

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042709**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.16

(21) Номер заявки
202092131

(22) Дата подачи заявки
2019.03.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/5383* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) **НОВЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ДВОЙНЫЕ
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА NK-1/NK-3**

(31) **62/642,622**

(32) **2018.03.14**

(33) **US**

(43) **2020.11.27**

(86) **PCT/EP2019/056303**

(87) **WO 2019/175253 2019.09.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КЭНДИ ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД
(GB)**

(72) Изобретатель:
**Трауэр Майк, Керр Мэри, Элдер
Дэвид (GB), Лазаро Моника, Буш
Дерек (US)**

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

(56) **WO-A1-2011023733**

(57) В изобретении в целом описаны новые фармацевтические препараты, содержащие 2-[3,5-бис-(трифторметил)фенил]-N-{4-(4-фтор-2-метилфенил)-6-[(7S,9aS)-7-(гидроксиметил)гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил]-3-пиридинил}-N,2-диметилпропанамид, способы их получения и применение в лекарственной терапии.

B1

042709

042709

B1

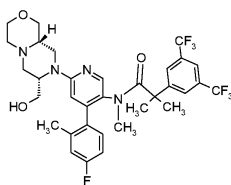
Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым фармацевтическим препаратам, содержащим двойные антагонисты рецептора NK-1/NK-3, точнее, содержащие 2-[3,5-бис-(трифторметил)фенил]-N-{4-(4-фтор-2-метилфенил)-6-[(7S,9aS)-7-(гидроксиметил)гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил]-3-пиридинил}-N,2-диметилпропанамид, к способам их получения и к их применению в лекарственной терапии.

Уровень техники

Тахикинины относятся к семейству обладающих короткой цепью пептидов, которые широко распространены в центральной и периферической нервных системах млекопитающих (Bertrand and Geppetti, Trends Pharmacol. Sci. 17: 255-259 (1996)). Они обладают одинаковой С-концевой последовательностью Phe-Хaa-Gly-Leu-Мет-NH₂. Тремя главными тахикининами являются вещество Р (SP), нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKВ), обладающие предпочтительным средством к рецепторам трем разных подтипов, называемым нейрокинин (NK)-1, NK-2 и NK-3 соответственно.

Соединения, обладающие селективным средством одновременно к обоим рецепторам NK-1 и NK-3, называемые двойными антагонистами рецептора NK-1/NK-3. Так, например, установлено, что 2-[3,5-бис-(трифторметил)фенил]-N-{4-(4-фтор-2-метилфенил)-6-[(7S,9aS)-7-(гидроксиметил)гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил]-3-пиридинил}-N,2-диметилпропанамид (соединение А), обладающий следующей структурой:



(соединение А)

является эффективным в качестве двойного антагониста рецептора NK-1/NK-3.

Также известно соединение А, находящееся в безводной кристаллической форме. Так, соединение А, находящееся в безводной кристаллической форме, описано в WO 2011023733, например, оно обладает пиками при углах 2-тета, равных 4,3±0,1, 7,9±0,1, 9,8±0,1, 10,7±0,1, 10,8±0,1, 13,3±0,1, 14,0±0,1, 15,1±0,1 градуса, это соответствует межплоскостным расстояниям, равным 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 и 5,9 ангстрем (Å) соответственно (ниже в настоящем изобретении "форма 1").

Известно, что соединение А или его фармацевтически приемлемые соли, включая его кристаллическую форму 1, в частности, применимы для лечения зависимых от полового гормона заболеваний, включая приливы крови (WO 2016/184829).

Необходимо, чтобы при введении соединения А нуждающемуся в нем субъекту оно находилось на участке воздействия в таком количестве и в течение такого промежутка времени, которые в соответствии с фармакокинетическим (ФК) воздействием являются достаточными для обеспечения терапевтического воздействия, при этом действующая концентрация соединения А не должна являться слишком высокой, поскольку это может привести к вызванным лечением побочным эффектам. Поэтому существуют два ключевых параметра, связанные с ФК воздействием соединения А, которые необходимо учитывать для обеспечения того, что доза этого лекарственного средства, вводимая пациенту, постоянно обеспечивает такие действующие концентрации, которые приводят к необходимому терапевтическому воздействию при сведении к минимуму возможности возникновения побочных эффектов. Первым параметром является ФК вариабельность, которая является мерой изменения действующих концентраций, обеспеченных при использовании одинаковых доз лекарственного средства. ФК вариабельность, которую обычно определяют, как выраженный в процентах коэффициент вариации (КВ, %), должна являться низкой, чтобы при любой заданной дозе вводимого соединения концентрации в плазме (и максимальная обеспеченная концентрация лекарственного средства в плазме [C_{макс}], и действующая концентрация [площадь под кривой [ППК]) у субъекта являлись сходными. Для достижения этих целей обычно необходимо, чтобы при любой заданной дозе конкретного лекарственного средства КВ (%) составлял <50%. Вторым параметром является биологическая доступность соединения А, которая определена, как доля лекарственного средства, содержащегося во вводимой дозированной форме, которая попадает в системный кровоток, и поэтому она определяет действующую концентрацию лекарственного средства. Необходимо, чтобы биологическая доступность, обеспеченная при введении дозы конкретного лекарственного средства нуждающемуся в нем субъекту, обеспечивала необходимые действующие концентрации лекарственных средств.

Известно, что приготовление лекарственного средства (дозированной формы), а именно методика, с помощью которой активное лекарственное средство объединяют с другими разными неактивными веществами (инертные наполнители) с получением готового лекарственного продукта, может оказывать влияние на эти два критически важных ФК параметра. При этом также необходимо, чтобы такие препараты обеспечивали поддержание стабильности активного лекарственного средства, в идеальном случае при хранении при условиях окружающей среды в течение длительного времени. Поэтому поддержание стабильности активного лекарственного средства является третьим ключевым параметром, который необходимо учитывать при разработке нового лекарственного продукта.

Ранее соединение А, находящееся в форме 1, готовили для перорального введения в виде твердых дозированных форм лекарственного продукта и их вводили являющимся людьми субъектам при проведении фаз 1 и 1b/2 клинических исследований.

Результаты ФК исследования, полученные для твердой дозированной формы - таблетки, вводимой при одной дозе, равной 100 или 200 мг соединения А (форма 1), 16 здоровым добровольцам мужского и женского пола при проведении фазы 1 клинического исследования, приведены в табл. 1. Результаты показывают неприемлемое значение ФК вариабельности, выраженной как КВ (%), который находится в диапазоне от 69,9 до 120%, и высокие значения отношений минимального и максимального значения ФК параметров, находящиеся в диапазоне от 9,8 до 20,1.

Таблица 1

Результаты ФК исследований, полученные при введении одной дозы при проведении фазы 1 клинического исследования соединения А (форма 1) с использованием твердой дозированной формы лекарственного продукта - таблетки

Разрабатываемая форма: безводная кристаллическая форма (форма 1)								
Исследуемые группы: здоровые добровольцы мужского и женского пола								
Препарат	ФК параметр	Доза (мг)	N	Среднее геометрическое	КВ, %	Минимальное значение (мин.)	Максимальное значение (макс.)	Отношение (макс.:мин.)
Твердые дозированные формы - таблетки [^] (одна доза)	C _{макс.} (нг/мл)	100	16	880	101	120	2411	20,1
		200		795	120	169	2268	13,4
	ППК ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	100	3309	69,9	679	6625	9,8	
		200	4424	76,3	1237	12937	10,5	

Разъяснение: КВ, % = выраженный в процентах коэффициент вариации.

[^] Порошкообразная смесь соединения А, находящегося в безводной кристаллической форме (форма 1), которую прессовали и получали лекарственный продукт - таблетку.

Проводили вторую фазу 1b/2 клинического исследования, включающую повторяющееся введение дозы дополнительной твердой дозированной формы - капсулы из твердого желатина, содержащей соединение А (форма 1), женщинам, находящимся в периоде постменопаузы, испытывающим вазомоторные симптомы в диапазоне от среднего до тяжелого уровня. Исследуемыми дозами являлись равные 50, 100, 150 и 300 мг, которые вводили перорально один раз в сутки в течение 14 дней. Каждую дозу вводили группе из 13 или 15 субъектов. Все дозы вводили с использованием препарата-капсулы, содержащей 50 мг. Для обеспечения разовых доз, равных более 50 мг, пациентам в группе с каждой из доз одновременно вводили соответствующее количество капсул. Результаты ФК исследований, полученные в стационарном состоянии после введения доз в течение 14 дней, приведены в табл. 2. В этом исследовании при повторяющемся введении доз с использованием твердой дозированной формы лекарственного продукта - капсулы из твердого желатина также получено неприемлемо высокое значение ФК вариабельности, выраженной как КВ (%), который находится в диапазоне от 64,7 до 131,2%, и высокие значения отношений минимального и максимального значения ФК параметров, находящиеся в диапазоне от 6,1 до 36,5.

Таблица 2

Результаты ФК исследований, полученные в стационарном состоянии после повторяющегося введения дозы при проведении фазы 1b/2 клинического исследования соединения А (форма 1) с использованием твердой дозированной формы лекарственного продукта - капсулы из твердого желатина

Разрабатываемая форма: безводная кристаллическая форма (форма 1)								
Исследуемые группы: женщины, находящиеся в периоде постменопаузы, испытывающие вазомоторные симптомы в диапазоне от среднего до тяжелого уровня								
Препарат	ФК параметр	Доза (мг)	N	Среднее геометрическое	КВ, %	Минимальное значение (мин.)	Максимальное значение (макс.)	Отношение (макс.:мин.)
Твердые дозированные формы - капсулы из твердого желатина [^] (стационарное состояние, день 14)	C _{макс.} (нг/мл)	50	15	522	87,9	142	1544	10,9
		100	14	841	107,2	181	3856	21,3
		150	15	1188	131,2	208	5903	28,4
	ППК ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	300	13	2852	116,5	237	8653	36,5
		50	15	2342	64,7	915	5540	6,1
		100	14	3542	86,3	778	10938	14,1
150	15	5164	88,7	1564	16163	10,3		
300	13	14823	99,7	2457	79685	32,4		

Разъяснение: КВ, % = выраженный в процентах коэффициент вариации.

[^] Порошкообразная смесь соединения А, находящегося в безводной кристаллической форме (форма 1), которую капсулировали с получением капсулы из твердого желатина.

Конкретный состав твердой дозированной формы препарата - капсулы из твердого желатина, содержащей 50 мг соединения А, приведен в табл. 3.

Исследование эффективности показало, что максимальная эффективность при проведении этой фазы 1b/2 клинического исследования обеспечена при использовании одной суточной дозы лекарственного продукта - капсулы из твердого желатина, содержащего 150 мг соединения А (для этого необходимы 3 капсулы из твердого желатина, содержащее 50 мг). Повторяющееся проводимое один раз в сутки введение 150 мг соединения А обеспечивало среднее геометрическое значение действующей концентрации, ППК₀₋₂₄, равное 5164 нг·ч/мл лекарственного средства, в день 14.

Таблица 3

Состав твердой дозированной формы препарата - капсулы из твердого желатина, содержащей 50 мг соединения А [форма 1], вводимого при проведении фазы 1b/2 клинического исследования

Ингредиенты	Количество в одной капсуле (мг)	Функция
Соединение А (форма 1)	50,00	активное вещество
Внутригранулярные ингредиенты		
Моногидрат лактозы (высушенный распылением)	47,10	наполнитель
Микрокристаллическая целлюлоза (Avisel PH-101)	33,04	наполнитель
Гипромеллоза 2910	5,55	связующее
Натриевая соль кроскармеллозы	1,67	разрыхлитель
Очищенная вода (удаляли во время обработки)	22,22	раствор для гранулирования
Внегранулярные ингредиенты		
Безводная лактоза (Supel Tab 21AN)	21,89	наполнитель
Микрокристаллическая целлюлоза (PH-102)	35,00	наполнитель
Натриевая соль кроскармеллозы	5,25	разрыхлитель
Стеарат магния	1,75	смазывающий агент
Всего (внутри- и внегранулярные ингредиенты)	201,25	
Пустая капсула из твердого желатина, размер 2, непрозрачная белая/белая	1 шт.	оболочка капсулы

Несмотря на то что обеспечены действующие концентрации лекарственного средства, которые являлись эффективными при проведении фазы 1b/2 клинического исследования, ни одна из этих твердых дозированных форм препаратов, содержащих соединение А, не является подходящей для проведения дальнейших клинических исследований вследствие чрезвычайно высокого значения ФК вариабельности, обнаруженного у этих являющихся людьми субъектов.

Поэтому необходим новый фармацевтический препарат, содержащий соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, который обеспечивает уменьшенные значения ФК вариабельности у являющихся людьми субъектов, это обеспечивает уменьшение вероятности возникновения чрезвычайно высоких действующих концентраций лекарственного средства у отдельных пациентов и предоставление намного более безопасного лекарственного средства; а также позволяет избежать возникновения слишком низких действующих концентраций, которые означают, что пациент не получает терапевтически благоприятную дозу соединения А. Такие препараты также должны обладать биологической доступностью, достаточной для обеспечения терапевтических действующих концентраций соединения А в плазме. Кроме того, такие препараты должны обеспечивать хорошую стабильность соединения А во время приготовления и последующей продажи и хранения лекарственного продукта в течение длительного времени.

Средством для решения этих задач может являться препарат для капсулы из мягкого желатина. Однако специалистам в данной области техники известно, что получение лекарственных средств в растворе, предназначенном для капсулирования в капсулу из мягкого желатина, может быть сложным и может вызвать множество затруднений (Gullapalli, 2010). Эти затруднения включают перемещение содержимого капсулы из мягкого желатина между препаратом, оболочкой и внешней средой; также должна отсутствовать физическая или химическая несовместимость компонентов. Кроме того, может оказаться затруднительным идентифицировать жидкие матрицы, в которых активный ингредиент обладает достаточной растворимостью, обеспечивающей растворение необходимой целевой дозы в подходящем небольшом объеме, который необходимо капсулировать для перорального введения; в которых он не осажается во время проведения приготовления, при хранении в течение необходимого срока хранения, при соприкосновении с водной средой (растворение) и при введении *in vivo*. Кроме того, может оказаться затруднительным идентифицировать препараты, в которых лекарственное вещество, капсулированное в капсулы из мягкого желатина, является стабильным при хранении в течение длительного времени, поскольку капсулы не являются стабильными по отношению к гидролизу и окислению.

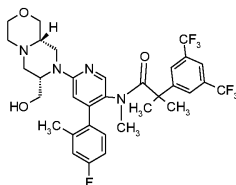
Эти технические затруднения были неожиданно преодолены и препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают всеми тремя ключевыми параметрами, описанными выше.

Точнее, в основе настоящего изобретения, в частности, лежит разработка новых препаратов, содержащих соединение А, которые обеспечивают существенно уменьшенные значения ФК вариабельности соединения А, и которые обеспечивают терапевтически действующие концентрации в плазме. Кроме того, установлено, что в таких препаратах соединение А эффективно солюбилизировано в объеме, подходящем для перорального введения, и они обладают стабильностью при хранении в течение длительного времени без возникновения повторной кристаллизации, осаждения или фазового разделения.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение, в частности, относится к фармацевтическому препарату, содержащему:

(a) 2-[3,5-бис-(трифторметил)фенил]-N-{4-(4-фтор-2-метилфенил)-6-[(7S,9aS)-7-(гидроксиметил)гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил]-3-пиридинил}-N,2-диметилпропанамида (соединение А)



(соединение А)

или его фармацевтически приемлемую соль;

(b) по меньшей мере один солюбилизатор.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является фармацевтический препарат, содержащий:

(a) соединение А и,

(b) по меньшей мере, солюбилизатор.

В некоторых вариантах осуществления соединение А находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение А находится в безводной кристаллической форме I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат дополнительно содержит антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат дополнительно содержит эмульгатор.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат дополнительно содержит одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат представляет собой препарат для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат представляет собой жидкий препарат для перорального введения.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является фармацевтический набор, включающий первую упаковку, содержащую фармацевтический препарат, соответствующий любому из предыдущих объектов, и вторую упаковку, содержащую одно или большее количество дополнительных терапевтических средств.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту соединения А в фармацевтически эффективном количестве.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является фармацевтический препарат, раскрытый в настоящем изобретении, предназначенный для применения для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является фармацевтический препарат, раскрытый в настоящем изобретении, предназначенный для применения в комбинации с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является комбинация фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, предназначенная для применения для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, в комбинации с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение комбинации фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления заболеванием является зависимое от полового гормона заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболеванием является приливы крови. В некоторых

вариантах осуществления заболеванием является связанное с массой тела заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболеванием является связанное с лептином заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболеванием является нарушение при беременности. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием является один или большее количество симптомов перименопаузы, менопаузы или постменопаузы. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием является патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, диабет, приливы, ночная потливость, ночные бодрствования. В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием является один или большее количество симптомов андропаузы.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения препаратов, предлагаемых в настоящем изобретении, путем смешивания активного ингредиента по меньшей мере с одним инертным наполнителем.

Другим объектом настоящего изобретения является способ приготовления капсулы из мягкого желатина, включающий стадии получения оболочки капсулы из мягкого желатина, смешивания препарата, содержащего соединение А или его фармацевтически приемлемые соли, и по меньшей мере одного инертного наполнителя, и капсулирования жидкого препарата в оболочку капсулы из мягкого желатина.

Если не приведено другое определение, все технические и научные термины, использованные в настоящем изобретении, обладают теми же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем описании формы единственного числа также включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Хотя при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно использовать методики и материалы, сходные с описанными в настоящем изобретении или эквивалентные им, подходящие методики и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другая литература, указанная в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Цитированная в настоящем изобретении литература не считается уровнем техники, предшествующим настоящему изобретению. В случае противоречия, определяющим является настоящее описание, включая определения. Кроме того, материалы, методики и примеры являются лишь иллюстративными и не являются ограничивающими. В случае противоречия между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в настоящем изобретении, определяющими являются химические структуры.

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения станут понятны из приведенных ниже подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлены зависимости результатов ФК исследований для отдельных животных и средние значения, полученные для твердой дозированной формы препарата для капсулы из твердого желатина, содержащей соединение А.

На фиг. 2 представлены зависимости результатов ФК исследований для отдельных животных и средние значения, полученные для жидкой дозированной формы препарата для капсулы из мягкого желатина, содержащей соединение А.

Подробное описание изобретения

Определения.

Все числовые значения, указывающие количества, выраженные в процентах количества или отношения количеств, и другие числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как во всех случаях измененные с добавлением термина "примерно".

При использовании в настоящем изобретении термины в единственном числе означают "один или большее количество" перечисленных компонентов. Для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное.

