УКРАЇНА

(19) UA (11) 128159 (13) C2

(51) МПК (2024.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 25/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2020 06478**

(22) Дата подання заявки: **13.03.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **25.04.2024**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/642,622**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **14.03.2018**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **06.01.2021, Бюл.№ 1**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **24.04.2024, Бюл.№ 17**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/EP2019/056303, 13.03.2019**

(72) Винахідник(и):
Трауер Майк (GB),
Керр Мері (GB),
Елдер Девід (GB),
Лазаро Моніка (US),
Буш Дерек (US)

(73) Володілець (володільці):
КАНДІ ТЕРАП'ЮТІКС ЛІМІТЕД,
Stevenage Bioscience Catalyst, Incubator Building, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2FX, United Kingdom (GB)

(74) Представник:
Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2011/023733 A1, 03.03.2011

UA 128159 C2

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КАПСУЛИ З М'ЯКОГО ЖЕЛАТИНУ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ПОДВІЙНИЙ АНТАГОНІСТ РЕЦЕПТОРА NK-1/NK-3

(57) Реферат:

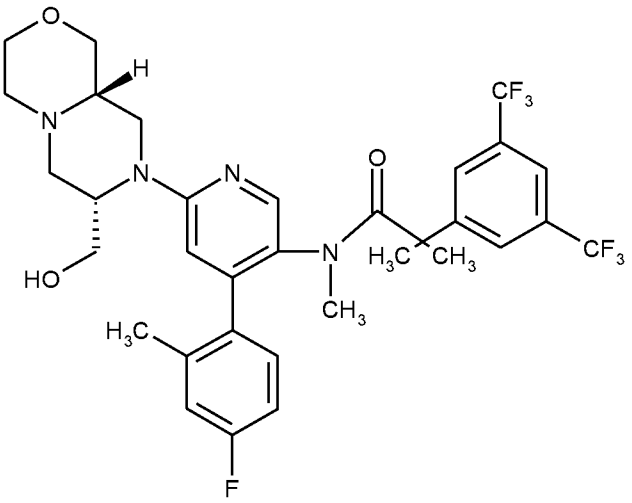
У заявці загалом описані нові фармацевтичні препарати, які містять 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід, способи їхнього одержання і їхнього застосування в лікарській терапії.

Даний винахід відноситься до нових фармацевтичних препаратів, які містять подвійні антагоністи рецептора NK-1/NK-3, точніше, які містять 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S, 9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N, 2-диметилпропанамід, до способів їх одержання і до їхнього застосування в лікарській терапії.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Тахікініни відносяться до сімейства пептидів, які мають короткий ланцюг і які широко розповсюджені в центральній і периферичній нервовій системі ссавців (Bertrand and Geppetti, Trends Pharmacol. Sci. 17: 255-259 (1996)). Вони мають однакову С-кінцеву послідовність Phe-Xaa-Gly-Leu-Мет-NH_2. Трьома головними тахікінінами є речовина Р (SP), нейрокінін А (NKA) і нейрокінін В (NKB), які мають переважну спорідненість до рецепторів трьох різних підтипів, які називаються нейрокінін (NK)-1, NK-2 і NK-3 відповідно.

Сполуки, які мають селективну спорідненість одночасно до обох рецепторів NK-1 і NK-3, називаються подвійними антагоністами рецептора NK-1/NK-3. Так, наприклад, встановлено, що 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S, 9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N, 2-диметилпропанамід (сполука А), який має таку структуру:



(сполука А)

є ефективним у ролі подвійного антагоніста рецептора NK-1/NK-3.

Також відома сполука А, яка знаходиться в безводній кристалічній формі. Так, сполука А, яка знаходиться в безводній кристалічній формі, описана в WO 2011023733, наприклад, вона має піки при кутах 2-тета, які дорівнюють 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, це відповідає міжплощинним відстаням, які дорівнюють 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 і 5,9 ангстрем (Å) відповідно (нижче в даному винаході: "форма 1").

Відомо, що сполука А або її фармацевтично прийнятні солі, включно з її кристалічною формою 1, зокрема, можуть бути застосовані для лікування залежних від статевого гормону захворювань, включно з припливами крові (WO 2016/184829).

