуально осматривали капсулы с покрытием для выявления какого-либо признака деформации или разрыва.

20       Затем корзинку переносили в фосфатный буферный раствор с pH 6,8. Согласно спецификации *Европейской фармакопее* все капсулы должны распадаться в течение 60 минут.

Визуальный осмотр показал полностью неповрежденные капсулы в кислой среде (a) и быструю распадаемость капсул в более щелочной среде (b) и, соответственно, то, что капсулы были успешно покрыты энтеросолюбильным веществом.

25       Пример 4  
Исследование стабильности лекарственной формы согласно настоящему изобретению

30       В исследовании по оценке стабильности тестировали капсулы с энтеросолюбильным покрытием, полученные посредством способа, описанного выше в примере 3, в клинической типичной упаковке при условиях хранения согласно ICH (Международный совет по гармонизации), включающих: (i) 25 °C и относительную влажность 60% (условия длительного хранения) и (ii) 40 °C и относительную влажность 75% (условия ускоренного хранения).

35       Конечная композиция описана ниже в таблице 6.

Таблица 6

Ингредиенты	Концентрация (мг/капсула) дозировка 50 мг
С21 (свободная кислота)	50
Маннит (Pearlitol® 50С)	203,38
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	2,14
Стеарат магния (Ligamed® MF-2-V)	2,61
Vcaps Plus, размер 0, белые непрозрачные	1 штука
Покрывающий слой (Acryl-EZE®; (% относительно пустой капсулы)	139,08

5 Результаты исследования стабильности при различных условиях и времени хранения представлены ниже в таблицах 7 (результаты анализа и хроматографическая чистота) и 8 (распадаемость). Содержание воды измеряли методом титрования по Карлу Фишеру. Примесь 1 ранее известна для С21, тогда как примеси 2 и 3 являются новыми. LOR обозначает предел отчетности (т.е. 0,10%, заявленное содержание).

10 Таблица 7

Условие	Время (месяцы)	Содержание воды (% масс./масс.)	С21 (% заявленное содержание)	Примеси (% заявленное содержание)			
				1	2	3	Сумма ( $\leq 2$ )
	Начальный момент времени	-	95,2	0,20	0,16	< LOR	0,36
25 °С и относительная влажность 60%	3	-	97,8	0,22	0,15	< LOR	0,37
	4,5	<0.5	98,8	0,24	0,15	< LOR	0,39
	6	<0.5	100,7	0,24	0,15	< LOR	0,39
40 °С и относительная влажность 75%	3	-	95,4	0,60	0,14	< LOR	0,75
	4,5	<0.5	97,1	0,80	0,14	< LOR	0,94
	6	<0.5	101,9	1,0	0,15	< LOR	1,2

Таблица 8

Условие	Время (месяцы)	Среда	Среднее (мин:с)	Относительное стандартное отклонение, %
	Начальный момент времени	0,1 М НСl pH 1,2	Нет данных	Нет данных
		Фосфатный буфер pH 6,8	33:55	<0,1
25 °С и относительная	3	0,1 М НСl pH 1,2	Нет данных	Нет данных

влажность 60%		Фосфатный буфер рН 6,8	28:57	6,9
	4,5	0,1 М НСl рН 1,2	Нет данных	Нет данных
		Фосфатный буфер рН 6,8	26:39	7,5
	6	0,1 М НСl рН 1,2	Нет данных	Нет данных
		Фосфатный буфер рН 6,8	31:48	8,8
	40 °С и относительная влажность 75%	3	0,1 М НСl рН 1,2	Нет данных
Фосфатный буфер рН 6,8			25:24	7,8
4,5		0,1 М НСl рН 1,2	Нет данных	Нет данных
		Фосфатный буфер рН 6,8	25:53	7,5
6		0,1 М НСl рН 1,2	Нет данных	Нет данных
		Фосфатный буфер рН 6,8	27:57	6,2