Термин "зависимое от полового гормона заболевание" при использовании в настоящем изобретении означает заболевание, которое обостряется или возникло вследствие избыточного, несоответствующего продуцирования полового гормона, включая отсутствие его продуцирования, несбалансированного или нерегулируемого продуцированием полового гормона. Примеры таких заболеваний у мужчин включают, но не ограничиваются только ими, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ), метастатическую карциному предстательной железы, тестикулярный рак, рак молочной железы, андроген-зависимые акне, себорею, гипертрихоз, мужское облысение и преждевременное половое созревание мальчиков. Примеры таких заболеваний у женщин включают, но не ограничиваются только ими, эндометриоз, аномальное половое созревание, фиброз матки, фиброму матки, сильное маточное кровотечение, дисфункциональное маточное кровотечение, зависимые от гормона типы рака (молочной железы, эндометрия, яичников, матки), гиперандрогенизм, гирсутизм, гипертрихоз, андрогенную алопецию у женщин, андроген-зависимые акне, себорею, вирусизацию, синдром поликистоза яичников (СПКЯ), предменструальное дистрофическое расстройство (ПМДР), синдром ГА-РИ-АК (гиперандрогенизм, резистентность к инсулину и акантокератодермия), гипертекоз яичников (ГА-РИ-АК вместе с гиперплазией лютеинизированных тека-клеток в строме яичника), другие проявления высоких концентраций андроген-

нов в яичниках (например, остановка созревания фолликулов, атрезия, отсутствие овуляции, дисменорея, дисфункциональное маточное кровотечение, бесплодие) и продуцирующую андроген опухоль (вирилизирующая опухоль яичников или опухоль надпочечника), и остеопороз. Другими примерами у мужчин и женщин являются гнойный гидраденит и приливы крови.

Термин "связанное с массой тела заболевание" при использовании в настоящем изобретении означает заболевание, при котором пациент страдает от патологического избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела. Примеры такого заболевания включают, но не ограничиваются только ими, генетическую предрасположенность к избыточной массе тела, ожирение, связанное с метаболическими нарушениями, или патологическое состояние, для которого терапевтически благоприятным может являться уменьшение массы тела.

Термин "связанное с лептином заболевание" при использовании в настоящем изобретении означает заболевание, при котором концентрации лептина являются несоответствующими, включая отсутствие лептина, его низкие, несбалансированные или нерегулируемые концентрации. Примерами такого заболевания являются метаболические нарушения, такие как диабет, сердечно-сосудистое заболевание, ожирение, чрезмерное потребление пищи, гипертензия, метаболический синдром и воспалительные нарушения.

Термин "нарушение при беременности" при использовании в настоящем изобретении означает нарушение, которым страдает беременная женщина. Примерами такого нарушения являются эклампсия, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, высокое артериальное давление, тошнота беременных, рвота беременных, выкидыш, боль в тазовом поясе и преждевременные роды.

Термин "симптом менопаузы" при использовании в настоящем изобретении означает симптом, связанный с менопаузой, который может быть вызван естественной причиной, хирургическим вмешательством (например, билатеральная оофорэктомия), радиологическим (т.е. лучевая терапия) или химическим воздействием. Примеры таких симптомов включают, но не ограничиваются только ими, патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, диабет, усталость, раздражительность, ухудшение познавательной способности, потерю волос, сухость кожи, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, снижение полового влечения, сухость и боль во влагалище, потерю соединительной ткани и уменьшение мышечной массы, потерю костной массы, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию, приливы крови и ночную потливость. В некоторых вариантах осуществления симптом менопаузы у женщин может быть вызван определенными типами химиотерапии, например, использованием ингибиторов ароматазы, таких как анастрозол, эксеместан, летрозол и тестолактон; агонистов рецептора гонадотропин-релизинг гормона, таких как лейпролид, бусерелин, гистрелин, гозерелин, деслорелин, нафарелин и трипторелин; антагонистов рецептора гонадотропин-релизинг гормона, таких как ASP 1701, элаголикс, релуголикс и линзаголикс (OBE2109); селективных модуляторов эстрогенового рецептора (СМЭР), таких как базедоксифен, кломифен, циклофенил, тамоксифен, ормелоксифен, торемифен, ралоксифен, лазофоксифен и оспемифен; селективных ингибиторов эстрогенового рецептора (СИЭР), таких как фулвестрант, бриланестрант и элацестрант; ингибиторов CYP17A1, таких как абиратерон, кетоконазол и севитеронел; и средств, действующих и как блокаторы андрогенового рецептора, и как ингибиторы CYP17A1, таких как галатерон.

Термин "симптом перименопаузы" при использовании в настоящем изобретении означает симптом, связанный с перименопаузой, который может быть вызван естественной причиной, хирургическим вмешательством (например, билатеральная оофорэктомия), радиологическим (т.е. лучевая терапия) или химическим воздействием.

Термин "симптом постменопаузы" при использовании в настоящем изобретении означает симптом, связанный с постменопаузой, который может быть вызван естественной причиной, хирургическим вмешательством (например, билатеральная оофорэктомия), радиологическим (т.е. лучевая терапия) или химическим воздействием.

Термин "симптом андропаузы" при использовании в настоящем изобретении означает симптом, связанный с андропаузой, который возникает вследствие постепенного уменьшения концентраций тестостерона в течение многих лет; и который также может возникнуть вследствие орхидэктомии или лечения рака предстательной железы, называемого андрогенной депривационной терапией. Примерами такого симптома являются патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, диабет, усталость, раздражительность, ухудшение познавательной способности, потеря волос, сухость кожи, инсомния, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессия, снижение полового влечения, потеря соединительной ткани и уменьшение мышечной массы, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию, приливы крови и ночная потливость. Примерами андрогенной депривационной терапии, которая вызывает симптом андропаузы у мужчин, является использование агонистов рецептора гонадотропин-релизинг гормона, таких как лейпролид, бусерелин, гистрелин, гозерелин, деслорелин, нафарелин и трипторелин; антагонистов рецептора гонадотропин-релизинг гормона, таких как ASP1701, элаголикс, релуголикс и линзаголикс (OBE2109); антиандрогенов (блокаторов андрогенового рецептора), таких как ципротеронацетат, апалутамид, бикалутамид, даролутамид, энзалутамид, флутамид, нилутамид; ингибиторов CYP17A1, таких как абиратерон, кетоконазол и

севитеронел; и средств, действующих и как блокаторы андрогенового рецептора, и как ингибиторы CYP17A1, таких как галетерон.

Термины "заболевание", "нарушение", "патологическое состояние" и "симптом" в настоящем изобретении можно использовать взаимозаменяемым образом и они обладают одним и тем же значением.

Термин "приливы крови" и "приступообразное ощущение жара" и "вазомоторный симптом" в настоящем изобретении можно использовать взаимозаменяемым образом и они обладают одним и тем же значением.

Термины "лечение", "лечить", "предупреждение" и "предупреждать" при использовании в настоящем изобретении означают обеспечение необходимого фармакологического, физиологического, дерматологического или косметического эффекта у нуждающегося в нем субъекта. Эффект может быть профилактическим, т.е. обеспечивающим полное или частичное предупреждение патологического состояния или заболевания, или нарушения, или его симптома, и/или может быть терапевтическим, т.е. обеспечивающим частичное или полное излечение патологического состояния или заболевания, или нарушения, и/или неблагоприятного симптома или эффекта, приписываемого этому патологическому состоянию или заболеванию, или нарушению. Так, например, эти термины могут означать любое лечение или предупреждение патологического состояния или заболевания у нуждающегося в нем субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), и включают: (а) предупреждение появления патологического состояния или заболевания, нарушения или его симптома у субъекта, который может быть предрасположен к патологическому состоянию или заболеванию, или нарушению, но у которого оно пока не диагностировано; (б) подавление патологического состояния или заболевания, нарушения или его симптома, например, остановку его развития; и (с) облегчение, ослабление или улучшение протекания патологического состояния или заболевания, или нарушения, или его симптома, например, обеспечение регрессии патологического состояния или заболевания, или нарушения, или его симптома.

Термин "эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество лекарственного средства или терапевтического средства, или фармацевтического средства, которое обеспечивает биологическую или медицинскую реакцию ткани, системы, животного или человека, которые изучает, например, исследователь, клиницист или ветеринар.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" при использовании в настоящем изобретении означает соли, подходящие для использования в медицине, содержащие фармацевтически приемлемый анион или катион.

Термины "эффективное количество" или "достаточное количество" при использовании в настоящем изобретении в отношении активного ингредиента означают количество, необходимое для обеспечения необходимой биологической реакции. При использовании в настоящем изобретении термины "фармацевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективная доза" означают количество или дозу средства, соединения, вещества или композиции, содержащей соединение, которое, по меньшей мере, является достаточным для обеспечения поддающегося обнаружению терапевтического воздействия. Воздействие можно обнаружить с помощью любой методики анализа, известной в данной области техники. Точное количество, эффективное для субъекта, зависит от массы тела, роста и состояния здоровья субъекта; природы и тяжести патологического состояния, и лекарственного средства, выбранного для введения.

Термин "субъект" при использовании в настоящем изобретении включает млекопитающее. Млекопитающим может являться, например, любое млекопитающее, например человек, примат, птица, мышь, крыса, домашняя птица, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. В некоторых вариантах осуществления млекопитающим является человек.

Термин "близость во времени" при использовании в настоящем изобретении означает, что введение одного терапевтического средства (например, соединения А или фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении) проводят в пределах промежутка времени до или после введения другого терапевтического средства (например, одного или большего количества дополнительных терапевтических средств) таким образом, что терапевтическое воздействие одного терапевтического средства перекрывается с терапевтическим воздействием другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое воздействие одного терапевтического средства полностью перекрывается с терапевтическим воздействием другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления "близость во времени" означает, что введение одного терапевтического средства проводят в пределах промежутка времени до или после введения другого терапевтического средства таким образом, что обеспечивается синергетическое воздействие одного терапевтического средства и другого терапевтического средства. "Близость во времени" может быть разной в зависимости от различных факторов, включая, но не ограничиваясь только ими, возраст, пол, массу тела, наследственность, медицинское показание, анамнез болезни и анамнез лечения субъекта, которому вводят терапевтические средства; подвергающееся лечению заболевание или патологическое состояние; необходимый терапевтический результат; дозу, частоту введения дозы и продолжительность введения дозы терапевтических средств; фармакокинетику и фармакодинамику терапевтических средств; и путь (пути), с помощью которых вводят терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления "близость во времени" означает в преде-

лах 15 мин, в пределах 30 мин, в пределах 1 ч, в пределах 2 ч, в пределах 4 ч, в пределах 6 ч, в пределах 8 ч, в пределах 12 ч, в пределах 18 ч, в пределах 24 ч, в пределах 36 ч, в пределах 2 дней, в пределах 3 дней, в пределах 4 дней, в пределах 5 дней, в пределах 6 дней, в пределах 1 недели, в пределах 2 недель, в пределах 3 недель, в пределах 4 недель, в пределах 6 недель или в пределах 8 недель. В некоторых вариантах осуществления многократное введение одного терапевтического средства можно проводить близко во времени с однократным введением другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления "близость во времени" может меняться во время цикла лечения или в пределах режима дозирования.

Термин "набор" при использовании в настоящем изобретении означает комбинацию компонентов, такую как комбинация композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, и другого продукта, предназначенного для, без наложения ограничений, восстановления, активации и инструментов/устройств для доставки, введения, диагностики и исследования биологической активности или характеристики. Наборы необязательно включают инструкции по использованию.

Термин "инертный наполнитель" при использовании в настоящем изобретении означает солибилитатор, антиоксидант или эмульгатор.

Фармацевтические препараты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления масса фармацевтического препарата находится в диапазоне от примерно 10 мг до примерно 10 г, от примерно 20 мг до примерно 5 г, от примерно 50 мг до примерно 2 г, от примерно 100 мг до примерно 1 г, от примерно 200 до примерно 800 мг, от примерно 300 до примерно 700 мг, от примерно 350 до примерно 650 мг, от примерно 400 до примерно 600 мг, от примерно 450 до примерно 550 мг, от примерно 460 до примерно 540 мг, от примерно 470 до примерно 530 мг, от примерно 480 до примерно 520 мг или от примерно 490 до примерно 510 мг. В некоторых вариантах осуществления масса фармацевтического препарата равна примерно 500 мг.

В некоторых вариантах осуществления масса фармацевтической композиции находится в диапазоне от 500 до 1600 мг; предпочтительно от 800 до 1200 мг.

В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, содержащейся в фармацевтическом препарате, находится в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 50% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 40% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 30% мас./мас., от примерно 0,5 до примерно 20% мас./мас., от примерно 0,8 до примерно 15% мас./мас. или от примерно 1 до примерно 10% мас./мас. Предпочтительно, если она равна от 5 до 10% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, содержащейся в фармацевтическом препарате, находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 500 мг, от примерно 1 до примерно 250 мг, от примерно 1 до примерно 100 мг, от примерно 2 до примерно 50 мг, от примерно 3 до примерно 40 мг, от примерно 4 до примерно 30 мг или от примерно 5 до примерно 29 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, содержащейся в фармацевтическом препарате, составляет примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 24 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг или примерно 29 мг.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит соединение А.

В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения А, содержащегося в фармацевтическом препарате, находится в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 50% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 40% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 30% мас./мас., от примерно 0,5 до примерно 20% мас./мас., от примерно 0,8 до примерно 15% мас./мас. или от примерно 1 до примерно 10% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения А, содержащегося в фармацевтическом препарате, находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 500 мг, от примерно 1 до примерно 250 мг, от примерно 1 до примерно 100 мг, от примерно 2 до примерно 50 мг, от примерно 3 до примерно 40 мг, от примерно 4 до примерно 30 мг или от примерно 5 до примерно 29 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения А, содержащегося в фармацевтическом препарате, составляет примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 24 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг или примерно 29 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения А, содержащегося в фармацевтическом препарате, находится в диапазоне от 10 до 80 мг. Предпочтительно, если оно составляет 10 мг, 25 мг, 40 мг или 60 мг.

В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения А, содержащегося в фармацевтическом препарате, находится в диапазоне от 25 до 160 мг/сутки. Предпочтительно, если она составляет 25 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг и 160 мг/сутки.

Примеры соединения А и его фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются только ими, описанные в WO 2007/028654, патенте US № 8093242 и WO 2011/023733, полные содержания которых включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение А находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение А находится в кристаллической форме, описанной в WO 2011023733, например, оно обладает пиками при углах 2-тета, равных $4,3\pm 0,1$, $7,9\pm 0,1$, $9,8\pm 0,1$, $10,7\pm 0,1$, $10,8\pm 0,1$, $13,3\pm 0,1$, $14,0\pm 0,1$, $15,1\pm 0,1^\circ$, это соответствует межплоскостным расстояниям, равным 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 и 5,9 Å соответственно ("форма 1").

Методики получения соединения А и его фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются только ими, описанные в WO 2007/028654, патенте US № 8093242 и WO 2011/023733, полные содержания которых включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Солюбилизаторы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит солюбилизатор.

В некоторых вариантах осуществления концентрация солюбилизатора находится в диапазоне от примерно 70 до примерно 99,9% мас./мас., от примерно 75 до примерно 99,7% мас./мас., от примерно 80 до примерно 99,5% мас./мас., от примерно 85 до примерно 99,2% мас./мас. или от примерно 90 до примерно 99% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация солюбилизатора находится в диапазоне от примерно 50 до примерно 99% мас./мас., от примерно 55 до примерно 95% мас./мас., от примерно 60 до примерно 90% мас./мас., от примерно 65 до примерно 85% мас./мас., от примерно 67 до примерно 82% мас./мас. или от примерно 69 до примерно 79% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация солюбилизатора находится в диапазоне от примерно 35 до примерно 95% мас./мас., от примерно 40 до примерно 90% мас./мас., от примерно 45 до примерно 85% мас./мас., от примерно 55 до примерно 80% мас./мас., от примерно 60 до примерно 75% мас./мас. или от примерно 62 до примерно 72% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация солюбилизатора находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 70% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 25 до примерно 60% мас./мас., от примерно 30 до примерно 55% мас./мас., от примерно 35 до примерно 50% мас./мас. или от примерно 37 до примерно 47% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация солюбилизатора находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 60% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 20 до примерно 55% мас./мас., от примерно 25 до примерно 50% мас./мас., от примерно 30 до примерно 45% мас./мас. или от примерно 32 до примерно 42% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация солюбилизатора находится в диапазоне от примерно 10 до примерно 50% мас./мас., от примерно 15 до примерно 45% мас./мас., от примерно 20 до примерно 40% мас./мас., от примерно 22 до примерно 37% мас./мас. или от примерно 24 до примерно 34% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация солюбилизатора находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 40% мас./мас., от примерно 8 до примерно 35% мас./мас., от примерно 10 до примерно 30% мас./мас., от примерно 12 до примерно 27% мас./мас. или от примерно 14 до примерно 24% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация солюбилизатора находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 25% мас./мас., от примерно 4 до примерно 20% мас./мас., от примерно 5 до примерно 17% мас./мас., от примерно 6 до примерно 14% мас./мас. или от примерно 7 до примерно 13% мас./мас.