Необхідно, щоб при введенні сполуки А суб'єкту, що потребує її, вона знаходилася на ділянці впливу в такій кількості і протягом такого проміжку часу, які відповідно до фармакокінетичного (ФК) впливу є достатніми для забезпечення терапевтичного впливу, при цьому діюча концентрація сполуки А не повинна бути занадто високою, оскільки це може привести до спричинених лікуванням побічних ефектів. Тому існують два ключові параметри, пов'язані з ФК впливом сполуки А, які потрібно враховувати для забезпечення того, що доза цього лікарського засобу, яка вводиться пацієнтові, постійно забезпечує такі діючі концентрації, які призводять до необхідного терапевтичного впливу при зведенні до мінімуму можливості виникнення побічних ефектів. Першим параметром є ФК варіабельність, яка є мірою зміни діючих концентрацій, забезпечених при використанні однакових доз лікарського засобу. ФК варіабельність, яку зазвичай визначають, як виражений у відсотках коефіцієнт варіації (КВ, %), повинна бути низькою, щоб при будь-якій заданій дозі сполуки, що вводиться, концентрації в плазмі (і максимальна забезпечена концентрація лікарського засобу в плазмі [$C_{макс.}$], і діюча концентрація [площа під кривою [ППК]) у суб'єкта були подібними. Для досягнення цих цілей зазвичай необхідно, щоб при будь-якій заданій дозі конкретного лікарського засобу КВ (%) складав <50 %. Другим параметром є біологічна доступність сполуки А, яка визначена, як частка

лікарського засобу, що міститься у введеній дозованій формі, яка потрапляє в системний кровотік, і тому вона визначає діючу концентрацію лікарського засобу. Необхідно, щоб біологічна доступність, забезпечена при введенні дози конкретного лікарського засобу суб'єкту, що потребує його, забезпечувала необхідні діючі концентрації лікарських засобів.

Відомо, що приготування лікарського засобу (дозованої форми), а саме, методика, за допомогою якої активний лікарський засіб об'єднують з іншими різними неактивними речовинами (інертні наповнювачі) з одержанням готового лікарського продукту, може впливати на ці два критично важливі ФК параметри. При цьому також необхідно, щоб такі препарати забезпечували підтримку стабільності активного лікарського засобу, в ідеальному випадку при зберіганні за умов навколишнього середовища протягом тривалого часу. Тому підтримка стабільності активного лікарського засобу є третім ключовим параметром, який необхідно враховувати при розробці нового лікарського препарату.

Раніше сполуку А, яка знаходиться у формі 1, готували для перорального введення у вигляді твердих дозованих форм лікарського препарату і їх вводили суб'єктам, що є людьми, при проведенні фаз 1 і 1b/2 клінічних досліджень.

Результати ФК дослідження, одержані для твердої дозованої форми - таблетки, що вводиться при одній дозі, яка дорівнює 100 або 200 мг сполуки А (форма 1), 16 здоровим добровольцям чоловічої і жіночої статі при проведенні фази 1 клінічного дослідження, наведені в таблиці 1. Результати показують неприйнятне значення ФК варіабельності, вираженої як КВ (%), який знаходиться в діапазоні від 69,9 до 120 %, і високі значення відношень мінімального і максимального значення ФК параметрів, що знаходяться в діапазоні від 9,8 до 20,1.

Таблиця 1

Результати ФК досліджень, одержані при введенні однієї дози при проведенні фази 1 клінічного дослідження сполуки А (форма 1) з використанням твердої дозованої форми лікарського продукту – таблетки

Форма, що розробляється: безводна кристалічна форма (форма 1)								
Досліджувані групи: здорові добровольці чоловічої і жіночої статі								
Препарат	ФК параметр	Доза (мг)	N	Середнє геометричне	КВ, %	Мінімальне значення (мін.)	Максимальне значення (макс.)	Відношення (макс.:мін.)
Тверді дозовані форми - 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·год./мл)	100		3309	69,9	679	6625	9,8
		200		4424	76,3	1237	12937	10,5

Роз'яснення:

КВ, % = виражений у відсотках коефіцієнт варіації

^ Порошкоподібна суміш сполуки А, що знаходиться в безводній кристалічній формі (форма 1), яку пресували і одержували лікарський препарат - таблетку

Проводили другу фазу 1b/2 клінічного дослідження, яка включає введення дози додаткової твердої дозованої форми, що повторюється, - капсули з твердого желатину, яка містить сполуку А (форма 1), жінкам, які перебувають у періоді постменопаузи і які мають вазомоторні симптоми в діапазоні від середнього до важкого рівня. Досліджуваними дозами були такі, що дорівнюють 50, 100, 150 і 300 мг, які вводили перорально один раз на добу протягом 14 днів. Кожну дозу вводили групі з 13 або 15 суб'єктів. Всі дози вводили з використанням препарату-капсули, яка містить 50 мг. Для забезпечення разових доз, що дорівнюють більше 50 мг, пацієнтам у групі з кожною з доз одночасно вводили відповідну кількість капсул. Результати ФК досліджень, одержані в стаціонарному стані після введення доз протягом 14 днів, наведені в таблиці 2. У цьому дослідженні при введенні доз, що повторюється, з використанням твердої дозованої форми лікарського продукту - капсули з твердого желатину також одержано неприйнятно високе значення ФК варіабельності, вираженої як КВ (%), який знаходиться в діапазоні від 64,7 до 131,2 %, і високі значення відношень мінімального і максимального значення ФК параметрів, що знаходяться в діапазоні від 6,1 до 36,5.