Все результаты исследования распадаемости и стабильности соответствовали ожиданиям, капсулы с энтеросолюбильным покрытием не растворялись в кислой среде и быстро растворялись при рН 6,8. Содержание активного ингредиента было стабильным в течение 6-месячного периода исследования стабильности при обоих условиях хранения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая лекарственная форма, подходящая для перорального введения в желудочно-кишечный тракт, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую
- 5 N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль, в которой N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид или его соль защищены с помощью покрытия, содержащего энтеросолюбильное вещество.
- 10 2. Лекарственная форма по п. 1, в которой энтеросолюбильное вещество представляет собой фталат поливинилацетата или сополимер метакриловой кислоты.
3. Лекарственная форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что конечная лекарственная форма включает пилюлю, таблетку, капсулу или пленку с
- 15 энтеросолюбильным покрытием.
4. Лекарственная форма по п. 3, отличающаяся тем, что конечная лекарственная форма представляет собой капсулу с энтеросолюбильным покрытием.
- 20 5. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид или его соль представлены в форме порошка, простой смеси, гранул, пеллет, шариков, раствора или суспензии.
- 25 6. Лекарственная форма по п. 5, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой простую порошкообразную смесь.
7. Лекарственная форма по п. 6, который зависит от п. 4, отличающаяся тем, что указанная капсула представляет собой двустворчатую капсулу с твердой оболочкой.
- 30 8. Лекарственная форма по п. 7, отличающаяся тем, что указанная капсула содержит гидроксипропилметилцеллюлозу.
9. Лекарственная форма по п. 5, отличающаяся тем, что указанная форма
- 35 представляет собой суспензию частиц N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-

илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида или его соли в липидном носителе, в котором он(она) нерастворимы.

5 10. Лекарственная форма по п. 9, который зависит от п. 4, отличающаяся тем, что указанная капсула представляет собой цельную капсулу с мягкой оболочкой.

11. Лекарственная форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная капсула содержит желатин.

10 12. Лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме частиц, имеющих средний диаметр по массе и/или по объему, составляющий не более примерно 50 мкм.

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

20 14. 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.

25 15. Способ получения лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов, включающий покрытие композиции, содержащей N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль, энтеросолюбильным веществом.

30 16. Способ получения лекарственной формы по любому из п.п. 4-14, включающий введение N-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамида или его фармацевтически приемлемой соли в капсулу, покрытую энтеросолюбильным веществом.

17. Лекарственная форма, получаемая способом по п. 15 или п. 16.

35 18. Лекарственная форма по любому из п.п. 1-14 или 17 для применения при лечении интерстициального заболевания легких.

19. Применение лекарственной формы по любому из п.п. 1-14 или 17 для производства лекарственного средства для лечения интерстициального заболевания легких.

5

20. Способ лечения интерстициального заболевания легких, включающий введение лекарственной формы по любому из п.п. 1-14 или 17 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

10 21. Лекарственная форма для применения по п. 18, применение по п. 19 или способ лечения по п. 20, отличающиеся тем, что указанное интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический фиброз легких.

15 22. Лекарственная форма для применения по п. 18, применение по п. 19 или способ лечения по п. 20, отличающиеся тем, что интерстициальное заболевание легких представляет собой саркоидоз.

23. Лекарственная форма по любому из п.п. 1-14 или 17 для применения при лечении повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом.

20

24. Применение лекарственной формы по любому из п.п. 1-14 или 17 для производства лекарственного средства для лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом.

25 25. Способ лечения повреждения тканей, вызванного респираторным вирусом, включающий введение лекарственной формы по любому из п.п. 1-14 или 17 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

30 26. Лекарственная форма для применения по п. 23, применение по п. 24 или способ лечения по п. 25, отличающиеся тем, что указанное повреждение включает повреждение и/или дисфункцию ткани слизистой оболочки дыхательных путей, вызванные респираторным вирусом.

27. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по п. 26, отличающиеся тем, что респираторный вирус представляет собой коронавирус или вирус гриппа.

5 28. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по п. 27, отличающиеся тем, что респираторный вирус представляет собой коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома.

10 29. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по любому из п.п. 23-28 (соответственно), отличающиеся тем, что лечение включает лечение симптомов заболевания, которое вызвано или было вызвано указанным вирусом.

15 30. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по п. 29, 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.

20 31. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по любому из п.п. 18-30 (соответственно), отличающиеся тем, что лечение включает предотвращение заболеваемости и/или смертности при соответствующем состоянии.

25 32. Лекарственная форма для применения, применение или способ лечения по любому из п.п. 18-31 (соответственно), отличающиеся тем, что указанную композицию вводят пероральным путем.