Подходящие солюбилизаторы включают, но не ограничиваются только ими, любой один или смесь следующих [регистрационные №№ CAS указаны в скобках]: анионогенный эмульгирующий воск [8014-38-8], также называемый как Collone H.V., Crodex A., Cyclonette Wax, Kerawax, Lanette S.X., Lanette W.; бензалконийхлорид (алкилдиметил(фенилметил)аммонийхлорид [8001-54-5]), также называемый как Nuamine 3500, Pentonium, Zephiran; бензэтонийхлорид (N,N-диметил-N-[2-[2-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]этокси]этил)бензолметанаминийхлорид [121-54-0], моногидрат н-диизобутилфеноксидитоксиэтилдиметилбензиламмонийхлорида [5929-09-9]); бензиловый спирт (бензолметанол [100-51-6]); бензилбензоат (фенилметилэтер бензойной кислоты [120-51-4]); бетадекс - натриевая соль сульфобутилового эфира (натриевая соль сульфобутилового эфира β-циклодекстрина [182410-00-0]), также называемый как ADVASEP-7, Capitsol; цетилпиридинийхлорид (1-гексадецилпиридинийхлорид [123-05-5], моногидрат 1-гексадецилпиридинийхлорида [6004-24-6]), также называемый как Seracol, Seracol Хлорид, Cetamium, Dobendan, Medilave, Pristacin, Pyrisept; холести-

раминная смола (холестирамин [11041-12-6]), также называемая, как DUOLITE AP143, пуrolит A430MR; циклодекстрины (α -циклодекстрин [10016-20-3], β -циклодекстрин [7585-39-9], γ -циклодекстрин [17465-86-0]), также называемые, как Cavitron, Encapsin, Cavamax W6 Pharma, Cavamax W7 Pharma, Cavamax W8 Pharma, E459, Kleptose); моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (2-(2-этоксизтокси)этанол [111-90-0]), также называемый как карбитол, транскутол HP, транскутол P; диметил- β -циклодекстрин (ди-О-метил- β -циклодекстрин [51166-71-3]); фумаровая кислота ((E)-2-бутендиоевая кислота [110-17-8]); глицерилмонокаприлат (1,3-дигидрокси-2-пропанилоктаноат [26402-26-6]), также называемый как Imwitor 308; глицериллаурат (2,3-дигидроксипропилдодеканоеат [142-18-7]), также называемый как Aldo MLD KFG, Cithrol GML, Colonial Monolaurin, Imwitor 312, Lauricidin, Lumulse GML K, Ultrapure GML; глицерилдилаурат (2-додеканоиокси-3-гидроксипропил)додеканоеат [17598-94-6; 27638-00-2]), также называемый как капмул GDL; глицериллинолеат (2,3-дигидроксипропил-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат [2277-28-3; 26545-74-4]), также называемый как Maisine; глицерилмоностеарат (моноэфир октадекановой кислоты с 1,2,3-пропантриолом [31566-31-1]), также называемый как капмул GMO-50K, Cutina GMS V, Dermowax GMS, DUBCARE GMS, Emalex GMS, Imwitor 191, Imwitor 491, Imwitor 900, Imwitor 900K, Kessco GMS, Lonzest GMS, Myvaplex 600P, Myvaplex, Protachem GMS-450, Rheodol MS-165V, Starfol GMS, Stepan GMS, Tegin 90, Tegin 503, Tegin 515, Tegin 4100, Tegin M, Ultimate GMS; моно- и диглицериды жирных кислот (главным образом каприловой и каприновой) (моно- и диглицериды, глицеринмонокаприлокапринат типа I, глицерилмонокаприлокапринат типа 1), также называемый как капмул MCM, Imwitor 988; моно-, ди- и триглицериды жирных кислот [73398-61-5], также называемые, как Imwitor 742; гидроксипропил-бетадекс (2-гидроксипропиловый эфир β -циклодекстрина [94035-02-6; 128446-35-5]), также называемый как Cava-sol W7 HP Pharma, Kleptose HPB; гидроксиэтил- β -циклодекстрин (2-гидроксиэтиловый эфир β -циклодекстрина [98513-20-3; 128446-32-2]); гипромеллоза (2-гидроксипропилметиловый эфир целлюлозы [9004-65-3]), также называемая, как Anycoat C, гипромеллоза Benecel, BonuCel, целлюлоза Headcel, Mecellose, метилцеллюлоза, Metolose, Pharmacoat, Rutocel, Vivapharm HPMC; ланолиновые спирты [8027-33-6], также называемые, как Argowax, Lanis AL, Lantrol 1780, Ritawax, Super Hartolan; лецитин [8002-43-5; 8030-76-01; 93685-90-6], также называемый как Coatsome NC, E322, Epikuron, Lecigran, Lipoid, Phosal 53 MCT, Phospholipon 100 H, ProKote LSC, Sternfine, Sternpur, Topcithin, Yelkin; линолевая кислота ((Z,Z)-9,12-октадекадиеновая кислота [60-33-3]), также называемая, как Emersol 310, Emersol 315, Patolyn, Polylin № 515; меглумин (1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцит [6284-40-8]); метилпирролидон (1-метилпирролидин-2-он [872-50-4]), также называемый как M-Pyrol, Pharmasolve; ниацинамид (3-пиридинкарбоксамид [98-92-0]), также называемый как витамин B3; неионогенный эмульгирующий воск [97069-99-0], также называемый как Collone NI, Crodex N, Emulgade 1000NI, Kerawax, Lipowax P, эмульгирующий воск Masurf, Permulin D, Polawax, Ritachol 2000, T-Wax; олеиновая кислота ((Z)-9-октадеценная кислота [112-80-1]), также называемая, как Crodolene, Crossential 094, Emersol, Glycon, Groco, Hy-Phi, Industriene, Metaupon, Neo-Fat, Priolene; олеиловый спирт ((Z)-9-октадецен-1-ол [143-28-2]), также называемый как HD-Eutanol V PH, Novol, Ocenol; фосфолипиды, также называемые, как Coatsome, Lipoid, PhosphoLipid, конкретными примерами являются дилауроилфосфатидилхолин [18194-25-7], также называемый как Coatasome MC-2020, PhosphoLipid-DPAPC; димиристоилфосфатидилхолин [18194-24-6], также называемый как Coatasome MC-4040, Lipoid PC 14:0/14:0 (ДМФХ), PhosphoLipid-ДМФХ; дипальмитоилфосфатидилхолин [63-89-8], также называемый как Coatasome MC-6060, Lipoid PC 16:0/16:0 (ДПФХ), PhosphoLipid-ДПФХ; дистеароилфосфатидилхолин [816-94-4], также называемый как Coatasome MC-8080, Lipoid PC 18:0/18:0 (ДСФХ), PhosphoLipid-ДСФХ; диолеилфосфатидилхолин [4235-95-4], также называемый как Coatasome MC-8181, Lipoid PC 18:1/18:1 (ДОФХ), PhosphoLipid-ДОФХ; диэрукоилфосфатидилхолин [51779-95-4], также называемый как PhosphoLipid-DERPC; пальмитоилолеилфосфатидилхолин [26853-31-6], также называемый как Coatasome MC-6081, PhosphoLipid-ПОФХ; натриевая соль димиристоилфосфатидилглицерина [67232-80-8], также называемая, как Coatasome MG-4040LS, Lipoid PG 14:0/14:0 (ДМФГ), PhosphoLipid-ДМФГ; натриевая соль дипальмитоилфосфатидилглицерина [67232-81-9], также называемая, как Coatasome MG-6060LS, Lipoid PG 16:0/16:0 (ДПФГ), PhosphoLipid-ДПФГ; натриевая соль дистеароилфосфатидилглицерина [67232-82-0], также называемая, как Coatasome MG-8080LS, Lipoid PG 18:0/18:0 (ДСФГ), PhosphoLipid-ДСФГ; натриевая соль диолеилфосфатидилглицерина [62700-69-0], также называемая, как Lipoid PG 18:1/18:1 (ДОФГ), PhosphoLipid-ДОФГ; натриевая соль пальмитоилолеилфосфатидилглицерина [81490-05-3], также называемая, как Lipoid PG 16:0/18:1 (ПОФГ), PhosphoLipid-ПОФГ; димиристоилфосфатидилэтаноламин [998-07-02], также называемый как Coatasome ME-4040, Lipoid PE 14:0/14:0 (ДМФЭ); дипальмитоилфосфатидилэтаноламин [923-61-5], также называемый как Coatasome ME-6060, Lipoid PE 16:0/16:0 (ДПФЭ); дистеароилфосфатидилэтаноламин [1069-79-0], также называемый как Coatasome ME-8080, Lipoid PE 18:0/18:0 (ДСФЭ); диолеилфосфатидилэтаноламин [4004-05-1], также называемый как Coatasome ME-8181, Lipoid PE 18:1/18:1 (ДОФЭ); натриевая соль димиристоилфосфатидной кислоты [80724-31-8], также называемая, как Coatasome MA-4040LS; натриевая соль дипальмитоилфосфатидной кислоты [74427-52-4], также называемая, как Coatasome MA-6060LS, Lipoid PA 16:0/16:0 (ДПФК);

натриевая соль дистеароилфосфатидной кислоты [108321-18-2], также называемая, как Coatasome MA-8080LS, Lipoid PA 18:0/18:0 (ДСФК); натриевая соль диолеилфосфатидилсерина [70614-14-1], также называемая, как Coatasome MS-8181LS; смола Polacrillex [сополимер метакриловой кислоты с дивинилбензолом [50602-21-6; 80892-32-6], также называемый как амберлит IRP-64; аолоксамеры (блок-сополимер: α -гидро- ω -гидроксиполи(оксиэтилен)поли(оксипропилен)поли(оксиэтилен) [9003-11-6]), также называемый как Lutrol, Monolan, Pluracare, Pluronic, Supronic, Surfonic, Synperonic; полиметакрилаты, также называемые, как Acryl-EZE, Drugcoat, Eastacryl, Eudragit, Kollicoat MAE, конкретными примерами являются поли(бутилметакрилат-(2-диметиламиноэтил)метакрилат-метилметакрилат), 1:2:1 [24938-16-7], также называемый как Eudragit E 100, Eudragit E 12,5, Eudragit E PO; поли(этилакрилат-метилметакрилат), 2:1 [9010-88-2], также называемый как Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 40 D, Eudragit NM 30 D; сополимер метакриловой кислоты с метилметакрилатом, 1:1 [25806-15-1], также называемый как Eudragit L 100, Eudragit L 12,5; сополимер метакриловой кислоты с этилакрилатом, 1:1 [25212-88-8], также называемый как Acryl-EZE 93A, Acryl-EZE MP, Eudragit L 30 D-55, Eudragit L 100-55, Eastacryl 30D, Kollicoat MAE 30 DP, Kollicoat MAE 100 P; сополимер метакриловой кислоты с метилметакрилатом, 1:2 [25086-15-1], также называемый как Eudragit S 100, Eudragit S 12.5, Eudragit FS 30D; сополимер этилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, 7:3:1 [33434-24-1], также называемый как Eudragit RL 100, Eudragit RL PO, Eudragit RL 30 D, Eudragit RL 12.5, Eudragit RS 100, Eudragit RS PO, Eudragit RS 30 D, Eudragit RS 12.5; алкиловые эфиры полиоксиэтилена (моноцетиловый эфир полиэтиленгликоля [9004-95-9], монолауриловый эфир полиэтиленгликоля [9002-92-01], моноолеиновый эфир полиэтиленгликоля [9004-98-2], моностеариловый эфир полиэтиленгликоля [9005-00-9]), также называемый как Brij, кремофор А, Cyclogol 1000, Emalex, Emulgen, Ethosperse, Genapol, Hetoxol, Hostacerin, Jecol, Lipocol, Lumulse, Nikkol, Procol, Ritholeth, Ritox, конкретными примерами являются цетомакрогол 1000, также называемый как Cresmer 1000; полиоксил-6-цетостеариловый эфир, также называемый как цетеарет 6, Cremephor A6; полиоксил-20-цетостеариловый эфир, также называемый как Brij CS-20, цетеарет 20, простой полиэфир Cremephor A20, Genapol T200, Hetoxol CS-20, Jecol CS-20, Lipocol SC-20, Lumulse CS-20, Ritacet 20; полиоксил-25-цетостеариловый эфир, также называемый как Brij CS25, цетеарет 25, Cremephor A25, Hetoxol CS-25; полиоксил-2-цетиловый эфир, также называемый как Brij C2, Hetoxol CA-2, Jecol CA-10, Lipocol C-2, Nikkol BC-2, Procol CA-2; полиоксил-10-цетиловый эфир, также называемый как Brij C10, Jecol CA-10, Lipocol C-10, Nikkol BC-10TX, Procol CA-10; полиоксил-20-цетиловый эфир, также называемый как Brij C20, Hetoxol CA-20, Jecol CA-20, Lipocol C-20, Nikkol BC-20TX; полиоксил-26-глицериловый эфир, также называемый как Ethosperse G-26, Genapol G-260, глицерет-26, Hetoxide G-26, Jeechem GL-26; полиоксил-4-лауриловый эфир, также называемый как Brij L4, Ethosperse LA-4, Genapol LA 040, Hetoxol LA-4, Jecol LA-4, Lipocol L-4, Lumulse L-4, Nikkol BL-4.2, Procol LA-4; полиоксил-9-лауриловый эфир, также называемый как Brij L9, Hetoxol LA-9, Jecol LA-9, Nikkol BL-9EX; полиоксил-12-лауриловый эфир, также называемый как Hetoxol LA-12, Jecol LA-12, Lipocol L-12, Lumulse L-12, Procol LA-12; полиоксил-23-лауриловый эфир, также называемый как Brij L23, Ethosperse LA-23, Genapol LA 230, Hetoxol LA-23, Jecol LA-23, Lipocol L-23, Lumulse L-23, Procol LA-23, Ritox 35; полиоксил-2-олеиловый эфир, также называемый как Brij O2, Genapol O 020, Jecol OA-2, Lipocol O-2, Nikkol BO-2V, Procol OA-2, Ritoleth 2; полиоксил-10-олеиловый эфир, также называемый как Brij 010, Genapol O 100, Hetoxol OA-10, Jecol OA-10, Lipocol O-10, Nikkol BO-10V, Procol OA-10, Ritoleth 10; полиоксил-20-олеиловый эфир, также называемый как Brij O20, Genapol O 200, Jecol OA-20, Lipocol O-20, Nikkol BO-20V, Procol OA-20, Ritoleth 20; полиоксил-2-стеариловый эфир, также называемый как Brij S2, Genapol HS 020, Hetoxol STA-2, Jecol SA-2, Lipocol S-2, Nikkol BS-2, Procol SA-2; полиоксил-10-стеариловый эфир, также называемый как Brij S10, Hetoxol STA-10, Jecol SA-10, Lipocol S-10, Procol SA-10; полиоксил-20-стеариловый эфир, также называемый как Brij S20, Jecol SA-20, Lipocol S-20; полиоксил-21-стеариловый эфир, также называемый как Brij S721, Jecol SA-21, Lipocol S-21, Ritox 721; полиоксил-100-стеариловый эфир, также называемый как Brij S100, Hetoxol STA-100, Jecol SA-100; производные полиоксиэтилен-касторового масла (полиэтокселированное касторовое масло [61791-12-6]), также называемые, как Acconon, Etocas, Eumulgin, Jeechem, коллифор, Lipocol, Lumulse, Nikkol, Protachem, Simulsol, конкретными примерами являются полиоксил-5-касторовое масло, также называемое, как Etocas 5, Hetoxide C-5, Jeechem CA-5, Lumulse C0-5; полиоксил-9-касторовое масло, также называемое, как Jeechem CA-9, Protachem CA-9; полиоксил-15-касторовое масло, также называемое, как Etocas 15, Jeechem CA-15, Protochem CA-15; полиоксил-35-касторовое масло, также называемое, как Etocas 35, Etocas 35 наивысшей степени очистки, Emulgin RO 35 PH, коллифор EL, коллифор ELP; полиоксил-40-касторовое масло, также называемое, как Acconon CA-40, Croduret 40, Etocas 40, Eumulgin RO 40, Hetoxide C40, Jeechem CA-40, Lumulse CO-40, Marlowet R40, Nikkol CO 40TX, Protochem CA-40; полиоксил-40-гидрированное касторовое масло, также называемое, как Croduret 40, Eumulgin HRE 40PH, Hetoxide HC40, Jeechem CAH-40, коллифор RH 40, Lipocol HCO-40, Lipocol LAV HCO-40, Lumulse HCO 40, Nikkol HCO 40 Pharma, Protachem CAH-40; полиоксил-60-касторовое масло, также называемое, как Jeechem CA-60, Nikkol CO 60TX; полиоксил-60-гидрированное касторовое масло, также называемое, как Croduret 60, Eumulgin HRE 60, Hetoxide HC60, Jeechem CAH-60, коллифор RH 60, Lipocol HCO-60, Nikkol HCO 60, Protachem

САН-60; полиоксил-100-гидрированное касторовое масло, также называемое, как Jeechem CA-100; полиоксил-100-гидрированное касторовое масло, также называемое, как Jeechem CA-100, Nikkol HCO 100; полиоксил-200-гидрированное касторовое масло, также называемое, как Hetoxide C200, Jeechem CA200; полиоксил-200-гидрированное касторовое масло, также называемое, как Jeechem САН-200; эфиры полиоксиэтиленсорбита и жирной кислоты, конкретными примерами являются полисорбат 20 (полиоксиэтилен-20-сорбитанмонолаурат [9005-64-5]), также называемый как Alkest TW20, Armotan PML20, Atmer 110, кремофор PS 20, Crillet 1, Crillet 1 HP, Crillet 1 HPW, Drewmulse, Durfax 20, E432, Eumulgin SML 20, Glyosperse L-20, Hetsorb L-20E, Hodag PSML-20, Каоран TW L120, Lamsorb SML-20, Liposorb L-20, Liposorb L-20K, Montanox 20, Nissan Nonion LT-221, Norfox Sorbo T20, POE-SML, Protasorb L-20-K, Ritabate 20, Sorbax PML-20, Sorgen TW-20, T-Maz 20, T-Maz 20K, Protasorb L-20, Tego SML-20, Tween 20, Tween 20HP, Tween 20L; полисорбат 21 (полиоксиэтилен-(4)-сорбитанмонолаурат [9005-64-5]), также называемый как Crillet 11, Hodag PSML-4, Protasorb L-5, Tween 21; полисорбат 40 (полиоксиэтилен-20-сорбитанмонопалмитат [9005-66-7]), также называемый как Atmer 112, Crillet 2, E434, Eumulgin SMP, Glyosperse S-20, Hodag-PSMP-20, Lamsorb SMP-20, Liposorb P-20, Lonzest SMP-20, Montanax 40, Protosorb P-20, Ritabate 40, Sorbax PMP-20, Tween 40; полисорбат 60 (полиоксиэтилен-20-сорбитанмоностеарат [9005-67-8]), также называемый как Alkest TW 60, Atlas 70K, Atlas Armotan PMS 20, кремофор PS-60, Crillet 3, Crillet 3HP, Crillet 3 Super, Drewpone 60K, Durfax 60, Durfax 60K, E435, Emrite 6125, Eumulgin SMS, Glyosperse S-20 KFG, Hetsorb S-20E, Hodag PSMS-20, Hodag SVS-18, Каоран TWS120, Lamsorb SMS-20, Liposorb S-20, Liposorb S-20K, Lonzest SMS-20, Montanox 60, Nikkol TS-10, Norfox Sorbo T-60, Polycon T60K, Protasorb S-20, Ritabate 60, Sorbax PMS-20, T-Maz 60, T-max 60KHS, Tego SMS60, Tween 60, Tween 60K, Tween 60 Veg, Tween 60 VS; полисорбат 61 (полиоксиэтилен-(4)-сорбитанмоностеарат [9005-67-8]), также называемый как Crillet 31 L02, Hetsorb S-4, Hodag PSMS-4, Liposorb S-4, Protasorb S-4, Tween 61, Tween 61 N, Tween 61 V, Tween 61 Veg; полисорбат 65 (полиоксиэтилен-20-сорбитантристеарат [9005-71-4]), также называемый как Alkamuls PSTS-20, Crillet 35, E436, Glyosperse TS-20 KFG, Hodag-PSTS-20, Lamsorb STS-20, Lanzet STS-20, Liposorb TS-20, Montanax 65, Protasorb STS-20, Sorbax PTS-20, T-Maz 65K, Tween 65, Tween 65K, Tween 65 V; полисорбат 80 (полиоксиэтилен-20-сорбитанмоноолеат [9005-65-6]), также называемый как Alkest TW 80, Atlas E, Atmer 116, Armotan PMO 20, кремофор PS 80, Crillet 4, Crillet 4 HP, Crillet 4 Super, Crillet 50, Drewmulse POE-SMO, Drewpone 80K, Durfax 80, Durfax 80K, E433, Emrite 6120, Eumulgin SMO, Glyosperse O-20, Hetsorb O-20E, Hodag PSMO-20, Liposorb O-20, Liposorb O-20K, Montanox 80, Olethytan 20, Polysorbat 80, Protasorb O-20, Ritabate 80, Sepitrap 80, Tego SMO-80, Tego SMO-80V, Tween 80, Tween 80 HP, Tween 80K, Tween 80 LM, Tween 80 SP, Tween 80 V, Tween 80 Veg; полисорбат 81 (полиоксиэтилен-(5)-сорбитанмоноолеат [9005-65-6]), также называемый как Crillet 41, Hetsorb-O5E, Hodag PSMO-5, Protasorb O-5, Sorbax PMO-5, T-Maz 81, Tego SMO 81, Tween 81, Tween 81N; полисорбат 85 (полиоксиэтилен-20-сорбитантриолеат [9005-70-3]), также называемый как Alkamuls PSTO-20, Atmer 118, Crillet 45, Crillet 45LD, Glyosperse TO-20, Hetsorb TO-20E, Hodag PSTO-20, Liposorb TO-20, Lonzest STO-20, Montanox 85, Protasorb TO-20, Sorbax PTO-20, Tego STO 85, Tween 85, Tween 85LM, Tween 85N, Tween 85V; полисорбат 120 (полиоксиэтилен-20-сорбитанмоноизоостеарат [66794-58-9]), также называемый как Crillet 6; полиоксил-15-гидроксистеарат (2-гидроксиэтил-12-гидроксиоктадеканоат [70142-34-6]), также называемый как Solutol HS 15; полиоксиглицериды, конкретными примерами являются каприлокапроилполиоксиглицериды [73398-61-5; 223129-75-7], также называемые, как каприлокапроилполиоксил-8-глицериды, DUB-CARE GPE 810, лабразол ALF; лауроилполиоксиглицериды [57107-95-6], также называемые, как лауроилполиоксил-6-глицериды, гелюцир 44/14, лабрафил M2130CS; линолеоилполиоксиглицериды [61789-25-1], также называемые, как линолеоилполиоксил-6 глицериды, лабрафил M2125CS; олеоилполиоксиглицериды [68424-61-3; 9004-96-0], также называемые, как олеоилполиоксил-6 глицериды, DUB-CARE OLGA SF, лабрафил M1944CS; стеароилполиоксиглицериды [1323-83-7; 9005-08-07], также называемые, как стеароилполиоксил-32-глицериды, гелюцир 50/13, Simulsol L165 PHA; поливинилацетат-фталат [34481-48-6]; повидон (гомополимер 1-этенил-2-пирролидинона [9003-39-8]), также называемый как E1201, коллидон, пласдон, Povipharm; дилаурат пропиленгликоля (2-додеканоилоксипропилдодеканоат [22788-19-9]), также называемый как капмул PG-2L, E477, Emalex PG di-L; монолаурат пропиленгликоля (1,2-пропандиолмонолаурат [27194-74-7; 142-55-2]), также называемый как капмул PG-12, Cithrol PGML, E-477, Emalex PGML, Imwitor 412, лаурогликоль 90, лаурогликоль FCC, Schercemol PGML, STELLIESTERS LPG; пирролидон (2-пирролидинон [616-45-5]), также называемый как Kollisolv PYR, Soluphor P; бикарбонат натрия (мононатриевая соль угольной кислоты [144-55-8]), также называемый как E500, Effer-Soda; лаурилсульфат натрия (натриевая соль монододецилового эфира серной кислоты (1:1) [151-21-3]), также называемый как Elfan 240, Техарон K12P; полистиролсульфонат натрия (натриевая соль сульфированного сополимера дивинилбензола со стиролом, [63182-08-1]), также называемый как амберлит IRP69, Кауехалате, Kionex, Resonium A, Solystat; сложные эфиры сорбита, конкретными примерами являются сорбитандиизоостеарат (сорбитандиизооктадеканоат [68238-87-9]); сорбитандиолеат ((Z,Z)-сорбитанди-9-октадеканоат [29116-98-1]); сорбитанмоноизоостеарат (сорбитанмоноизооктадеканоат [71902-01-7]), также называемый как Arlcel 987, Crill 6, Montane 70; сорбитанмонолаурат (сорбитанмонододеканоат [1338-39-2]), также называемый как Alkamuls