Таблиця 2

Результати ФК досліджень, одержані в стаціонарному стані після повторюваного введення дози при проведенні фази 1b/2 клінічного дослідження сполуки А (форма 1) з використанням твердої дозованої форми лікарського продукту - капсули з твердого желатину

Форма, що розробляється: безводна кристалічна форма (форма 1)								
Досліджувані групи: жінки, що знаходяться в періоді постменопаузи, які відчувають вазомоторні симптоми в діапазоні від середнього до важкого рівня								
Препарат	ФК параметр	Доза (мг)	N	Середнє геометричне	КВ, %	Мінімальне значення (мін.)	Максимальне значення (макс.)	Відношення (макс.:мін.)
Тверді дозовані форми - капсули з твердого желатину^ (стаціонар-ний стан, 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
		300	13	2852	116,5	237	8653	36,5
	$ППК_{0-24}$ (нг·год./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

Роз'яснення:

КВ, % = виражений у відсотках коефіцієнт варіації

^ Порошкоподібна суміш сполуки А, яка знаходиться в безводній кристалічній формі (форма 1), яку капсулювали з одержанням капсули з твердого желатину. Конкретний склад твердої дозованої форми препарату - капсули з твердого желатину, яка містить 50 мг сполуки А, наведено в таблиці 3.

Дослідження ефективності показало, що максимальна ефективність при проведенні цієї фази 1b/2 клінічного дослідження забезпечена при використанні однієї добової дози лікарського продукту - капсули з твердого желатину, що містить 150 мг сполуки А (для цього потрібні 3 капсули з твердого желатину, що містить 50 мг). Введення 150 мг сполуки А, що повторюється і проводиться один раз на добу, забезпечувало середнє геометричне значення діючої концентрації, $ППК_{0-24}$, яке дорівнює 5164 нг·год./мл лікарського засобу, в день 14.

Таблиця 3

Склад твердої дозованої форми препарату - капсули з твердого желатину, що містить 50 мг сполуки А [форма 1], що вводиться при проведенні фази 1b/2 клінічного дослідження

Інгредієнти	Кількість в одній капсулі (мг)	Функція
Сполука А (форма 1)	50,00	активна речовина
Внутрішньогранулярні інгредієнти		
Моногідрат лактози (висушений розпилюванням)	47,10	наповнювач
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH-101)	33,04	наповнювач
Гіпромелоза 2910	5,55	сполучна речовина
Натрієва сіль кроскармелози	1,67	розпушувач
Очищена вода (видаляли під час обробки)	22,22	розчин для гранулювання
Зовнішньогранулярні інгредієнти		
Безводна лактоза (Super Tab 21AN)	21,89	наповнювач
Мікрокристалічна целюлоза (PH-102)	35,00	наповнювач
Натрієва сіль кроскармелози	5,25	розпушувач
Стеарат магнію	1,75	змазувальний агент
Всього (внутрішньо- і зовнішньогранулярні інгредієнти)	201,25	
Порожня капсула з твердого желатину, розмір 2, непрозора біла/біла	1 шт.	оболонка капсули

Незважаючи на те, що забезпечені діючі концентрації лікарського засобу, які були ефективними при проведенні фази 1b/2 клінічного дослідження, жодна з цих твердих дозованих форм препаратів, що містять сполуку А, не є придатною для проведення подальших клінічних досліджень внаслідок надзвичайно високого значення ФК варіабельності, виявленого у цих

суб'єктів, що є людьми.

Тому потрібен новий фармацевтичний препарат, який містить сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль, який забезпечує зменшені значення ФК варіабельності у суб'єктів, що є людьми, це забезпечує зменшення ймовірності виникнення надзвичайно високих діючих концентрацій лікарського засобу у окремих пацієнтів і надання набагато більш безпечного лікарського засобу; а також дозволяє уникнути виникнення занадто низьких діючих концентрацій, які означають, що пацієнт не одержує терапевтично сприятливу дозу сполуки А. Такі препарати також повинні мати біологічну доступність, достатню для забезпечення терапевтичних діючих концентрацій сполуки А в плазмі. Крім того, такі препарати повинні забезпечувати хорошу стабільність сполуки А під час приготування і подальшого продажу і зберігання лікарського препарату протягом тривалого часу.