SML, Arlacel 20, Armotan ML, Crill 1, Dehymuls SML, E493, Emsorb 2515, Glycomul L, Hodag SML, Liposorb L-80, Montane 20, Protachem SML, Sorbester P12, Sorbirol L, Span 20, Tego SML; сорбитанмоноолеат ((Z)-сорбитанмоно-9-октадецеаноат [1338-43-8]), также называющийся как Ablunol S-80, Alkamuls SMO, Arlacel 80, Armotan MO, капмул O, Crill 4, Crill 50, Dehymuls SMO, Drewmulse SMO, Drewsorb 80K, E494, Glycomul O, Emsorb 2500, Glycomul O, Hodag SMO, Lamesorb SMO, Liposorb O, Montane 80, Nikkol SO-10, Nissan nonion OP-80R, Norfox Sorbo S-80, Polycon S80 K, Protosorb SMO, Protachem SMO, S-Maz 80K, Sorbester P17, Sorbirol O, Sorgen 40, Sorgen S-40-H, Span 80, Tego SMO; сорбитанмоноопальмитат (сорбитанмоногексадеканоат [26266-57-9]), также называющийся как Ablunol S-40, Arlacel 40, Armotan MP, Crill 2, Dehymuls SMP, E495, Glycomul P, Hodag SMP, Lamesorb SMP, Liposorb P, Montane 40, Nikkol SP-10, Nissan nonion PP-40R, Protachem SMP, Protosorb SMP, Sorbester P16, Sorbirol P, Span 40; сорбитанмоностеарат (сорбитанмонооктадеканоат [1338-41-6]), также называющийся как Ablunol S-60, Alkamuls SMS, Arlacel 60, Armotan MS, Atlas 110K, капмул S, Crill 3, Dehymuls SMS, Drewmulse SMS, Drewsorb 60K, Durtan 60, Durtan 60K, E491, Famodan MS Kosher, Glycomul S FG, Glycomul S KFG, Hodag SMS, Lamesorb SMS, Liposorb S, Liposorb SC, Liposorb S-K, Montane 60, Nikkol SP-60R, Norfox Sorbo S-60FG, Polycon S60K, Protachem SMS, Prote-sorb SMS, S-Maz 60K, S-Maz 60KHS, Sorbester P18, Sorbirol S, Sorgen 50, Span 60, Span 60K, Span 60 VS, Tego SMS; сорбитансесквиизостеарат (сорбитансесквиизооктадеканоат [71812-38-9]), также называющийся как Protachem SQI; сорбитансесквиолеат ((Z)-сорбитансескви-9-октадеканоат [8007-43-0]), также называющийся как Arlacel C, Arlacel 83, Crill 43, Glycomul SOC, Hodag SSO, Liposorb SQO, Montane 83, Nikkol SO-15, Nissan nonion OP-83RAT, Protachem SOC, Sorgen 30, Sorgen 30, Sorgen S-30-H; сорбитансесквистеарат (сорбитансесквиоктадеканоат [51938-44-4]); сорбитантриизостеарат (сорбитантризооктадеканоат [54392-27-7]); сорбитантрилаурат (сорбитантридодеканоат [71217-21-5]), также называющийся как Span 25; сорбитантриолеат ((Z,Z,Z)-сорбитантри-9-октадеканоат [26366-58-0]), также называющийся как Ablunol S-85, Arlacel 85, Crill 45, Glycomul TO, Hodag STO, Liposorb TO, Montane 85, Nissan nonion OP-85R, Protachem STO, Prote-sorb STO, S-Maz 85K, Sorbester P37, Span 85, Tego STO; сорбитантристеарат (сорбитантриоктадеканоат [26658-19-5]), также называющийся как Alkamuls STS, Crill 35, Crill 41, Drewsorb 65K, E492, Famodan TS Kosher, Glycomul TS KFG, Hodag STS, Lamesorb STS, Liposorb TS, Liposorb TS-K, Montane 65, Protachem STS, Prote-sorb STS, Sorbester P38, Span 65, Span 65K; стеариновая кислота (октадекановая кислота [57-11-4]), также называющаяся, как Crodacid E570, Cristal G, Cristal S, Dermofat 4919, Dervacid, DUBCARE STEA, E570, Edenor, Emersol, Extra AS, Extra P, Extra S, Extra ST, Hystrene, Industrene, Kortacid 1895, Pearl Steric, Pristerene, Speziol L2SM GF, Stellipress Micro, Tegostearic, TriStar; пальмитат сахарозы ([6-[3,4-дигидрокси-2,5-бис-(гидрокси-метил)оксилан-2-ил]окси-3,4,5-тригидроксиоксан-2-ил]метилгексадеканоат [26446-38-8]), также называющийся как E473, Ryoto, Sisterna PS750-C, STELLIESTERS SE 15P, Surfhope SE Cosme, Surfhope SE Pharma; стеарат сахарозы (моностеарат сахарозы [25168-73-4]; дистеарат сахарозы [27195-16-0]; тристеарат сахарозы [27923-63-3]), также называющийся как Crodesta F, E473, Sisterna SP, STELLIESTERS SE 5S, Surfhope SE, Tegosoft TE; трикаприлин (1,3-ди(октаноилокси)пропан-2-илоктаноат [538-23-8]), также называющийся как каптекс 8000, Nest TC, миглиол 808, Rofetan GTC, Trivent OC-G; триметил-β-циклодекстрин (три-О-метил-β-циклодекстрин [55216-11-0]); триолеин (2,3-бис[[[(Z)-октадец-9-еноил]окси]пропил (Z)-октадец-9-еноат [122-32-7], также называющийся как каптекс GTO; витамин E - сукцинат полиэтиленгликоля (4-О-(2-гидроксиэтил)-1-О-[2,5,7,8-тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-3,4-дигидрохромен-6-ил]бутандиоат [9002-96-4; 30999-06-5]), также называющийся как Speziol TPGS Pharma, VEGS.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатор выбран из группы, включающей каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), глицеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL), полисорбат 80 (Tween 80) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором являются каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF).

В некоторых вариантах осуществления концентрация каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) находится в диапазоне от примерно 70 до примерно 99,9% мас./мас., от примерно 75 до примерно 99,7% мас./мас., от примерно 80 до примерно 99,5% мас./мас., от примерно 85 до примерно 99,2% мас./мас. или от примерно 90 до примерно 99% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлокаприната (капмула MCM) и полиоксил-35-касторового масла (коллифора EL).

В некоторых вариантах осуществления концентрация глицеринмонокаприлокаприната (капмула MCM) находится в диапазоне от примерно 50 до примерно 99% мас./мас., от примерно 55 до примерно 95% мас./мас., от примерно 60 до примерно 90% мас./мас., от примерно 65 до примерно 85% мас./мас., от примерно 67 до примерно 82% мас./мас. или от примерно 69 до примерно 79% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления концентрация полиоксил-35-касторового масла (коллифора EL) находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 40% мас./мас., от примерно 8 до примерно 35% мас./мас., от примерно 10 до примерно 30% мас./мас., от примерно 12 до примерно 27% мас./мас. или от примерно 14 до примерно 24% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлока-

прината (капмула МСМ) и полиоксил-35-касторового масла (коллифора EL), где концентрация монокаприлокаприната (капмула МСМ) находится в диапазоне от 67 до 82% мас./мас. и концентрация полиоксил-35-касторового масла (коллифора EL) находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 30% мас./мас.,

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) и каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF).

В некоторых вариантах осуществления концентрация глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) находится в диапазоне от примерно 35 до примерно 95% мас./мас., от примерно 40 до примерно 90% мас./мас., от примерно 45 до примерно 85% мас./мас., от примерно 55 до примерно 80% мас./мас., от примерно 60 до примерно 75% мас./мас. или от примерно 62 до примерно 72% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления концентрация каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) находится в диапазоне от примерно 10 до примерно 50% мас./мас., от примерно 15 до примерно 45% мас./мас., от примерно 20 до примерно 40% мас./мас., от примерно 22 до примерно 37% мас./мас. или от примерно 24 до примерно 34% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) и каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF), где концентрация глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) находится в диапазоне от примерно 40 до примерно 75% мас./мас. и концентрация каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) находится в диапазоне от 15 до примерно 40% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) и полисорбата 80 (Tween 80).

В некоторых вариантах осуществления концентрация глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 70% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 25 до примерно 60% мас./мас., от примерно 30 до примерно 55% мас./мас., от примерно 35 до примерно 50% мас./мас. или от примерно 37 до примерно 47% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления концентрация полисорбата 80 (Tween 80) находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 25% мас./мас., от примерно 4 до примерно 20% мас./мас., от примерно 5 до примерно 17% мас./мас., от примерно 6 до примерно 14% мас./мас. или от примерно 7 до примерно 13% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) и полисорбата 80 (Tween 80), где концентрация монокаприлокаприната (капмула МСМ) находится в диапазоне от 30 до 42% мас./мас. и концентрация полисорбата 80 (Tween 80) находится в диапазоне от 9 до 10% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ), каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) и полисорбата 80 (Tween 80).

В некоторых вариантах осуществления концентрация глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 60% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 20 до примерно 55% мас./мас., от примерно 25 до примерно 50% мас./мас., от примерно 30 до примерно 45% мас./мас. или от примерно 32 до примерно 42% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления концентрация каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 25% мас./мас., от примерно 4 до примерно 20% мас./мас., от примерно 5 до примерно 17% мас./мас., от примерно 6 до примерно 14% мас./мас. или от примерно 7 до примерно 13% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления концентрация полисорбата 80 (Tween 80) находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 25% мас./мас., от примерно 4 до примерно 20% мас./мас., от примерно 5 до примерно 17% мас./мас., от примерно 6 до примерно 14% мас./мас. или от примерно 7 до примерно 13% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ), каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) и полисорбата 80 (Tween 80), где концентрация глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) находится в диапазоне от 30 до 40% мас./мас., концентрация каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) находится в диапазоне от 9 до 10% мас./мас., концентрация полисорбата 80 (Tween 80) находится в диапазоне от 9 до 10% мас./мас.

Солюбилизаторы, предлагаемые в настоящем изобретении, имеются в продаже. Так, например, монокаприлокапринат (капмул МСМ) выпускается фирмой Abitec Corporation, Janesville, WI, USA; каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF) выпускаются фирмой Gattefosse, Saint Priest, France; полисорбат 80 (Tween 80) выпускается фирмой Croda Inc, Mill Hall, PA, USA; и полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL) выпускается фирмой BASF SE, Ludwigshafen, Germany.

Эмульгаторы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит эмульгатор.

В некоторых вариантах осуществления концентрация эмульгатора находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 70% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 25 до

примерно 60% мас./мас., от примерно 30 до примерно 55% мас./мас., от примерно 35 до примерно 50% мас./мас. или от примерно 38 до примерно 48% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация эмульгатора находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 60% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 20 до примерно 55% мас./мас., от примерно 25 до примерно 50% мас./мас., от примерно 30 до примерно 45% мас./мас. или от примерно 33 до примерно 43% мас./мас.

Подходящие эмульгаторы включают, но не ограничиваются только ими, любой один или смесь следующих [регистрационные №№ CAS указаны в скобках]: камедь акации [9000-01-5]; агар [9002-18-0]; альгинат аммония [9005-34-9]; глицирризинат аммония (α -D-глюкопираносидуровая кислота, моноаммониевая соль (3 β ,20 β)-20-карбоксо-11-оксо-30-норлеан-12-ен-3-ил-2-O- β -D-глюкопирануронозила; безводная [53956-04-0]; (α -D-глюкопираносидуровая кислота, пентагидрат моноаммониевой соли (3 β ,20 β)-20-карбоксо-11-оксо-30-норлеан-12-ен-3-ил-2-O- β -D-глюкопирануронозила [1407-03-0]), также называемый как Magnasweet; альгинат кальция [9005-35-0], также называемый как Calginate, Kaltostat; стеарат кальция (кальциевая соль октадекановой кислоты [1592-23-0]), также называемый как Ceasit PC, Kemistab EC-F, Synpro; каприновая кислота [334-48-5]; карбомер ([9003-01-4], альтернативные названия: (карбомер 934 [9007-16-3]; карбомер - гомополимер типа Type C [9007-17-4]; карбомер 941 [9062-04-08]; карбомер -карбоксополиметилен [9007-20-9]), также называемый как Acgropol, Acritamer, карбопол, Remulen, карбомер Tego; камедь рожкового дерева (камедь цератонии стручковой [9000-40-2]), также называемая, как Meurofleure; цетостеариловый спирт [67762-27-0; 8005-44-5]; также называемый как Crodacol CS90, DUB SC 20D, Kolliwax CSA, Lanette O, Speziol C16-18 Pharma, алканол Tego 1618, алканол Tego 6855; цетиловый спирт (гексадекан-1-ол [36653-82-4]), также называемый как Avol, Cachalot, цетанол, Crodacol C70, Crodacol C90, Crodacol C95, HallStar CO-1695, Hyfatol 16-95, Kessco SA, Lanette 16, Lipocol C, Nacol 16-95, Rita CA, Speziol C16 Pharma, алканол Tego 16, Vegarol 1695, Vegarol 1698; цетилпальмитат (гексадецилгексадеканоат [540-10-3]), также называемый как Crodamol CP, DUBCARE PC, Dynacerin CP, Estol 3694, Hallstar 653, Kessco CP, Palmil C, Pelemol CP, Sabowax CP, Stepan 653; холестерин (холест-5-ен-3 β -ол [57-88-5]); канифоль ((2R,3S,4S,5R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-[E]-3-фенилпроп-2-енокси)оксан-3,4,5-триол [8050-09-7; 8050-10-0]); диэтаноламин (2,2'-иминобисэтанол [111-42-2]); глицерилмоноолеат (моноэфир 9-октадеценной кислоты (Z) с 1,2,3-пропантриолом [25496-72-4]), также называемый как Aldo MO, капмул GMO, Drewmulse GMO, DUB OG, DUBCARE OG, Hallstar GMO, Inwitor 948, Kessco GMO, Lugalub, Monomuls 90-O18, пецеол; гидрированное пальмовое масло [68514-74-9; 8033-29-2], также называемое, как Cegesoft, Dynasan P60, Softisan 154; гидроксипропилцеллюлоза (2-гидроксипропиловый эфир целлюлозы, [9004-62-2]), также называемая, как Aero Whip, Coatcel, Klucel, Nisso HPC; гидроксипропилкрахмал [113894-92-1]); ланолин (безводный ланолин [8006-54-0]), также называемый как Coronet, E913, Lanis, Lantrol 1650, Pharmalan, безводный проталан; водный ланолин [8020-86-4]; лауриновая кислота (додекановая кислота [143-07-7]), также называемая, как C-1297, Hydrofol acid 1255, Hydrofol acid 1295, Hystrene 9512, Kortacid 1299, Lunac L70, Neo-fat 12, Neo-fat 12-43, Ninol AA62 Extra, Prifac 2920, Univol U314, Wecoline 1295; оксид магния [1309-48-4], также называемый как Descote, E530, Magcal, Magchem 100, Magnyox, Marmag, Охумag; обладающие средней длиной цепи триглицериды [438544-49-1], также называемые, как Bergabest, каптекс 300, каптекс 355, Coconad, Crodamol GTCC, Delios, Kollisolv MCT, лабрафак CC, лабрафак липо, лабрафак WL1349, миглиол 810, миглиол 812, Mygitol, Neobee M5, Nesatol, ProKote 2855, Stelliesters MCT, Waglinol 3/9280; метилцеллюлоза (метиловый эфир целлюлозы [9004-67-5]), также называемая, как Benecel, BonuCel, Cellacol, Culminal MC, E461, Marpolose, метилцеллюлоза, Metolose, Rutocel A 55 RT, тилоза, Viscol; минеральное масло [8012-95-1] и ланолиновые спирты [8027-33-6], также называемые, как Amerchol L-101, Protalan M-16, Protalan M-26, Vilvanolin; модифицированный крахмал (включая ацетилованный дикрахмаладипат [65996-63-6]; обработанный кислотой крахмал из восковидной кукурузы [68909-37-5]; дикрахмалфосфат из восковидной кукурузы [55963-33-2]; окисленный крахмал из восковидной кукурузы [65996-62-5]; натриевую соль октенилсукцината крахмала [66829-29-6]), также называемый как Amprac, C*Pharm, Capsul, Clearam, Cleargum, E1401-1452, Hi-Cap, Instant Pure-Cote, Lycoat, Pure-Cote, Pure-Gel, Purity, Purity Gum, Uni-Pure; моноэтаноламин (2-аминоэтанол [141-43-5]); миристиновая кислота (тетрадекановая кислота [544-63-8], также называемая, как Edenog C14 98-100; миристиловый спирт (тетрадекан-1-ол 112-72-1)), также называемый как Dytol R-52, Lanette Wax KS, Lorol C14-95, Loxanol V, Nacol 14-95, Nacol 14-98, Unihydag WAX-14; октилдодеканол [5333-42-6], также называемый как Euthanol G PH, Jarcol 1-20, Jeecol ODD, STELLIESTERS ODOL; модифицированная с помощью ОЯА (октенилэтантарный ангидрид) камедь акации [455885-22-0]; пальмитиновая кислота (гексадекановая кислота [57-10-13]), также называемая, как Edenog C16 98-100, Emersol 140, Emersol 143, Hydrofol, Hystrene 9016, Industrene 4516, Lunac P-95; пектин [9000-69-5]), также называемый как E440, Genu, Unipectine U; поликарбофил [9003-97-8], также называемый как Noveon AA-1; полиоксиэтиленстеараты (полиоксиэтиленстеарат [9004-99-3]; полиоксиэтилендистеарат [9005-08-7]), также называемые, как Marlosol, конкретными примерами являются полиоксил-2-стеарат, также называемый как Hodag DGS, Lipo DGS, Liporeg 2-DEGS; полиоксил-4-стеарат, также называемый как Acconon 200-MS, Hodag 20-S,

Liporeg 2-DEGS, Protamate 200-DPS; полиоксил-6-стеарат, также называющийся как Cerasynt 616, DUB SPEG, Kessco ПЭГ (полиэтиленгликоль)-300-моностеарат, Lipal 300S, Liporeg 3-S, Polystate C, Protamate 300-DPS; полиоксил-8 стеарат, также называющийся как Acconon 400-MS, Cerasynt 660, Cithrol 4MS, Crodet S8, Emerest 2640, Grocor 400, Hodag 40-S, Kessco ПЭГ-400-моностеарат, Liporeg 4-S, Мурј 45, Pegosperser 400 MS, Protamate 400-DPS, Ritapeg 400 MS; полиоксил-12-стеарат, также называющийся как Hodag 60-S, Kessco ПЭГ-600-моностеарат, Liporeg 6-S, Pegosperser 600 MS, Protamate 600-DPS; полиоксил-20-стеарат, также называющийся как Cerasynt 840, Hodag 100-S, Kessco ПЭГ-1000-моностеарат, Liporeg 10-S, Мурј 49, Pegosperser 1000MS, Protamate 1000-DPS; полиоксил-30-стеарат, также называющийся как Мурј 51; полиоксил-40-стеарат, также называющийся как S40, E431, Emerest 2672, Hodag POE (40) MS, Lipal 395, Liporeg 39-S, Мурј 52, Protamate 2000-DPS, Ritox 52, Simusol M52; полиоксил-50-стеарат, также называющийся как Atlas G-2153, Crodet S50, Lipal 505, Мурј 53; полиоксил-100-стеарат, также называющийся как Liporeg 100-S, Мурј 59, Protamate 4400-DPS, Ritox 53; полиоксил-150-стеарат, также называющийся как Hodag 600-S, Ritox 59; полиоксил-4 дистеарат, также называющийся как Hodag 22-S; полиоксил-8-дистеарат, также называющийся как Hodag 42-S, Kessco ПЭГ-400-DS, Protamate 400-DS; полиоксил-12-дистеарат, также называющийся как Hodag 62-S, Kessco ПЭГ-600-дистеарат, Protamate 600-DS; полиоксил-32-дистеарат, также называющийся как Hodag 154-S, Kessco ПЭГ-1540-дистеарат; полиоксил-150-дистеарат, также называющийся как Hodag 602-S, Kessco ПЭГ-6000-DS, Liporeg 6000DS, Protamate 6000-DS; альгинат калия [9005-36-1], также называющийся как улучшенный Kelmar, Protanal; альгинат пропиленгликоля [9005-37-2], также называющийся как E405, Kelcoloid, Kimiloid, Manucol Ester, PGA, Profoam, TIC Pretested; сафлоровые глицериды [79982-97-1]; сапонит [1319-41-1], также называющийся как Afrodit, Imvite 1016, Ionite P, лапонит, SapCa-1, Smectiton SA, SMI 200H, Stevensonite, Sumenton 5A, SY 5, вигум S6198; борат натрия (декагидрат динатрийтетрабората [1303-96-4]), также называющийся как E285; дигидрат цитрата натрия (дигидрат тринатрий-2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата [6132-0403]); лактат натрия [72-17-3], также называющийся как E325, Locolin, Patlac, Purasal, Ritalac NAL; стеарат натрия (октадецеаноат натрия [822-16-2]), также называющийся как Kemilub ES, Prodhigine, STELLIESTERS SE 5S; стеариловый спирт (1-октадеканол [112-92-5]), также называющийся как Alfol 18, Cachalot, Crodacol S95, Hyfatol 18-95, Hyfatol 18-98, Kolliwax SA, Lanette 18, Lipocol S, Nacol 18-94, Nacol 18-98, Nacol 18-99, Rita SA, Speziol C18 Pharma, стеарол, Stenol, алканол Tego 18, Vegarol 1895, Vegarol 1898; трагакантовая камедь (трагакантовая камедь [9000-65-1]), также называющаяся, как E413; триэтаноламин (2,2',2"-нитрилтриэтанол [102-71-6]), также называющийся как Tealan; ксантановая камедь [11138-66-2], также называющаяся, как Grindsted, Keldent, Keltrol, Rhodicare S, Rhodigel, Rhodopol, Satiaxane U, Vanzan NF, Xantural.

В некоторых вариантах осуществления эмульгатором является глицерилмоноолеат (печеол).

В некоторых вариантах осуществления концентрация глицерилмоноолеата (печеола) находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 70% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 25 до примерно 60% мас./мас., от примерно 30 до примерно 55% мас./мас., от примерно 35 до примерно 50% мас./мас. или от примерно 38 до примерно 48% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация глицерилмоноолеата (печеола) находится в диапазоне от примерно 15 до примерно 60% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 20 до примерно 55% мас./мас., от примерно 25 до примерно 50% мас./мас., от примерно 30 до примерно 45% мас./мас. или от примерно 33 до примерно 43% мас./мас.

Эмульгаторы, предлагаемые в настоящем изобретении, имеются в продаже. Так, например, глицерилмоноолеат (печеол) выпускается фирмой Gattefosse, Saint Priest, France.

Антиоксиданты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах осуществления концентрация антиоксиданта находится в диапазоне от примерно 0,02 до примерно 5% мас./мас., от примерно 0,05 до примерно 4% мас./мас., от примерно 0,1 до примерно 3% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 2% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 1,8% мас./мас. или от примерно 0,5 до примерно 1,5% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация антиоксиданта находится в диапазоне от примерно 0,005 до примерно 3% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 2% мас./мас., от примерно 0,02 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,05 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,08 до примерно 0,4% мас./мас. или от примерно 0,1 до примерно 0,3% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация антиоксиданта находится в диапазоне от примерно 0,002 до примерно 2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,02 до примерно 0,3% мас./мас., от примерно 0,03 до примерно 0,2% мас./мас. или от примерно 0,05 до примерно 0,15% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация антиоксиданта находится в диапазоне от примерно 0,0005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,001 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,002 до примерно 0,2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 0,1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,05% мас./мас. или от примерно 0,02 до примерно 0,04% мас./мас.

Подходящие антиоксиданты включают, но не ограничиваются только ими, любой один или смесь следующих [регистрационные №№ CAS указаны в скобках]: соль присоединения ацетона с бисульфитом натрия (натриевая соль 2-гидрокси-2-пропансульфоновой кислоты [540-92-1]); альфа-токоферол (рацемическая смесь (±)-(2R,4'R,8'RS)-2,5,7,8-тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-хроманола [10191-41-0]) также называемый как DL-альфа-токоферол, и встречающиеся в природе формы D-альфа-токоферола (2R,4'R,8'R)-альфа-токоферол), также называемые, как Sorpherol F1300, E307, витамин E; аскорбиновая кислота (L-(+)-аскорбиновая кислота [50-81-7]), также называемая, как C-97, E300; аскорбилпальмитат (6-гексадеканоат L-аскорбиновой кислоты [137-66-6]), также называемый как E304; бутилированный гидроксианизол (БГА) (2-трет-бутил-4-метоксифенол [25013-16-5]), также называемый как E320, БГА Nirapox, Nirantiox 1-F, БГА Tenox; бутилированный гидрокситолуол (БГТ) (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол [128-37-0], также называемый как Agidol, Dalpac, E321, БГТ Embanox, Impruvol, Ionol CP, БГТ Nirapox, OHS28890, Sustane, БГТ Tenox, Toranol, Vianol; диоксид углерода [124-38-9], также называемый как E290; моногидрат лимонной кислоты (моногидрат 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты [5949-29-1], также называемый как E330; додецилгаллат (додецил-3,4,5-тригидроксибензоат [1166-52-5]), также называемый как E312, Nipagallin LA, Progallin LA; эриторовая кислота (D-изоаскорбиновая кислота [89-65-6]), также называемая, как E315; этилолеат (этиловый эфир (Z)-9-октадеценовой кислоты [111-62-6]), также называемый как Crodamol EO, DUBCARE OE, Kessco EO; гистидин ((S)-2-амино-3-(имидазол-4-ил)пропановая кислота [71-00-1]), также называемый как Ajirige; яблочная кислота (гидроксипропандиоевая кислота [6915-15-7]), (RS)-(±)-гидроксипропандиоевая кислота [617-48-1]), также называемая, как E296; D-манноза ((3S,4S,5S,6R)-6-(гидроксиметил)оксан-2,3,4,5-тетраол [3458-28-4]), также называемая, как MannoTab; монотиоглицерин (3-меркапто-1,2-пропандиол [96-27-5]); ниацинамид (3-пиридинкарбоксамид [98-92-0]); октилгаллат (октил-3,4,5-тригидроксибензоат [1034-01-1]), также называемый как E311; фосфорная кислота (ортофосфорная кислота [7664-38-2]), также называемая, как E338; метабисульфит натрия (динатрий-пиросульфит [16731-55-8]), также называемый как E224; пропионовая кислота [79-09-4], также называемая, как E280; пропилгаллат (пропиловый эфир 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты [121-79-9]), также называемый как E310, Progallin P, Tenox PG; аскорбат натрия (мононатрий-L-(+)-аскорбат [134-03-2], также называемый как E301, SA-99; сульфоксилат натриевой соли формальдегида ([149-44-0]; дигидрат сульфоксилата натриевой соли формальдегида [6035-47-8]), также называемый как Rongalite; метабисульфит натрия (пиросульфит натрия [7681-57-4]), также называемый как E221; сульфит натрия [7757-83-7], также называемый как E221; тиосульфат натрия (безводный тиосульфат натрия [7772-98-7]; пентагидрат тиосульфата натрия [10102-17-7]), также называемый как Ametox, Sodothiol, Sulfothiorine; диоксид серы [7446-09-05], также называемый как E220; тимол ([89-83-8]; м-тимол [3228-0303]), также называемый как Flavinol, Intramol, Medophyll.

В некоторых вариантах осуществления антиоксидант выбран из группы, включающей DL-альфа-токоферол (витамин E), бутилированный гидрокситолуол (БГТ) и бутилированный гидроксианизол (БГА) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления антиоксидантом является бутилированный гидрокситолуол (БГТ).

В некоторых вариантах осуществления концентрация бутилированного гидрокситолуола (БГТ) находится в диапазоне от примерно 0,0005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,001 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,002 до примерно 0,2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 0,1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,05% мас./мас. или от примерно 0,02 до примерно 0,04% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления антиоксидантом является бутилированный гидроксианизол (БГА).

В некоторых вариантах осуществления концентрация бутилированного гидроксианизола (БГА) находится в диапазоне от примерно 0,0005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,001 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,002 до примерно 0,2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 0,1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,05% мас./мас. или от примерно 0,02 до примерно 0,04% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления антиоксидантом является DL-альфа-токоферол (витамин E).

В некоторых вариантах осуществления концентрация DL-альфа-токоферола (витамина E) находится в диапазоне от примерно 0,02 до примерно 5% мас./мас., от примерно 0,05 до примерно 4% мас./мас., от примерно 0,1 до примерно 3% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 2% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 1,8% мас./мас., от примерно 0,5 до примерно 1,5% мас./мас. или от 0,05 до 1,5% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация DL-альфа-токоферола (витамина E) находится в диапазоне от примерно 0,005 до примерно 3% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 2% мас./мас., от примерно 0,02 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,05 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,08 до примерно 0,4% мас./мас. или от примерно 0,1 до примерно 0,3% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления концентрация DL-альфа-токоферола (витамина E) находится в диапазоне от примерно 0,002 до примерно 2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,02 до примерно 0,3% мас./мас., от

примерно 0,03 до примерно 0,2% мас./мас. или от примерно 0,05 до примерно 0,15% мас./мас.

Антиоксиданты, предлагаемые в настоящем изобретении, имеются в продаже. Так, например, DL-альфа-токоферол (витамин E) выпускается фирмой BASF SE, Ludwigshafen, Germany; бутилированный гидроксанизол (БГА) выпускается фирмой Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA; и бутилированный гидрокситолуол (БГТ) выпускается фирмой Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(a) соединение A или его фармацевтически приемлемую соль и

(b) солюбилизатор, выбранный из группы, включающей каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), глицеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL), полисорбат 80 (Tween 80) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(a) соединение A и

(b) солюбилизатор, выбранный из группы, включающей каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), глицеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL), полисорбат 80 (Tween 80) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(a) соединение A или его фармацевтически приемлемую соль;

(b) солюбилизатор, выбранный из группы, включающей каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), глицеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL), полисорбат 80 (Tween 80) и их смеси; и

(c) антиоксидант, выбранный из группы, включающей бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксанизол (БГА), DL-альфа-токоферол (витамин E) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(a) соединение A;

(b) солюбилизатор, выбранный из группы, включающей каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), глицеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL), полисорбат 80 (Tween 80) и их смеси; и

(c) антиоксидант, выбранный из группы, включающей бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксанизол (БГА), DL-альфа-токоферол (витамин E) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(a) соединение A или его фармацевтически приемлемую соль;

(b) солюбилизатор, выбранный из группы, включающей каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), глицеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL), полисорбат 80 (Tween 80) и их смеси;

(c) эмульгатор, которым является глицерилмоноолеат (печеол); и

(d) антиоксидант, выбранный из группы, включающей бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксанизол (БГА), DL-альфа-токоферол (витамин E) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(a) соединение A;

(b) солюбилизатор, выбранный из группы, включающей каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), глицеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL), полисорбат 80 (Tween 80) и их смеси;

(c) эмульгатор, которым является глицерилмоноолеат (печеол); и

(d) антиоксидант, выбранный из группы, включающей бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксанизол (БГА), DL-альфа-токоферол (витамин E) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит соединение A, каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF) и бутилированный гидрокситолуол (БГТ).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(a) соединение A, содержащееся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 50% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 40% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 30% мас./мас., от примерно 0,5 до примерно 20% мас./мас., от примерно 0,8 до примерно 15% мас./мас. или от примерно 1 до примерно 10% мас./мас.;

(b) каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), содержащиеся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 70 до примерно 99,9% мас./мас., от примерно 75 до примерно 99,7% мас./мас., от примерно 80 до примерно 99,5% мас./мас., от примерно 85 до примерно 99,2% мас./мас. или от примерно 90 до примерно 99% мас./мас.; и

(c) бутилированный гидрокситолуол (БГТ), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,0005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,001 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,002 до примерно 0,2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 0,1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,05% мас./мас. или от примерно 0,02 до примерно 0,04% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит соединение A, глицеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL) и бутилиро-

ванный гидрокситолуол (БГТ).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(а) соединение А, содержащееся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 50% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 40% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 30% мас./мас., от примерно 0,5 до примерно 20% мас./мас., от примерно 0,8 до примерно 15% мас./мас. или от примерно 1 до примерно 10% мас./мас.;

(b1) глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 50 до примерно 99% мас./мас., от примерно 55 до примерно 95% мас./мас., от примерно 60 до примерно 90% мас./мас., от примерно 65 до примерно 85% мас./мас., от примерно 67 до примерно 82% мас./мас. или от примерно 69 до примерно 79% мас./мас.;

(b2) полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL), содержащееся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 5 до примерно 40% мас./мас., от примерно 8 до примерно 35% мас./мас., от примерно 10 до примерно 30% мас./мас., от примерно 12 до примерно 27% мас./мас. или от примерно 14 до примерно 24% мас./мас.; и

(с) бутилированный гидрокситолуол (БГТ), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,0005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,001 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,002 до примерно 0,2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 0,1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,05% мас./мас. или от примерно 0,02 до примерно 0,04% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит соединение А, глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ), каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF) и бутилированный гидроксизанол (БГА).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(а) соединение А, содержащееся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 50% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 40% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 30% мас./мас., от примерно 0,5 до примерно 20% мас./мас., от примерно 0,8 до примерно 15% мас./мас. или от примерно 1 до примерно 10% мас./мас.;

(b1) глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 35 до примерно 95% мас./мас., от примерно 40 до примерно 90% мас./мас., от примерно 45 до примерно 85% мас./мас., от примерно 55 до примерно 80% мас./мас., от примерно 60 до примерно 75% мас./мас. или от примерно 62 до примерно 72% мас./мас.;

(b2) каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), содержащиеся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 10 до примерно 50% мас./мас., от примерно 15 до примерно 45% мас./мас., от примерно 20 до примерно 40% мас./мас., от примерно 22 до примерно 37% мас./мас. или от примерно 24 до примерно 34% мас./мас.; и

(с) бутилированный гидроксизанол (БГА), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,0005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,001 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,002 до примерно 0,2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 0,1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,05% мас./мас. или от примерно 0,02 до примерно 0,04% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит соединение А, глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ), полисорбат 80 (Tween 80), глицерилмоноолеат (печеол) и DL-альфа-токоферол (витамин Е).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(а) соединение А, содержащееся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 50% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 40% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 30% мас./мас., от примерно 0,5 до примерно 20% мас./мас., от примерно 0,8 до примерно 15% мас./мас. или от примерно 1 до примерно 10% мас./мас.;

(b1) глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 15 до примерно 70% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 25 до примерно 60% мас./мас., от примерно 30 до примерно 55% мас./мас., от примерно 35 до примерно 50% мас./мас. или от примерно 37 до примерно 47% мас./мас.;

(b2) полисорбат 80 (Tween 80), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 3 до примерно 25% мас./мас., от примерно 4 до примерно 20% мас./мас., от примерно 5 до примерно 17% мас./мас., от примерно 6 до примерно 14% мас./мас. или от примерно 7 до примерно 13% мас./мас.;

(с) глицерилмоноолеат (печеол), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 15 до примерно 70% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 25 до примерно 60% мас./мас., от примерно 30 до примерно 55% мас./мас., от примерно 35 до примерно 50% мас./мас. или от примерно 38 до примерно 48% мас./мас.; и

(d) DL-альфа-токоферол (витамин Е), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,02 до примерно 5% мас./мас., от примерно 0,05 до примерно 4% мас./мас., от примерно 0,1 до примерно 3% мас./мас., от примерно 0,2 до примерно 2% мас./мас., от примерно 0,3 до примерно 1,8% мас./мас. или от примерно 0,5 до примерно 1,5% мас./мас.