Засобом для вирішення цих завдань може бути препарат для капсули з м'якого желатину. Однак фахівцям у цій галузі техніки відомо, що одержання лікарських засобів у розчині, призначеному для капсулювання в капсулу з м'якого желатину, може бути складним і може спричинити безліч труднощів (Gullapalli, 2010). Ці труднощі включають переміщення вмісту капсули з м'якого желатину між препаратом, оболонкою і зовнішнім середовищем; також повинна бути відсутньою фізична або хімічна несумісність компонентів. Крім того, може виявитися скрутним ідентифікувати рідкі матриці, в яких активний інгредієнт має достатню розчинність, що забезпечує розчинення необхідної цільової дози у відповідному невеликому обсязі, який потрібно капсулювати для перорального введення; в яких він не осідає під час проведення приготування, при зберіганні протягом необхідного терміну зберігання, при зіткненні з водним середовищем (розчинення) і при введенні in vivo. Крім того, може виявитися скрутним ідентифікувати препарати, в яких лікарська речовина, капсульована в капсули з м'якого желатину, є стабільною при зберіганні протягом тривалого часу, оскільки капсули не є стабільними щодо гідролізу і окиснення.

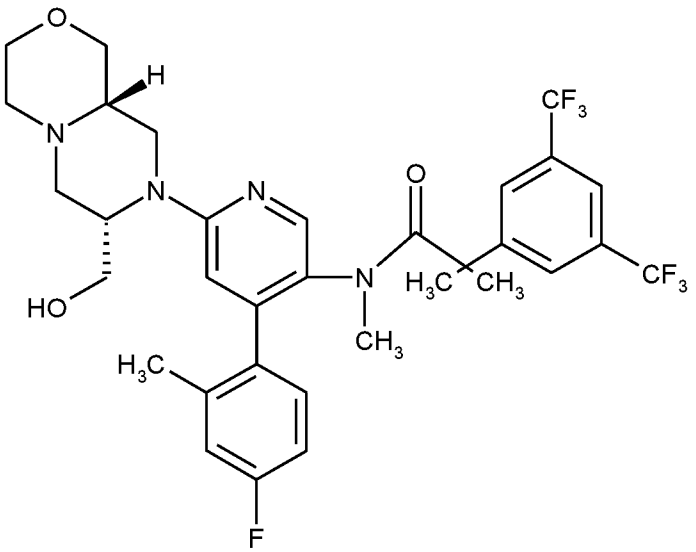
Ці технічні труднощі були несподівано подолані і препарати, запропоновані в даному винаході, мають усі три ключові параметри, описані вище.

Точніше, в основі даного винаходу, зокрема, лежить розробка нових препаратів, що містять сполуку А, які забезпечують суттєво зменшені значення ФК варіабельності сполуки А, і які забезпечують терапевтично діючі концентрації в плазмі. Крім того, встановлено, що в таких препаратах сполуку А ефективно солюбілізовано в обсязі, придатному для перорального введення, і вони мають стабільність при зберіганні протягом тривалого часу без виникнення повторної кристалізації, осадження або фазового поділу.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Даний винахід, зокрема, відноситься до фармацевтичного препарату, який містить:

(a) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S, 9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N, 2-диметилпропанамід (сполука А):



(сполука А)

або його фармацевтично прийнятну сіль;

(b) принаймні один солюбілізатор.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний препарат, який містить:

(a) сполуку A і

(b) принаймні солюбілізатор.

У деяких варіантах здійснення сполука A знаходиться в кристалічній формі. У деяких варіантах здійснення з'єднання A знаходиться в безводній кристалічній формі 1. У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат додатково містить антиоксидант. У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат додатково містить емульгатор.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат додатково містить один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів. У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат являє собою препарат для перорального введення. У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат являє собою рідкий препарат для перорального введення.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний набір, який включає першу упаковку, яка містить фармацевтичний препарат, який відповідає будь-якому з попередніх об'єктів, і другу упаковку, яка містить один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході, який включає введення суб'єкту, що потребує його, сполуки A у фармацевтично ефективній кількості.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, призначений для застосування для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, призначений для застосування в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є комбінація фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, і одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів, призначена для застосування для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в цьому винаході.

Деякими об'єктами винаходу є застосування фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування комбінації фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, і одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

У деяких варіантах здійснення захворюванням є залежне від статевого гормону захворювання. У деяких варіантах здійснення захворюванням є припливи крові. У деяких варіантах здійснення захворюванням є пов'язане з масою тіла захворювання. У деяких варіантах здійснення захворюванням є пов'язане з лептином захворювання. У деяких варіантах здійснення захворюванням є порушення при вагітності. У деяких варіантах здійснення патологічним станом є один або більша кількість симптомів перименопаузи, менопаузи або постменопаузи. У деяких варіантах здійснення патологічним станом є патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, діабет, припливи, нічна пітливість, нічні пильнування. У деяких варіантах здійснення патологічним станом є один або більша кількість симптомів андропаузи.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання препаратів, запропонованих у даному винаході, шляхом змішування активного інгредієнта принаймні з одним інертним наповнювачем.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб приготування капсули з м'якого желатину, який включає стадії одержання оболонки капсули з м'якого желатину, змішування препарату, який містить сполуку A або її фармацевтично прийнятні солі, і принаймні одного інертного наповнювача, і капсулювання рідкого препарату в оболонку капсули з м'якого желатину.