20% мас./мас., от примерно 5 до примерно 17% мас./мас., от примерно 6 до примерно 14% мас./мас. или от примерно 7 до примерно 13% мас./мас.;

(b3) полисорбат 80 (Tween 80), содержащийся при концентрации, составляющей от примерно 3 до примерно 25% мас./мас., от примерно 4 до примерно 20% мас./мас., от примерно 5 до примерно 17% мас./мас., от примерно 6 до примерно 14% мас./мас. или от примерно 7 до примерно 13% мас./мас.;

(с) глицерилмоноолеат (печеол), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 15 до примерно 60% мас./мас., от примерно 20 до примерно 65% мас./мас., от примерно 20 до примерно 55% мас./мас., от примерно 25 до примерно 50% мас./мас., от примерно 30 до примерно 45% мас./мас. или от примерно 33 до примерно 43% мас./мас.; и

(d) DL-альфа-токоферол (витамин Е), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,002 до примерно 2% мас./мас., от примерно 0,005 до примерно 1% мас./мас., от примерно 0,01 до примерно 0,5% мас./мас., от примерно 0,02 до примерно 0,3% мас./мас., от примерно 0,03 до примерно 0,2% мас./мас. или от примерно 0,05 до примерно 0,15% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат содержит:

(а) соединение А при концентрации, составляющей от примерно 1 до примерно 10% мас./мас. или от примерно 5 до примерно 10% мас./мас.; (b1) глицеринмонокаприлокапринат (МСМ), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 30 до примерно 40% мас./мас.; (b2) каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), содержащиеся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 7 до примерно 13% мас./мас.;

(b3) полисорбат 80 (Tween 80), содержащийся при концентрации, составляющей от примерно 7 до примерно 13% мас./мас.;

(с) глицерилмоноолеат (печеол), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 33 до примерно 43% мас./мас.; и

(d) DL-альфа-токоферол (витамин Е), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от примерно 0,05 до примерно 1,5% мас./мас. или в диапазоне от 0,5 до 1,0% мас./об.

Дополнительные терапевтические средства.

Следует понимать, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Так, в некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. Альтернативно, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств можно приготовить в отдельных фармацевтических препаратах. В некоторых вариантах осуществления отдельные фармацевтические препараты могут быть включены в фармацевтический набор.

Примеры подходящих дополнительных терапевтических средств включают, но не ограничиваются только ими, α 2-адренергические агонисты и агонисты имидазолинового рецептора, такие как клонидин; антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как циталопрам, дапоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН), такие как десвенлафаксин, дулоксетин, левомилнаципран, милнаципран и венлафаксин, и модуляторы и стимуляторы серотонина (МСС), такие как вортиоксетин и вилазодон, а также ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и допамина, такие как тезофенсин; лекарственные средства против ожирения/способствующие потере массы тела, включая обратные агонисты каннабиноидного рецептора CB1, такие как римонабант, и агонисты рецептора MC4, такие как бремеланотид, модимеланотид, PF-00446687, PL-6983, PL-8905, сетмеланотид, и лекарственные средства, которые улучшают гликемический контроль, такие как инсулин и формы этого гормона, обладающие длительным действием, такие как аспарт, детемир, гларгин, изофан и лиспро, и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), такие как анаглиптин, алоглиптин, дуглиптин, линаглиптин, омариглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, тенелиглиптин, трелаглиптин и вилдаглиптин, и агонисты рецептора GLP-1, такие как албиглутид, дилаглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид и семаглутид, ингибиторы натрийзависимого сопереносчика глюкозы подтипа 2 (SGLT-2), такие как канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и ипраглифлозин, и ингибиторы гликозидгидролазы, такие как акарбоза и миглитол, и меглитиниды, такие как репаглинид и натеглинид, и сульфониламочевины, такие как глибенкламид (глибурид), глиборнурид, гликлазид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глизоксепид и гликлопирамид, и тиазолидиндионы, такие как пиоглитазон и росиглитазон, а также средства, обеспечивающие гликемический контроль путем уменьшения выработки глюкозы печенью, уменьшения всасывания глюкозы и увеличения опосредуемого инсулином потребления глюкозы, такие как метформин, и психостимуляторы/противосудорожные средства, такие как фентермин/топирамат, и ингибитор обратного захвата норэпинефрина и допамина (ИОЗНД), антагонист никотинового рецептора/антагонисты опиоидного рецептора, такие как бупропион/налтрексон, и селективные агонисты рецептора серотонина 2с, такие как лоркасерин, и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 4, такие как апремиласт, циломиласт, ибудиласт, пикламиласт и рофлумиласт; агонисты каппа-опиоидных рецеп-

торов, такие как аналоги динорфина, налфурафин и пентазоцин; ингибиторы ароматазы, такие как анастрозол, эксеместан, летрозол и тестолактон; агонисты рецептора гонадотропин-релизинг гормона, такие как лейпролид, бусерелин, гистрелин, гозерелин, деслорелин, нафарелин и трипторелин; антагонисты рецептора гонадотропин-релизинг гормона, такие как ASP1707, элаголикс, релуголикс и линзаголикс (OBE2109); и антиандрогены (блокаторы андрогенового рецептора), такие как ципротеронацетат, апалутамид, бикалутамид, даролутамид, энзалутамид, флутамид, нилутамид; ингибиторы CYP17A1, такие как абиратерон, кетоконазол и севитеронел; и средства, действующие и как блокаторы андрогенового рецептора, и как ингибиторы CYP17A1, такие как галетерон, и средства для гормонозаместительной терапии, такие как лекарственные средства, содержащие только эстроген, включая конъюгированные эстрогены, эстрадиол, этерифицированный эстроген, эстропипат и синтетические конъюгированные эстрогены; лекарственные средства, содержащие только прогестин, включая микронизированный прогестерон и медроксипрогестеронацетат; лекарственные средства, содержащие комбинацию эстрогена и прогестина, включая эстрадиол/норэтиндронацетат, эстрадиол/дроспиренон, эстрадиол/левоноргестрел, этинилэстрадиол/норэтиндронацетат, эстрадиол/норгестимат, конъюгированный эстроген/медроксипрогестерон; комбинацию эстрогена и СМЭР, включая конъюгированный эстроген/базедоксифен; селективные модуляторы эстрогенового рецептора (СМЭР), такие как базедоксифен, кломифен, циклофенил, тамоксифен, ормелоксифен, торемифен, ралоксифен, лазофоксифен и оспемифен; селективные ингибиторы эстрогенового рецептора (СИЭР), такие как фулвестрант, бриланестрант и элацестрант.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество дополнительных терапевтических средств выбрано из группы, включающей ингибиторы ароматазы, такие как анастрозол, эксеместан, летрозол и тестолактон; селективные модуляторы эстрогенового рецептора (СМЭР), такие как базедоксифен, кломифен, циклофенил, тамоксифен, ормелоксифен, оспемифен, торемифен, ралоксифен и лазофоксифен; селективные ингибиторы эстрогенового рецептора (СИЭР), такие как фулвестрант, бриланестрант и элацестрант.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество дополнительных терапевтических средств выбрано из группы, включающей лекарственные средства, которые улучшают гликемический контроль, такие как инсулин и формы этого гормона, обладающие длительным действием, такие как аспарт, детемир, гларгин, изофан и лиспро, и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), такие как анаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин, омариглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, тенелиглиптин, трелаглиптин и вилдаглиптин, и агонисты рецептора GLP-1, такие как албиглутид, дилаглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид и семаглутид, ингибиторы натрийзависимого сопереносчика глюкозы подтипа 2 (SGLT-2), такие как канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и ипраглифлозин, и ингибиторы гликозидгидролазы, такие как акарбоза и миглитол, и меглитиниды, такие как репаглинид и натеглинид, и сульфонилмочевины, такие как глибенкламид (глибурид), глиборнурид, гликлазид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глизоксепид и гликлопирамид, и тиазолидиндионы, такие как пиоглитазон и росиглитазон, а также средства, обеспечивающие гликемический контроль путем уменьшения выработки глюкозы печенью, уменьшения всасывания глюкозы и увеличения опосредуемого инсулином потребления глюкозы, такие как метформин.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество дополнительных терапевтических средств выбрано из группы, включающей лекарственные средства, которые улучшают гликемический контроль, такие как инсулин и формы этого гормона, обладающие длительным действием, такие как аспарт, детемир, гларгин, изофан и лиспро, и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), такие как анаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин, омариглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, тенелиглиптин, трелаглиптин и вилдаглиптин, и агонисты рецептора GLP-1, такие как албиглутид, дилаглутид, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид и семаглутид; и ингибиторы натрийзависимого сопереносчика глюкозы подтипа 2 (SGLT-2), такие как канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и ипраглифлозин; и сульфонилмочевины, такие как глибенкламид (глибурид), глиборнурид, гликлазид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глизоксепид и гликлопирамид, и средства для увеличения опосредуемого инсулином потребления глюкозы, такие как метформин.

Другие характеристики препарата.

Следует понимать, что фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, можно приготовить для энтерального введения/введения в желудочно-кишечный тракт, парентерального введения или местного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, готовят для перорального введения (т.е. пероральный фармацевтический препарат).

Фармацевтические композиции для перорального введения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут являться твердыми, жидкими или полужидкими при температуре окружающей среды, но предпочтительно, если они представляют собой жидкости. Особенно предпочтительные композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, представляют собой жидкие разовые дозированные формы для перорального введения, более предпочтительно наполненные мягкие капсулы, например, капсулы из желатина.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, можно получить с использованием методик и процедур, которые обычно используют для получения таких препаратов в фармацевтической промышленности.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, можно получить по обычной методике, например, путем соответствующего смешивания ингредиентов в одном или большем количестве сосудов, причем ингредиенты растворяют с использованием общепринятых фармацевтических методик.

В типичной методике получения фармацевтического препарата, предлагаемого в настоящем изобретении, активный ингредиент растворяют в смеси инертных наполнителей, поддерживая температуру равной 30-40°C, в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота, и при освещении желтым светом или при защите от света до полной солиubilизации активного ингредиента и затем хранят в герметизированных контейнерах до дальнейшего использования.

Активный ингредиент выбран из группы, включающей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, или соединение А, находящееся в безводной кристаллической форме (форма 1), или активным ингредиентом является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, или соединение А, находящееся в безводной кристаллической форме (форма 1), вместе с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтических препаратов, предлагаемых в настоящем изобретении, осуществляемому путем растворения активного ингредиента по меньшей мере в одном наполнителе.

В некоторых вариантах осуществления активным ингредиентом является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления активным ингредиентом является соединение А.

В некоторых вариантах осуществления активным ингредиентом является соединение А, находящееся в безводной кристаллической форме (форма 1).

В некоторых вариантах осуществления активным ингредиентом является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, или соединение А, находящееся в безводной кристаллической форме (форма 1), вместе с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств.

Следует понимать, что, если препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, представляют собой капсулы из мягкого желатина, то оболочка капсулы может быть изготовлена из таких желатинов, как желатин НФ (национальный фармакологический справочник), ЕФ (Европейская Фармакопея), и она может включать пластификаторы, такие как анидризорб, глицерин или сорбит, воду, консерванты, краситель (красители) и замутняющий агент (агенты), такой как диоксид титана.

Капсула может обладать любой формой, предпочтительно, если капсулы могут быть удлиненными, например, эллипсоидными, продолговатыми, овальными или цилиндрическими, обладающими скругленными концами. В некоторых вариантах осуществления капсула включает от примерно 1 до примерно 500 мг, от примерно 1 до примерно 250 мг, от примерно 1 до примерно 100 мг, от примерно 2 до примерно 50 мг, от примерно 3 до примерно 40 мг, от примерно 4 до примерно 30 мг или от примерно 5 до примерно 29 мг соединения А. В некоторых вариантах осуществления капсула включает примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 24 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг или примерно 29 мг соединения А.

Следует понимать, что необходимое количество соединения А, содержащегося в фармацевтическом препарате, предлагаемый в настоящем изобретении, зависит от ряда факторов, включая тяжесть подвергающегося лечению патологического состояния и возраст и состояние здоровья реципиента, и в конечном счете от решения лечащего врача.

Капсула из мягкого желатина может включать желатин, глицерин, раствор, содержащий сорбитол и сорбитан, и воду при разных отношениях количеств.

Следует понимать, что капсулу из мягкого желатина можно изготовить с использованием методик и процедур, которые известны специалисту в данной области техники. Так, например, капсулу из мягкого желатина можно изготовить по методике капсулирования с использованием ротационного штампа.

Методика капсулирования с использованием ротационного штампа включает постоянное проведение тепловой сварки двух полосок желатина при одновременном дозировании наполняющей жидкости в каждую капсулу (J.P. Stanley, *the Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., 1986, p. 398-412).

Точнее, во время проведения процедуры капсулирования приемное устройство для желатина устанавливается над машиной для капсулирования. Преобразованная желатиновая масса под действием силы тяжести проходит через два нагреваемых рукава для желатина и попадает в нагреваемые распределители ящичного типа для желатина. На конце каждого рукава для желатина находится регулирующий клапан. Регулирующий клапан снабжен перегородкой, к которой подведен сжатый воздух. На конце регулирующего клапана расположен мешочный сетчатый фильтр с отверстиями размером 100 мкм, с помощью которого отфильтровываются все частицы из гелеобразной массы. Уровень желатина в распределителе ящичного типа приводит в действие бесконтактный переключатель, это позволяет с помощью сжатого воздуха закрыть перегородку, включенную в регулирующий клапан, и, таким образом, остановить поток желатиновой массы. После снижения уровня желатина в распределителе происходит инактивация сжато-

го воздуха и это обеспечивает течение желатина через регулирующий клапан. Распределители ящичного типа расположены над литейным барабаном с каждой стороны машины для капсулирования и закреплены с помощью кронштейнов. Распределитель ящичного типа распределяет желатиновую массу на литейный барабан однородно при необходимой толщине.

С помощью машины для капсулирования тонкую ленту расплавленного желатина отливают на охлаждаемый водой цилиндрический литейный барабан, который вращается со скоростью, пропорциональной скорости машины/штампа. Желатиновую ленту охлаждают на литейном барабане, затем снимают и пропускают через серию барботажных трубок, в которых желатиновую ленту смазывают внутри и снаружи. Сразу после смазывания желатиновой ленты ее пропускают через встроенный модуль для печати, в котором на ленту наносят торговый знак. Затем в машине для капсулирования желатиновую ленту пропускают между клиновидным устройством и ротационными штампами. Клиновидное устройство расположено над желатиновой лентой и ротационными штампами. Клиновидное устройство используют для нагревания желатиновой ленты до того, как с помощью ротационных штампов нарежут половинки оболочек из мягкого желатина. Нагревание с помощью клиновидного устройства используют для облегчения сварки двух половинок оболочек из мягкого желатина. Кроме того, клиновидное устройство используют при наполнении капсул из мягкого желатина, проводимого с помощью поршневого насоса для лекарственного средства, с помощью которого наполняющий материал через клинообразное устройство попадает в сформованные капсулы из мягкого желатина.

Перед началом капсулирования проводят проверку некоторых параметров запуска процедуры. После того, как значения всех параметров окажутся в приемлемых диапазонах, соответствующих протоколу сопровождения партии препарата, начинают процедуру капсулирования. В ходе проведения процедуры во время капсулирования проводят проверку через равные промежутки времени с целью оценки срабатывания процедуры и результаты регистрируют. С помощью электронной системы сбора данных во время капсулирования автоматически регистрируют время сбора образцов, результаты, полученные в ходе процедуры и любые отклонения или нарушения при производстве. Проверка в ходе проведения процедуры включает проверку: массы наполняющего материала, массы оболочки и толщины шва (переднего и заднего швов). Во время процедуры капсулирования в машине проводят визуальную проверку, включая проверку формы капсул из мягкого желатина и качество печати. Определение массы оболочек из мягкого желатина проводят одновременно с определением массы наполняющего материала. Массы наполняющего вещества и оболочки определяют через равные промежутки времени одновременно с толщиной шва (переднего и заднего швов). После капсулирования капсулы из мягкого желатина переворачивают и затем их можно высыпать на плоские подносы для охлаждения и удаления из них воды. Затем плоские подносы с капсулами из мягкого желатина сушат в сушильной камере при регулируемой влажности и температуре для уменьшения содержания влаги в оболочке с целью предотвращения роста плесени и бактерий, предотвращения слипания капсул и придания капсулам жесткости и соответствующей формы. Момент завершения сушки обычно определяют путем исследования жесткости. После обеспечения заданной целевой жесткости капсулы из мягкого желатина их после сушки переносят из плоских подносов в глубокие подносы для укладки насыпью.

Промышленное производство осуществляют по такой же методике, но в намного более крупном масштабе. Временные рамки для изготовления одной партии, включающей ~1000000 капсул из мягкого желатина, находятся в диапазоне от 4-5 дней и вплоть до 14 дней и более и зависят главным образом от продолжительности проведения стадии сушки капсул.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу приготовления капсулы из мягкого желатина, включающему стадии получения оболочки капсулы, смешивания препарата, содержащего соединение А или его фармацевтически приемлемые соли, и по меньшей мере одного инертного наполнителя, и помещения препарата в оболочку капсулы.

В некоторых вариантах осуществления препарат содержит соединение А.

В некоторых вариантах осуществления препарат представляет собой жидкий препарат. В одном варианте осуществления препарат является жидким и содержит соединение А.

Способы применения.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически эффективном количестве.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, в фармацевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления соединение А или фармацевтический препарат, раскрытый в настоящем изобретении, вводят один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления соединения А или фармацевтический препарат, раскрытый в настоящем изобретении, вводят два или большее количество раз в сутки (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, или большее количество раз в сутки).

В некоторых вариантах осуществления заболеванием является зависимое от полового гормона заболевание.