Якщо не наведено інше визначення, всі технічні та наукові терміни, використані в даному винаході, мають ті ж значення, які зазвичай відомі фахівцеві із загальною підготовкою в галузі техніки, до якої відноситься даний винахід. У даному описі форми однини також включають форми множини, якщо з контексту явно не випливає інше. Хоча при практичному здійсненні або

тестуванні даного винаходу можна використовувати методики і матеріали, подібні до описаних у даному винаході або еквівалентні їм, відповідні методики і матеріали описані нижче. Всі публікації, заявки на патенти, патенти й інша література, зазначена в даному винаході, включені в даний винахід як посилання. Цитована в даному винаході література не вважається рівнем техніки, що передує даному винаходу. У разі суперечності, визначальним є даний опис, включно з визначеннями. Крім того, матеріали, методики і приклади є лише ілюстративними і не є обмежуючими. У разі суперечності між хімічними структурами і назвами сполук, розкритих у даному винаході, визначальними є хімічні структури.

Інші особливості та переваги даного винаходу стануть зрозумілими з наведених нижче докладного опису і формули винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фіг. 1 представлені залежності результатів ФК досліджень для окремих тварин і середні значення, одержані для твердої дозованої форми препарату для капсули з твердого желатину, що містить сполуку А.

На фіг. 2 представлені залежності результатів ФК досліджень для окремих тварин і середні значення, одержані для рідкої дозованої форми препарату для капсули з м'якого желатину, що містить сполуку А.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

ВИЗНАЧЕННЯ

Всі числові значення, що вказують кількості, виражені в процентах кількості або відношення кількостей, і інші числові значення, що використовуються в описі і формулі винаходу, варто розуміти, як у всіх випадках змінені з додаванням терміну "приблизно".

При використанні в даному винаході терміни в однині означають "один або більшу кількість" перерахованих компонентів. Для фахівця з загальною підготовкою в цій галузі техніки має бути очевидно, що використання однини включає множину, якщо спеціально не вказано інше.

Термін "залежне від статевого гормону захворювання" при використанні в даному винаході означає захворювання, яке загострюється або виникло внаслідок надлишкового, невідповідного продукування статевого гормону, включно з відсутністю його продукування, незбалансованого або нерегульованого продукуванням статевого гормону. Приклади таких захворювань у чоловіків включають, але не обмежуються тільки ними, доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), метастатичну карциному передміхурової залози, тестикулярний рак, рак молочної залози, андроген-залежні акне, себорею, гіпертрихоз, чоловіче облисіння і передчасне статеве дозрівання хлопчиків. Приклади таких захворювань у жінок включають, але не обмежуються тільки ними, ендометріоз, аномальне статеве дозрівання, фіброз матки, фіброму матки, сильну маткову кровотечу, дисфункціональну маткову кровотечу, залежні від гормону типи раку (молочної залози, ендометрія, яєчників, матки), гіперандрогенізм, гірсутизм, гіпертрихоз, андрогенну алопецію у жінок, андроген-залежні акне, себорею, вірилізацію, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ), передменструальний дистрофічний розлад (ПМДР), синдром ГА-РІ-АК (гіперандрогенізм, резистентність до інсуліну і акантокератодермія), гіпертекоз яєчників (ГА-РІ-АК разом з гіперплазією лютенизованих тека-клітин у стромі яєчника), інші прояви високих концентрацій андрогенів в яєчниках (наприклад, зупинка дозрівання фолікулів, атрезія, відсутність овуляції, дисменорея, дисфункціональна маткова кровотеча, безпліддя) і пухлину, яка продукує андроген, (вірилізуюча пухлина яєчників або пухлина надниркової залози), і остеопороз. Іншими прикладами у чоловіків і жінок є гнійний гідраденіт і припливи крові.

Термін "пов'язане з масою тіла захворювання" при використанні в даному винаході означає захворювання, при якому пацієнт страждає від патологічної надмірної кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла. Приклади такого захворювання включають, але не обмежуються тільки ними, генетичну схильність до надлишкової маси тіла, ожиріння, пов'язане з метаболічними порушеннями, або патологічний стан, для якого терапевтично сприятливим може бути зменшення маси тіла.

Термін "пов'язане з лептином захворювання" при використанні в даному винаході означає захворювання, при якому концентрації лептину є невідповідними, включно з відсутністю лептину, його низькими, незбалансованими або нерегульованими концентраціями. Прикладами такого захворювання є метаболічні порушення, такі як діабет, серцево-судинне захворювання, ожиріння, надмірне споживання їжі, гіпертензія, метаболічний синдром і запальні порушення.