В некоторых вариантах осуществления зависимое от полового гормона заболевание выбрано из группы, включающей эндометриоз, фиброз матки, сильное маточное кровотечение, синдром поликистоза яичников (СПКЯ) и приливы крови.

В некоторых вариантах осуществления заболеванием являются приливы крови. В некоторых вариантах осуществления заболеванием является связанное с массой тела заболевание.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения зависимого от полового гормона заболевания, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, в фармацевтически эффективном количестве.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения зависимого от полового гормона заболевания, выбранного из группы, включающей эндометриоз, фиброз матки, сильное маточное кровотечение, синдром поликистоза яичников (СПКЯ) или приливы крови, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, в фармацевтически эффективном количестве.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения приливов крови, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, в фармацевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления заболеванием является связанное с лептином заболевание.

В некоторых вариантах осуществления заболеванием является нарушение при беременности.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения связанного с лептином заболевания, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически эффективном количестве.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения нарушения при беременности, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления симптомы перименопаузы, менопаузы или постменопаузы выбраны из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения симптомов перименопаузы, менопаузы или постменопаузы, выбранных из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически эффективном количестве.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения симптомов, связанных с андропаузой, выбранных из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна, ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят при суточной дозе, находящейся в диапазоне от примерно 1 до примерно 500 мг, от примерно 1 до примерно 250 мг, от примерно 1 до примерно 100 мг, от примерно 2 до примерно 50 мг, от примерно 3 до примерно 40 мг, от примерно 4 до примерно 30 мг или от примерно 5 до примерно 29 мг.

В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят при суточной дозе, равной примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг, примерно 16 мг, примерно 17 мг, примерно 18 мг, примерно 19 мг, примерно 20 мг, примерно 21 мг, примерно 22 мг, примерно 23 мг, примерно 24 мг, примерно 25 мг, примерно 26 мг, примерно 27 мг, примерно 28 мг или примерно 29 мг.

В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения А или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от 25 до 160 мг/сутки.

Предпочтительно, если она равна 25 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг и 160 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение нуждающемуся в нем субъекту одного или большего количества дополнительных терапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления соединения А или его фармацевтически приемлемую соль и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления соединения А или его фармацевтически приемлемую соль и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств вводят в одном фармацевтиче-

тельных терапевтических средств для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение комбинации фармацевтического препарата, раскрытого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения связанного с лептином заболевания.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения нарушения при беременности.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения симптомов перименопаузы, менопаузы или постменопаузы, выбранных из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения симптомов, связанных с андропаузой, выбранных из группы, включающей а патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна, ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является применение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения или предупреждения зависящего от лептина заболевания.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения или предупреждения нарушения при беременности.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения или предупреждения симптомов перименопаузы, менопаузы или постменопаузы, выбранных из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенная для применения для лечения или предупреждения симптомов, связанных с андропаузой, выбранных из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна, ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию.

Некоторыми объектами настоящего изобретения является соединение А или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств, предназначенные, для применения для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении.

Если не приведено другое определение, все технические и научные термины, использованные в настоящем изобретении, обладают теми же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем описании формы единственного числа также включают формы множественного числа, если из контекста явно не

следует иное. Хотя при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно использовать методики и материалы, сходные с описанными в настоящем изобретении или эквивалентные им, подходящие методики и материалы описаны ниже. В случае противоречия, определяющим является настоящее описание, включая определения. Кроме того, материалы, методики и примеры являются лишь иллюстративными и не являются ограничивающими.

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения станут понятны из приведенных ниже подробного описания и формулы изобретения.

Примеры

Список используемых аббревиатур:

НФ = национальный фармакологический справочник; ЕФ = Европейская Фармакопея; ФЯ = Фармакопея Японии; ФСША - Фармакопея Соединенных Штатов Америки.

Пример 1.

1.1. Композиция.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	25,00	5,00
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	185,25	37,05
Каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF)	47,50	9,50
Полисорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,50
Глицерилмоноолеат - пецеол	190,00	38,00
DL-альфа-токоферол (витамин Е)	4,75	0,95
Всего	500	100

1.2. Методика получения.

118,75 г Лабразола ALF (чистота, соответствующая Фармакопее), 118,75 г Tween 80 (полисорбат 80) (чистота, соответствующая Фармакопее) и 475,00 г пецеола (глицерилмоноолеат, НФ, ЕФ) отвешивали в отдельные изготовленные из нержавеющей стали контейнеры. Пецеол выдерживали в сушильном шкафу при 55°C (диапазон 50-60°C) до использования. В изолированной камере в инертной атмосфере, которую поддерживали путем продувки азотом, 62,5 г соединения А (свободное основание, кристаллическая форма 1) отвешивали непосредственно в отдельный изготовленный из нержавеющей стали контейнер, защищенный от света путем использования освещения желтым светом, и затем контейнер закрывали пленкой или крышкой и оставляли в сторону в изолированной камере. Tween 80, ЕФ, НФ, ФЯ, и пецеол, НФ, ЕФ, переносили в Весоміх объемом 2,5 л в стационарном токе азота. В изолированной камере при постоянной продувке азотом 463,125 г капсула МСМ, ЕФ и 11,875 г DL-альфа-токоферола (витамин Е), ФСША, отвешивали непосредственно в отдельные изготовленные из нержавеющей стали контейнеры при освещении желтым светом и затем контейнеры закрывали пленкой или крышкой и оставляли в сторону в изолированной камере. Оба материала объединяли и перемешивали вручную с помощью шпателя. Контейнер, содержащий витамин Е, ФСША, трижды промывали капсулом МСМ, ЕФ, для обеспечения полного переноса этого антиоксиданта. В изолированной камере (при продувке азотом) соединение А, находящееся в безводной кристаллической форме (форма 1), при перемешивании медленно добавляли к смеси капсула МСМ, ЕФ, и витамина Е, ФСША. После переноса всего измельченного соединения А смесь перемешивали с помощью верхнего лабораторного смесителя с зубчатыми лопастями в течение не менее 15 мин, начиная с момента времени, когда завершали перенос, и до того момента, когда смесь становилась в достаточной степени диспергированной и увлажненной. Затем смесь, содержащую соединение А, переносили в Весоміх объемом 2,5 л в стационарном токе азота. Лабразол ALF (НФ, ЕФ) использовали для промывки контейнера, использовавшегося для смеси соединения А (не менее 3 раз), для обеспечения полного переноса вещества. Затем подачу азота прекращали и смесь вакуумировали. Смесь перемешивали в течение не менее 60 мин, поддерживая температуру, равную 30-40°C, до тех пор, пока визуально не наблюдали растворение соединения А. Из конечного продукта удаляли воздух в вакууме в течение не менее 30 мин и затем продукт хранили в герметизированном контейнере (защищенном от света) в инертной атмосфере азота до дальнейшего использования.

По аналогии с композицией примера 1 получали приведенные ниже композиции (примеры 1a-d и 2-7).

Пример 1a.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	40,0	5,00
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	296,4	37,05
Каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF)	76,0	9,50
Полисорбат 80 (Tween 80)	76,0	9,50
Глицерилмоноолеат (пецеол)	304,0	38,00
DL-альфа-токоферол (витамин Е)	7,6	0,95
Всего	800	100

Пример 1b.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	60	6,28
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	351	36,7
Каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF)	90	9,4
Полисорбат 80 (Tween 80)	90	9,4
Глицерилмоноолеат (печеол)	360	37,7
DL-альфа-токоферол (витамин Е)	5	0,52
Всего	956	100

Пример 1с.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	10,0	6,25
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	58,5	36,6
Каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF)	15,0	9,4
Полисорбат 80 (Tween 80)	15,0	9,4
Глицерилмоноолеат (печеол)	60,0	37,5
DL-альфа-токоферол (витамин Е)	1,5	0,94
Всего	160	100

Пример 1d.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	25,00	5,05
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	185,25	37,4
Каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF)	47,50	9,6
Полисорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,6
Глицерилмоноолеат (печеол)	190,00	38,4
Всего	495,25	100

Пример 2.

Наполняющий материал	Количество (мг)	%мас./мас
Соединение А (форма 1)	25,00	5,00
Каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF)	474,85	94,97
Бутилированный гидрокситолуол (БГТ)	0,15	0,03
Всего	500	100

Пример 3.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	25,00	5,00
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	379,85	75,97
Полиоксил-35-касторовое масло (коллифор EL)	95,00	19,00
Бутилированный гидрокситолуол (БГТ)	0,15	0,03
Всего	500	100

Пример 4.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	25,00	5,00
Каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF)	142,35	28,47
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	332,50	66,50
Бутилированный гидроксизанол (БГА)	0,15	0,03
Всего	500	100

Пример 5.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	25,00	5,00
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	209,00	41,80
Полисорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,50
Глицерилмоноолеат (печеол)	213,75	42,75
Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
DL-альфа-токоферол (витамин Е)	4,75	0,95
Всего	500	100

Пример 6.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	25,00	5,04
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	185,25	37,34
Каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF)	47,50	9,57
Полисорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,57
Глицерилмоноолеат (печеол)	190,00	38,29
DL-альфа-токоферол (витамин Е)	0,90	0,18
Всего	496,15	100

Пример 7.

Наполняющий материал	Количество (мг)	% мас./мас.
Соединение А (форма 1)	25,00	5,04
Глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ)	185,25	37,34
Каприлокаприлполнооксил-8-глицериды (лабразол ALF)	47,50	9,57
Полисорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,57
Глицерилмоноолеат (печеол)	190,00	38,29
DL-альфа-токоферол (витамин Е)	0,45	0,091
Всего	495,70	100

Пример 7а.

Препараты, полученные в примерах 1-7, капсулировали по методике с использованием имеющегося в продаже ротационного штампа и получали капсулы из мягкого желатина. Использовали имеющиеся в продаже желатиновые капсулы.

Пример 8. Сравнительное ФК исследование при пероральном введении с использованием самок макак-крабоедов.

Проводили сравнительное ФК исследование соединения А после перорального введения макакам-крабоедам обычных капсул из твердого желатина (50 мг/капсула) и капсул из мягкого желатина, содержащих композицию, описанную в примере 1 (25 мг/капсула).

Состав капсул из твердого желатина (50 мг/капсула) приведен в табл. 3, представленной в настоящем описании.

Протокол исследования.

6 Самок макак-крабоедов разделяли на две группы, по 3 животных в каждой группе. Перед введением дозы требовалось голодание в течение ночи (целевая продолжительность: 8-10 ч) и пищу предоставляли через 4 ч после введения дозы. Воду предоставляли в неограниченном количестве.

В день 1 животным группы 1 раздавали необходимое количество соединения А в капсуле из твердого желатина при дозе, равной 50 мг/животное (1 капсула/животное), для перорального приема.

Животным группы 2 раздавали необходимое количество композиции примера 1 в капсуле из мягкого желатина при дозе, равной 25 мг/животное (1 капсула/животное), для перорального приема.

В день 8 животным группы 1 раздавали необходимое количество композиции примера 1 в капсуле из мягкого желатина при дозе, равной 25 мг/животное (1 капсула/животное), для перорального приема.

Животным группы 2 раздавали необходимое количество соединения А в капсуле из твердого желатина при дозе, равной 50 мг/животное (1 капсула/животное), для перорального приема.

В день 1 и в день 8 отбирали образцы крови до начала лечения и затем через 0,5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 и 48 ч после лечения.

Результаты.

Профили ФК для соединения А, полученные для 6 самок макак-крабоедов, получавших капсулы из твердого желатина и капсулы из мягкого желатина, представлены на фиг. 1 и 2 соответственно. Как можно видеть из чертежей, всасывание соединения А происходило быстро при $t_{\text{макс.}}$ равном 2 ч, в случае препарата для капсулы из мягкого желатина и немного медленнее и при более существенном различии значений в случае препарата для капсулы из твердого желатина ($t_{\text{макс.}} = 3,7 \pm 2,4$ ч). В табл. 4 представлены отношения значений $C_{\text{макс.}}$ и ППК_{0-х} с использованием значений для капсулы из твердого желатина для сопоставления. В этом исследовании обнаружено неожиданное уменьшение ФК вариабельности при введении капсулы из мягкого желатина, на которое указывает существенное улучшение значения коэффициента вариации (%) (КВ, %) для параметров ППК и $C_{\text{макс.}}$ в случае капсул из мягкого желатина по сравнению со значениями, полученными в случае капсул из твердого желатина. Значения КВ (%) для ППК и $C_{\text{макс.}}$ в случае капсул из мягкого желатина составляли 37,8 и 49,2% соответственно, в отличие от значений КВ (%) для обоих этих параметров в случае капсул из твердого желатина, превышающих 210%. При сопоставлении представленных на фиг. 1 и 2 результатов также явно видна уменьшенная вариабельность соединения А, включенного в капсулу из мягкого желатина.

Таблица 4

Сопоставление нормированных на дозу значений $C_{\text{макс.}}$ и ППК, полученных после введения обезьянам содержащего 25 мг соединения А нового препарата для капсулы из мягкого желатина, предлагаемого в изобретении, и содержащего 50 мг соединения А обычного препарата для капсулы из твердого желатина

	ППК _{0-х} /доза (нг·ч/мл/мг)		$C_{\text{макс.}}$ /доза (нг/мл/мг)	
	Капсула из твердого желатина	Капсула из мягкого желатина	Капсула из твердого желатина	Капсула из мягкого желатина
Среднее [^]	45,27	174,88	11,68	65,54
КВ, %	210,84	37,81	217,17	49,20

[^] Приведенные результаты являются нормированными на дозу значениями, полученные с целью учета разных доз, использующихся в случае двух препаратов.

Пример 9. Сравнительное ФК исследование при пероральном введении с участием здоровых женщин, находящихся в периоде постменопаузы.

При проведении фазы 1 клинического исследования, проводимого по открытой рандомизированной перекрестной схеме, проводили сравнительное ФК исследование соединения А после перорального вве-

дения здоровым женщинам, находящимся в периоде постменопаузы, обычных капсул из твердого желатина (50 мг соединения А/капсула) и нового препарата для капсул из мягкого желатина, содержащего композицию, описанную в примере 1 (25 мг/капсула). Состав капсул из твердого желатина (50 мг/капсула) приведен в табл. 3, представленной в настоящем описании.

Протокол исследования.

В периоды лечения 1 и 2 каждой из 36 здоровых женщин-добровольцев, находящихся в периоде постменопаузы, давали препараты, содержащие соединение А, в виде одной дозы. Последовательность периодов 1 и 2 являлась рандомизированной.

Период 1: после голодания в течение ночи вводили содержащие 100 мг соединения А капсулы из твердого желатина (2 капсулы×50 мг) или содержащую 25 мг капсулу из мягкого желатина.

Период 2: после голодания в течение ночи вводили содержащие 100 мг соединения А капсулы из твердого желатина (2 капсулы×50 мг) или содержащую 25 мг капсулу из мягкого желатина (независимо от того, какие препараты им вводили в периоде 1).

Разовые дозы соединения А вводили субъектам утром в день 1 (период 1) и в день 8 (период 2). Для исследования соединения А во время обоих периодов отбирали образцы крови до введения дозы и в течение вплоть до 72 ч после введения дозы.

Результаты.

И в случае содержащих 25 мг капсул из мягкого желатина, и в случае содержащих 100 мг капсул из твердого желатина средние концентрации соединения А в плазме быстро увеличивались при среднем значении $t_{\text{макс}}$, равном 1 ч после введения препарата из мягкого желатина, и равном 1,5 ч после введения препарата из твердого желатина. Значения ФК параметров $C_{\text{макс}}$ и ППК₀₋₂₄ для обоих препаратов представлены в табл. 5.

Таблица 5

Сопоставление значений $C_{\text{макс}}$ и ППК для соединения А в случае нового препарата для капсулы из мягкого желатина, предлагаемого в настоящем изобретении, и введения 100 мг соединения А в виде обычного препарата для капсулы из твердого желатина

Разрабатываемая форма		Безводная кристаллическая форма (форма 1)	
Препарат		Капсула из твердого желатина	Капсула из мягкого желатина
Исследуемая группа		Женщины, находящиеся в периоде постменопаузы	
Введенная доза		100 мг	25 мг
N		36	36
ППК ₀₋₂₄	Среднее геометрическое (нг·ч/мл)	2931	786
	КВ, %	64,7	42,1
$C_{\text{макс}}$	Среднее геометрическое (нг·ч/мл)	997	332
	КВ, %	69,3	43,1

Полученные в исследовании результаты указывают на очевидное существенное улучшение ФК вариабельности, представленной, как значения КВ (%) для параметров ППК $C_{\text{макс}}$, в случае капсул из мягкого желатина по сравнению со значениями, полученными в случае капсул из твердого желатина. Значения КВ (%) для ППК и $C_{\text{макс}}$ в случае капсул из мягкого желатина уменьшаются до удовлетворительных, составляющих 42,1 и 43,1% соответственно, по сравнению с являющимися неудовлетворительными значениями КВ (%) для этих параметров в случае препаратов из твердого желатина, составляющими 64,7 и 69,3% соответственно.

Пример 10. ФК исследование содержащего соединение А препарата для капсулы из мягкого желатина при разных дозах с участием здоровых женщин, находящихся в периоде постменопаузы.

При проведении фазы 1 клинического исследования, проводимого по открытой рандомизированной перекрестной схеме, проводили ФК исследование соединения А после перорального введения здоровым женщинам, находящимся в периоде постменопаузы, 4 разных доз с использованием новых препаратов для капсул из мягкого желатина. Однако для этого исследования в капсулу включали соединение А при количестве, равном 40 мг, в соответствии с примером 1а.

Протокол исследования.

Участвующих в исследовании здоровых женщин-добровольцев, находящихся в периоде постменопаузы, разделяли на состоящие из 11-13 субъектов 4 когорты, в каждой из которых использовали одну из 4 доз соединения А, включенного в капсулы из мягкого желатина, следующим образом: когорта 1, 40 мг (1 капсула из мягкого желатина); когорта 2, 80 мг (2 капсулы по 40 мг); когорта 3, 120 мг (3 капсулы по 40 мг); когорта 4, 160 мг (4 капсулы по 40 мг). Относящимся к соответствующей когорте субъектам вводили капсулу (капсулы) в виде разовой дозы утром в день 1 после голодания в течение ночи. Затем все субъекты в течение еще 7 дней (день 7) получали разовую дозу, соответствующую назначенной дозе, для обеспечения стационарного состояния. Для исследования соединения А отбирали образцы крови в дни 1 и 7 до введения дозы и после введения дозы.

Результаты.

Как обнаружено первоначально, в случае всех 4 когорт, для которых использовали капсулы из мягкого желатина, средние концентрации соединения А в плазме быстро увеличивались при среднем значении $t_{\text{макс}}$, равном от 1,0 до 1,5 ч после введения дозы, в случае однократного и повторяющегося еже-

дневного введения дозы. Значения ФК параметров $S_{\text{макс}}$ и ППК₀₋₂₄ для всех когорт, получавших дозы, после однократного введения дозы (результаты, соответствующие дню 1), приведены в табл. 6 и после повторяющегося ежедневного введения дозы (результаты, соответствующие дню 7) приведены в табл. 7.