Термін "порушення при вагітності" при використанні в даному винаході означає порушення, яким страждає вагітна жінка. Прикладами такого порушення є еклампсія, прееклампсія, гестаціозний цукровий діабет, високий артеріальний тиск, нудота вагітних, блювота вагітних, викидень, біль у тазовому поясі і передчасні пологи.

Термін "симптом менопаузи" при використанні в даному винаході означає симптом, пов'язаний з менопаузою, який може бути спричинений природною причиною, хірургічним втручанням (наприклад, білатеральна оофоректомія), радіологічним (тобто променева терапія) або хімічним впливом. Приклади таких симптомів включають, але не обмежуються тільки ними, патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, діабет, втому, дратівливість, погіршення пізнавальної здатності, втрату волосся, сухість шкіри, інсомнію, порушення сну і нічні пильнування, стан тривоги і депресію, зниження статевого потягу, сухість і біль у піхві, втрату сполучної тканини і зменшення м'язової маси, втрату кісткової маси, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію, припливи крові і нічну пітливість. У деяких варіантах здійснення симптом менопаузи у жінок може бути спричинений певними типами хіміотерапії, наприклад, використанням інгібіторів ароматази, таких як анастрозол, ексеместан, летрозол і тестолактон; агоністів рецептора гонадотропін-релізинг гормону, таких як лейпролід, бусерелін, гістрелін, гозерелін, деслорелін, нафарелін і трипторелін; антагоністів рецептора гонадотропін-релізинг гормону, таких як ASP1701, елаголікс, релуголікс і лінзаголікс (OBE2109); селективних модуляторів естрогенового рецептора (СМЕР), таких як базедоксифен, кломіфен, циклофеніл, тамоксифен, ормелоксифен, тореміфен, ралоксифен, лазофоксифен і оспеміфен; селективних інгібіторів естрогенового рецептора (CIEP), таких як фулвестрант, бріланестрант і елацестрант; інгібіторів CYP17A1, таких як абіратерон, кетоконазол і севітеронел; і засобів, що діють і як блокатори андрогенового рецептора, і як інгібітори CYP17A1, таких як галетерон.

Термін "симптом перименопаузи" при використанні в даному винаході означає симптом, пов'язаний з перименопаузою, який може бути спричинений природною причиною, хірургічним втручанням (наприклад, білатеральна оофоректомія), радіологічним (тобто променева терапія) або хімічним впливом.

Термін "симптом постменопаузи" при використанні в даному винаході означає симптом, пов'язаний з постменопаузою, який може бути спрчинений природною причиною, хірургічним втручанням (наприклад, білатеральна оофоректомія), радіологічним (тобто променева терапія) або хімічним впливом.

Термін "симптом андропаузи" при використанні в цьому винаході означає симптом, пов'язаний з андропаузою, який виникає внаслідок поступового зменшення концентрацій тестостерону протягом багатьох років; і який також може виникнути внаслідок орхіектомії або лікування раку передміхурової залози, що називається андрогенною деприваційною терапією. Прикладами такого симптому є патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, діабет, втома, дратівливість, погіршення пізнавальної здатності, втрата волосся, сухість шкіри, інсомнія, порушення сну і нічні пильнування, стан тривоги і депресія, зниження статевого потягу, втрата сполучної тканини і зменшення м'язової маси, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурія, припливи крові і нічна пітливість. Прикладами андрогенної деприваційної терапії, яка спричиняє симптом андропаузи у чоловіків, є використання агоністів рецептора гонадотропін-релізинг гормону, таких як лейпролід, бусерелін, гістрелін, гозерелін, деслорелін, нафарелін і трипторелін; антагоністів рецептора гонадотропін-релізинг гормону, таких як ASP1701, елаголікс, релуголікс і лінзаголікс (OBE2109); антиандрогенів (блокаторів андрогенового рецептора), таких як ціпротеронацетат, апалутамід, бікалутамід, даролутамід, ензалутамід, флутамід, нілутамід; інгібіторів CYP17A1, таких як абіратерон, кетоконазол і севітеронел; і засобів, що діють і як блокатори андрогенового рецептора, і як інгібітори CYP17A1, таких як галетерон.

Терміни "захворювання", "порушення", "патологічний стан" і "симптом" у даному винаході можна використовувати взаємозамінним чином і вони мають одне й те ж значення.

Термін "припливи крові" і "приступоподібне відчуття жару" і "вазомоторний симптом" у даному винаході можна використовувати взаємозамінним чином і вони мають одне й те ж значення.