Таблица 6

Значения $S_{\text{макс}}$ и ППК для соединения А в день 1 после однократного перорального введения нового препарата для капсулы из мягкого желатина, предлагаемого в настоящем изобретении, при 4 разных дозах

Разрабатываемая форма		Безводная кристаллическая форма (форма 1)			
Препарат		Капсула из мягкого желатина			
Исследуемая группа		Женщины, находящиеся в периоде постменопаузы			
Доза для когорты		40 мг	80 мг	120 мг	160 мг
Количество содержащих 40 мг капсул		1	2	3	4
N		12	13	11	12
ППК ₀₋₂₄	Среднее геометрическое (нг·ч/мл)	1510	3780	7390	10400
	КВ, %	38,7	35,6	17,3	31,0
$S_{\text{макс}}$	Среднее геометрическое (нг·ч/мл)	549	1442	2541	3090
	КВ, %	42,4	51,9	25,6	37,8

Таблица 7

Значения $S_{\text{макс}}$ и ППК для соединения А в день 7 после повторяющегося ежедневного перорального введения нового препарата - капсулы из мягкого желатина, предлагаемого в настоящем изобретении, при 4 разных дозах

Разрабатываемая форма		Безводная кристаллическая форма (форма 1)			
Препарат		Капсула из мягкого желатина			
Исследуемая группа		Женщины, находящиеся в периоде постменопаузы			
Доза для когорты		40 мг (1 капсула, 40 мг)	80 мг (2 капсулы по 40 мг)	120 мг (3 капсулы по 40 мг)	160 мг (4 капсулы по 40 мг)
N		12	13	11	12
ППК ₀₋₂₄	Среднее геометрическое (нг·ч/мл)	2000	4950	9080	14100
	КВ, %	37,7	38,7	26,9	38,4
$S_{\text{макс}}$	Среднее геометрическое (нг·ч/мл)	525	1302	2053	2991
	КВ, %	37,7	37,5	45,7	36,9

Небольшое сверхпропорциональное увеличение воздействия наблюдали при увеличении дозы после однократного и повторяющегося ежедневного введения дозы. При введении дозы в течение 7 дней также наблюдали небольшое накопление. Однако примечательным является то, что наблюдается постоянное существенное уменьшение ФК варибельности (значения КВ, %) для обоих параметров ППК и $S_{\text{макс}}$ после введения одной дозы в случае капсул из мягкого желатина (табл. 6); которое в значительной степени поддерживается при повторяющемся ежедневном введении дозы (табл. 7). Уменьшенные значения КВ (%), обеспеченные в стационарном состоянии после проводимого в течение 7 дней повторяющегося введения дозы один раз в сутки с использованием препарата для капсулы из мягкого желатина, является еще более примечательным, поскольку значения получены несмотря на ежедневное введение субъектам нескольких содержащих 40 мг капсул из мягкого желатина в случае введения доз, равных 80, 120 и 160 мг. Так, например, для введения дозы, равной 160 мг, необходимы 4 капсулы по 40 мг. Как это показано в примере 11, совершенно очевидно обеспечение улучшенных значений ключевого параметра - ФК варибельности при использовании препарата для капсулы из мягкого желатина по сравнению с твердой дозированной формой - капсулой из твердого желатина.

В случае использования капсул из мягкого желатина также наблюдали улучшение другого ФК параметра - биологической доступности по сравнению со случаем использования капсул из твердого желатина. Воздействие, обеспеченное в стационарном состоянии при проводимом один раз в сутки введении 80 мг соединения А, содержащегося в капсулах из мягкого желатина, являлось сходным с обеспеченным при "максимальной эффективности", соответствующей введению дозы, равной 150 мг соединения А, содержащегося в капсуле из твердого желатина, при проведении фазы 1b/2 клинического исследования с участием женщин, находящихся в периоде постменопаузы, испытывающих описанные вазомоторные симптомы в диапазоне от среднего до тяжелого уровня (табл. 8), это указывает на то, что с использованием разработанных препаратов для капсул из мягкого желатина можно обеспечить необходимый уровень терапевтического воздействия. Эти результаты еще раз показывают улучшенную ФК варибельность при использовании препарата для капсулы из мягкого желатина по сравнению с капсулой из твердого желатина, как показано с помощью уменьшенного значения КВ (%), равного 38,7%, в отличие от неприемлемого, равного 97,8% соответственно.

Таблица 8

Сопоставление доз, которые обеспечивали сходное воздействие при повторяющемся ежедневном пероральном введении содержащих соединение А новых препаратов для капсул из мягкого желатина, предлагаемых в настоящем изобретении, и капсул из твердого желатина, описанных в табл. 2

Соединение		Безводная кристаллическая форма (форма 1)	
Исследуемая группа		Женщины, находящиеся в периоде постменопаузы	
Препарат		Капсула из мягкого желатина	Капсула из твердого желатина
Исследование		Фаза 1	Фаза 1b/2
Доза для когорты		80 мг (2 капсулы по 40 мг (пример 1a))	150 мг (3 капсулы по 50 мг)
N		13	15
ППК _{0-14д}	Среднее геометрическое (нг·ч/мл)	4950	5164
	КВ, %	38,7	97,8

Улучшение биологической доступности, наблюдающееся в случае капсулы из мягкого желатина, указывает на то, что количество соединения А, необходимое для включения в препарат для обеспечения эффективности, предположительно уменьшается примерно на 50% по сравнению с количеством в препарате из твердого желатина, это обеспечивает дополнительное преимущество, заключающееся в более низкой стоимости материалов, необходимых для получения этого лекарственного вещества.

Пример 11. Демонстрация уменьшенной вариабельности препарата для капсулы из мягкого желатина по сравнению с твердой дозированной формой препарата для капсулы из твердого желатина в исследованиях повторяющегося введения.

В табл. 9 приведены минимальные и максимальные значения ФК параметров ($C_{\text{макс}}$ и ППК₀₋₂₄) в стационарном состоянии, значения их отношений, а также средние геометрические значения и значения КВ (%), полученные при проведении фазы 1b/2 клинического исследования с участием находящихся в периоде постменопаузы женщин, включающего повторяющееся введение содержащего соединение А, находящегося в безводной кристаллической форме (форма) (состав приведен в табл. 3), препарата - капсулы из твердого желатина, и при проведении фазы 1 клинического исследования, описанного в примере 10, включающего повторяющееся введение 4 разных доз, содержащихся в капсулах из мягкого желатина, той же группе субъектов.

Таблица 9

Значения ФК параметров в стационарном состоянии, полученные в исследованиях, включающих повторяющееся введение доз с использованием капсул из мягкого желатина и из твердого желатина находящимся в периоде постменопаузы женщинам, показывающие минимальные и максимальные значения, значения их отношений и значения КВ (%)

Разрабатываемая форма: безводная кристаллическая форма (форма 1)								
Исследуемые группы: женщины, находящиеся в периоде постменопаузы								
Препарат	ФК параметр	Доза (мг)	N	Среднее геометрическое	КВ, %	Минимальное значение (мин.)	Максимальное значение (макс.)	Отношение (макс.: мин.)
Дозированные формы - капсулы из твердого желатина, стационарное состояние, день 14	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	50	15	522	87,9	142	1544	10,9
		100	14	841	107,2	181	3856	21,3
		150	15	1188	131,2	208	5903	28,4
		300	13	2852	116,5	237	8653	36,5
	ППК ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	50	15	2342	64,7	915	5540	6,1
		100	14	3542	86,3	778	10938	14,1
		150	15	5164	88,7	1564	16163	10,3
		300	13	14823	99,7	2457	79685	32,4
Дозированные формы - капсулы из мягкого желатина, стационарное состояние, день 7	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	40	12	525	37,7	294	926	3,1
		80	12	1302	37,5	669	2190	3,3
		120	11	2053	45,7	840	4320	5,1
		160	12	2991	36,9	1910	5780	3,0
	ППК ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	40	12	2000	37,7	1050	3700	3,5
		80	12	4950	38,7	3180	9200	2,9
		120	11	9080	26,9	4730	11200	2,4
		160	12	14100	38,4	8520	29000	3,4

Минимальные и максимальные значения ФК параметров, приведенные в табл. 9, подтверждают примечательное и неожиданное уменьшение вариабельности в случае содержащих соединение А препаратов для капсул из мягкого желатина, предлагаемых в настоящем изобретении, по сравнению с твердыми дозированными формами препаратов для капсул из твердого желатина. Это преимущество очевидно из более низких значений отношения ФК параметров для капсул из мягкого желатина, которые находятся в диапазоне, составляющем лишь от 2,9 до 5,1, тогда как значения для капсул из твердого желатина находятся в диапазоне от 6,1 до 36,5; аналогичным образом, значения КВ (%) для капсул из мягкого желатина, которые находятся в диапазоне от приемлемого значения, равного 26,9%, до 45,7%, являются более низкими, чем значения для капсул из твердого желатина, равные от 64,7 до 131,2%.

Эти результаты вместе с демонстрацией того, что можно обеспечить терапевтически действующие концентрации соединения А, подтверждают, что содержащие соединение А препараты для капсул из

мягкого желатина, предлагаемые в настоящем изобретении, с точки зрения ФК параметров являются вполне подходящими для проведения дальнейших разработок.

Пример 12. Исследования, демонстрирующие хорошую стабильность капсул из мягкого желатина.

Третьим ключевым исследованием, которое необходимо было провести, являлось исследование с целью демонстрации хорошей стабильности разработанных препаратов для капсул из мягкого желатина в течение длительного времени. Капсулы из мягкого желатина, которые изготавливали с использованием композиций, описанных в примерах 1.1 и 1а, исследовали в камере для исследования стабильности при условиях ускоренного исследования стабильности, а именно, при 40°C и относительной влажности, равной 75%. Для исследования стабильности капсулы из мягкого желатина, содержащие композицию примера 1.1, помещали во флаконы, изготовленные из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП). Капсулы, содержащие композицию примера 1а, упаковывали в блистерные упаковки типа алюминий:алюминий. Оба препарата для капсул из мягкого желатина обладали хорошей стабильностью, на которую указывало ограниченное полное количество примесей: в течение 6 месяцев в случае композиции примера 1.1 и в течение 3 месяцев в случае композиции примера 1а, в которой при этих условиях ускоренного исследования стабильности не обнаружены примеси.

Таблица 10

Результаты, полученные при условиях ускоренного исследования стабильности соединения А, включенного в капсулы из мягкого желатина

Препарат для капсулы из мягкого желатина	Момент времени определения стабильности							
	Время 0		1 месяц		3 месяца		6 месяцев	
	% от заявленного в стандартной документации значения	Полное количество примесей, %	% от заявленного в стандартной документации значения	Полное количество примесей, %	% от заявленного в стандартной документации значения	Полное количество примесей, %	% от заявленного в стандартной документации значения	Полное количество примесей, %
Пример 1.1	103,4	0,1	103,0	0,3	100,8	0,2	101,1	0,2
Пример 1а	99,2	НПКО	99,6	НПКО	98,6	НПКО	ДПН	ДПН

Разъяснение: НПКО - ниже предела количественного определения;

ДПН - данных пока нет.

При изучении капсул из мягкого желатина, использовавшихся в этих исследованиях, не обнаружено признаков повторной кристаллизации, осаждения и фазового разделения.

Поэтому соединение А, включенное в капсулы из мягкого желатина, обладает примечательно хорошей стабильностью при этих условиях ускоренного исследования стабильности, это указывает на то, что эти композиции являются подходящими для приготовления, продажи и хранения при условиях окружающей среды в течение длительного времени.

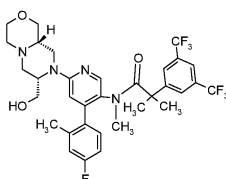
Эти примечательные результаты, полученные для ФК и стабильности, подтверждают, что неожиданно разработанные новые препараты, содержащие соединение А, предлагаемые в настоящем изобретении, являются вполне подходящими для проведения дальнейших клинических исследований.

В приведенном выше описании полностью раскрыто настоящее изобретение, включая предпочтительные варианты его осуществления. Модификации и усовершенствования вариантов осуществления, специально раскрытых в настоящем изобретении, входят в объем приведенной ниже формулы изобретения. Без дополнительного уточнения предполагается, что специалист в данной области техники с использованием приведенного выше описания может использовать настоящее изобретение в его наибольшей степени. Поэтому примеры, приведенные в настоящем изобретении, являются лишь иллюстративными и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Варианты осуществления, в которых заявлены эксклюзивные права или приоритет, определены следующим образом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Препарат для капсулы из мягкого желатина, содержащий:

(а) 2-[3,5-бис-(трифторметил)фенил]-N-{4-(4-фтор-2-метилфенил)-6-[(7S,9aS)-7-(гидроксиметил)гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил]-3-пиридинил}-N,2-диметилпропанамида (соединение А)



(соединение А)

или его фармацевтически приемлемую соль; и

(b) по меньшей мере один солубилизатор, выбранный из каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов, глицеринмонокаприлокапроината, полиоксил-35-касторового масла, полисорбата 80 или их смесей.

2. Фармацевтический препарат по п.1, дополнительно содержащий антиоксидант.

3. Фармацевтический препарат по п.1 или 2, дополнительно содержащий эмульгатор.
4. Фармацевтический препарат по любому из пп.1-3, дополнительно содержащий одно или большее количество дополнительных терапевтических средств.
5. Фармацевтический препарат по любому из пп.1-4, где количество соединения А, содержащегося в фармацевтическом препарате, находится в диапазоне от 10 до 80 мг.
6. Фармацевтический препарат по любому из пп.1-5, в котором солюбилизатором является смесь глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ), каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) и полисорбата 80 (Tween 80), где концентрация глицеринмонокаприлокаприната (капмула МСМ) находится в диапазоне от 30 до 40% мас./мас., концентрация каприлокапроилполиоксил-8-глицеридов (лабразола ALF) находится в диапазоне от 9 до 10% мас./мас., концентрация полисорбата 80 (Tween 80) находится в диапазоне от 9 до 10% мас./мас.
7. Фармацевтический препарат по любому из пп.3-6, в котором эмульгатором является глицерилмоноолеат (печеол).
8. Фармацевтический препарат по любому из пп.2-7, в котором антиоксидант выбран из группы, включающей DL-альфа-токоферол (витамин Е), бутилированный гидрокситолуол (БГТ) и бутилированный гидроксианизол (БГА), или их смеси.
9. Фармацевтический препарат по любому из пп.2-8, в котором антиоксидантом является DL-альфа-токоферол (витамин Е) при концентрации, находящейся в диапазоне от 0,05 до 1,5% мас./мас.
10. Фармацевтический препарат по любому из пп.1-9, содержащий соединение А, глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ), полисорбат 80 (Tween 80), глицерилмоноолеат и DL-альфа-токоферол (витамин Е).
11. Фармацевтический препарат по любому из пп.1-9, содержащий соединение А, глицеринмонокаприлокапринат (капмул МСМ), каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), полисорбат 80 (Tween 80), глицерилмоноолеат (печеол) и DL-альфа-токоферол (витамин Е).
12. Фармацевтический препарат по любому из пп.1-11, содержащий:
 - (a) соединение А при концентрации, составляющей от примерно 1 до примерно 10% мас./мас.;
 - (b1) глицеринмонокаприлокапринат (МСМ), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от 30 до 40% мас./мас.;
 - (b2) каприлокапроилполиоксил-8-глицериды (лабразол ALF), содержащиеся при концентрации, находящейся в диапазоне от 7 до 13% мас./мас.;
 - (b3) полисорбат 80 (Tween 80), содержащийся при концентрации, составляющей от 7 до 13% мас./мас.;
 - (c) глицерилмоноолеат (печеол), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне примерно от 33 до 43% мас./мас.; и
 - (d) DL-альфа-токоферол (витамин Е), содержащийся при концентрации, находящейся в диапазоне от 0,05 до 1,5% мас./мас. или в диапазоне от 0,5 до 1,0% мас./мас.
13. Применение фармацевтического препарата по любому из пп.1-12 для лечения или предупреждения зависящего от полового гормона заболевания или для лечения или предупреждения патологического состояния, где патологическое состояние представляет собой симптом, связанный с перименопаузой, менопаузой или постменопаузой, выбранный из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, мочевые симптомы неотложной дизурии, вазомоторные симптомы и вазомоторные симптомы, вызванные/индуцированные терапией ингибиторами ароматазы или селективными модуляторами эстрогенового рецептора; или где патологическое состояние представляет собой симптом, связанный с андропаузой, выбранный из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию.
14. Применение по п.13, где селективный модулятор эстрогенового рецептора представляет собой тамоксифен.
15. Применение по п.13 или 14, где зависимое от полового гормона заболевание выбрано из группы, включающей эндометриоз, фиброму матки, сильное маточное кровотечение, синдром поликистоза яичников (СПКЯ) и вазомоторные симптомы.
16. Применение по п.15, где зависимым от полового гормона заболеванием являются вазомоторные симптомы.
17. Применение соединения А или его фармацевтически приемлемых солей для лечения или предупреждения патологического состояния, где патологическое состояние представляет собой симптом, связанный с перименопаузой, менопаузой или постменопаузой, выбранный из группы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, мочевые симптомы неотложной дизурии, и вазомоторные симптомы, вызванные терапией ингибиторами ароматазы или селективными модуляторами эстрогенового рецептора; или симптом, связанный с андропаузой, выбранный из груп-

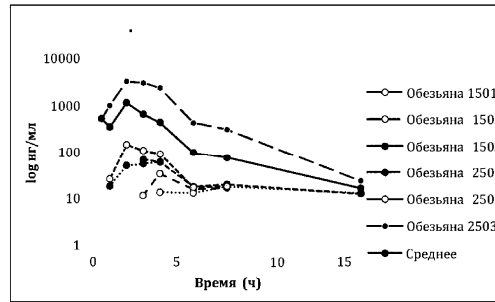
пы, включающей патологическое увеличение избыточного количества телесного жира и/или избыточной массы тела, инсомнию, нарушения сна и ночные бодрствования, состояние тревоги и депрессию, симптомы неотложного позыва к мочеиспусканию и дизурию.

18. Применение по п.17, где селективный модулятор эстрогенового рецептора представляет собой тамоксифен.

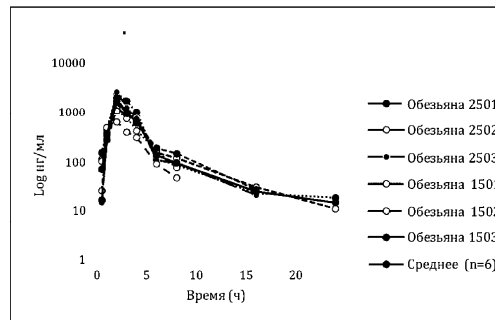
19. Способ получения фармацевтических препаратов по пп.1-12 путем смешивания соединения А или его фармацевтически приемлемых солей по меньшей мере с одним инертным наполнителем.

20. Способ по п.19, в котором соединение А находится в безводной кристаллической форме 1.

21. Способ по п.19 или 20, включающий стадии получения оболочки капсулы, смешивания препарата, содержащего соединение А или его фармацевтически приемлемые соли, и по меньшей мере одного инертного наполнителя, и помещения препарата в оболочку капсулы.



Фиг. 1



Фиг. 2