Терміни "лікування", "лікувати", "попередження" і "попереджати" при використанні в даному винаході означають забезпечення необхідного фармакологічного, фізіологічного, дерматологічного або косметичного ефекту у суб'єкта, що потребує його. Ефект може бути профілактичним, тобто таким, що забезпечує повне або часткове попередження патологічного стану або захворювання, або порушення, або його симптому, і/або може бути терапевтичним, тобто таким, що забезпечує часткове або повне вилікування патологічного стану або захворювання, або порушення, і/або несприятливого симптому або ефекту, що приписується до цього патологічного стану або захворювання, або порушення. Так, наприклад, ці терміни можуть означати будь-яке лікування або попередження патологічного стану або захворювання у суб'єкта, що потребує його, (наприклад, ссавця, такого як людина), і включають: (а)

попередження появи патологічного стану або захворювання, порушення або його симптому у суб'єкта, який може бути схильний до патологічного стану або захворювання, або порушення, але у якого воно поки не діагностовано; (b) придушення патологічного стану або захворювання, порушення або його симптому, наприклад, зупинку його розвитку; і (c) полегшення, ослаблення або покращення перебігу патологічного стану або захворювання, або порушення, або його симптому, наприклад, забезпечення регресії патологічного стану або захворювання, або порушення, або його симптому.

Термін "ефективна кількість" при використанні в даному винаході означає кількість лікарського засобу або терапевтичного засобу, або фармацевтичного засобу, який забезпечує біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, які вивчає, наприклад, дослідник, клініцист або ветеринар.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" при використанні в даному винаході означає солі, які підходять для використання в медицині і які містять фармацевтично прийнятний аніон або катіон.

Терміни "ефективна кількість" або "достатня кількість" при використанні в даному винаході щодо активного інгредієнта означають кількість, потрібну для забезпечення необхідної біологічної реакції. При використанні в даному винаході терміни "фармацевтичні ефективна кількість" або "фармацевтично ефективна доза" означають кількість або дозу засобу, сполуки, речовини або композиції, яка містить сполуку, яка принаймні є достатньою для забезпечення терапевтичного впливу, що піддається виявленню. Вплив можна виявити за допомогою будь-якої методики аналізу, відомої в цій галузі техніки. Точна кількість, ефективна для суб'єкта, залежить від маси тіла, зростання і стану здоров'я суб'єкта; природи і тяжкості патологічного стану, і лікарського засобу, вибраного для введення.

Термін "суб'єкт" при використанні в даному винаході включає ссавця. Ссавцем може бути, наприклад, будь-який ссавець, наприклад, людина, примат, птиця, миша, щур, домашня птиця, собака, кішка, корова, кінь, коза, верблюд, вівця чи свиня. У деяких варіантах здійснення ссавцем є людина.

Термін "близькість у часі" при використанні в даному винаході означає, що введення одного терапевтичного засобу (наприклад, сполуки А або фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході) проводять у межах проміжку часу до або після введення іншого терапевтичного засобу (наприклад, одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів) таким чином, що терапевтичний вплив одного терапевтичного засобу перекривається з терапевтичним впливом іншого терапевтичного засобу. У деяких варіантах здійснення терапевтичний вплив одного терапевтичного засобу повністю перекривається з терапевтичним впливом іншого терапевтичного засобу. У деяких варіантах здійснення "близькість у часі" означає, що введення одного терапевтичного засобу проводять у межах проміжку часу до або після введення іншого терапевтичного засобу таким чином, що забезпечується синергетичний вплив одного терапевтичного засобу і іншого терапевтичного засобу. "Близькість у часі" може бути різною залежно від різних факторів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, вік, стать, масу тіла, спадковість, медичне показання, анамнез хвороби і анамнез лікування суб'єкта, якому вводять терапевтичні засоби; захворювання або патологічний стан, що піддається лікуванню; необхідний терапевтичний результат; дозу, частоту введення дози і тривалість введення дози терапевтичних засобів; фармакокінетику і фармакодинаміку терапевтичних засобів; і шлях (шляхи), за допомогою яких вводять терапевтичні засоби. У деяких варіантах здійснення "близькість у часі" означає в межах 15 хв, в межах 30 хв, в межах 1 год., в межах 2 год., в межах 4 год., в межах 6 год., в межах 8 год., в межах 12 год., в межах 18 год., в межах 24 год., в межах 36 год., в межах 2 днів, в межах 3 днів, в межах 4 днів, в межах 5 днів, в межах 6 днів, в межах 1 тижня, в межах 2 тижнів, в межах 3 тижнів, в межах 4 тижнів, в межах 6 тижнів або в межах 8 тижнів. У деяких варіантах здійснення багаторазове введення одного терапевтичного засобу можна проводити близько в часі з одноразовим введенням іншого терапевтичного засобу. У деяких варіантах здійснення "близькість у часі" може змінюватися під час циклу лікування або в межах режиму дозування.

Термін "набір" при використанні в даному винаході означає комбінацію компонентів, таку як комбінація композицій, запропонованих у даному винаході, і іншого продукту, призначеного для, без накладення обмежень, відновлення, активації і інструментів/пристроїв для доставки, введення, діагностики і дослідження біологічної активності або характеристики. Набори необов'язково включають інструкції з використання.

Термін "інертний наповнювач" при використанні в даному винаході означає солюбілізатор, антиоксидант або емульгатор.

Фармацевтичні препарати

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, містить сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення маса фармацевтичного препарату знаходиться в діапазоні від приблизно 10 мг до приблизно 10 г, від приблизно 20 мг до приблизно 5 г, від приблизно 50 мг до приблизно 2 г, від приблизно 100 мг до приблизно 1 г, від приблизно 200 до приблизно 800 мг, від приблизно 300 до приблизно 700 мг, від приблизно 350 до приблизно 650 мг, від приблизно 400 до приблизно 600 мг, від приблизно 450 до приблизно 550 мг, від приблизно 460 до приблизно 540 мг, від приблизно 470 до приблизно 530 мг, від приблизно 480 до приблизно 520 мг або від приблизно 490 до приблизно 510 мг. У деяких варіантах здійснення маса фармацевтичного препарату дорівнює приблизно 500 мг.

У деяких варіантах здійснення маса фармацевтичної композиції знаходиться в діапазоні від 500 до 1600 мг; переважно від 800 до 1200 мг.

У деяких варіантах здійснення концентрація сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі, що міститься в фармацевтичному препараті, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас. Переважно, якщо вона дорівнює від 5 до 10 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення кількість сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі, що міститься у фармацевтичному препараті, знаходиться в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 500 мг, від приблизно 1 до приблизно 250 мг, від приблизно 1 до приблизно 100 мг, від приблизно 2 до приблизно 50 мг, від приблизно 3 до приблизно 40 мг, від приблизно 4 до приблизно 30 мг або від приблизно 5 до приблизно 29 мг.

У деяких варіантах здійснення кількість сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі, що міститься у фармацевтичному препараті, складає приблизно 5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 7 мг, приблизно 8 мг, приблизно 9 мг, приблизно 10 мг, приблизно 11 мг, приблизно 12 мг, приблизно 13 мг, приблизно 14 мг, приблизно 15 мг, приблизно 16 мг, приблизно 17 мг, приблизно 18 мг, приблизно 19 мг, приблизно 20 мг, приблизно 21 мг, приблизно 22 мг, приблизно 23 мг, приблизно 24 мг, приблизно 25 мг, приблизно 26 мг, приблизно 27 мг, приблизно 28 мг або приблизно 29 мг.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, містить сполуку А.

У деяких варіантах здійснення концентрація сполуки А, що міститься у фармацевтичному препараті, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення кількість сполуки А, що міститься у фармацевтичному препараті, знаходиться в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 500 мг, від приблизно 1 до приблизно 250 мг, від приблизно 1 до приблизно 100 мг, від приблизно 2 до приблизно 50 мг, від приблизно 3 до приблизно 40 мг, від приблизно 4 до приблизно 30 мг або від приблизно 5 до приблизно 29 мг.

У деяких варіантах здійснення кількість сполуки А, що міститься у фармацевтичному препараті, складає приблизно 5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 7 мг, приблизно 8 мг, приблизно 9 мг, приблизно 10 мг, приблизно 11 мг, приблизно 12 мг, приблизно 13 мг, приблизно 14 мг, приблизно 15 мг, приблизно 16 мг, приблизно 17 мг, приблизно 18 мг, приблизно 19 мг, приблизно 20 мг, приблизно 21 мг, приблизно 22 мг, приблизно 23 мг, приблизно 24 мг, приблизно 25 мг, приблизно 26 мг, приблизно 27 мг, приблизно 28 мг або приблизно 29 мг.

У деяких варіантах здійснення кількість сполуки А, що міститься у фармацевтичному препараті, знаходиться в діапазоні від 10 до 80 мг. Переважно, якщо вона складає 10 мг, 25 мг, 40 мг або 60 мг.

У деяких варіантах здійснення добова доза сполуки А, що міститься у фармацевтичному препараті, знаходиться в діапазоні від 25 до 160 мг/добу. Переважно, якщо вона складає 25 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг і 160 мг/добу.

Приклади сполуки А і її фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються тільки ними, описані в WO 2007/028654, патенті US № 8093242 і WO 2011/023733, повні змісти яких включені в даний винахід як посилання.

У деяких варіантах здійснення сполука А знаходиться в кристалічній формі. У деяких варіантах здійснення сполука А знаходиться в кристалічній формі, описаній у WO 2011023733, наприклад, вона має піки при кутах 2-тета, які дорівнюють 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, це відповідає міжплощинним відстаням, які дорівнюють 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 і 5,9 ангстрем (Å) відповідно ("форма 1").

Методики одержання сполуки А і її фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються тільки ними, описані в WO 2007/028654, патенті US № 8093242 і WO 2011/023733, повні змісти яких включені в даний винахід як посилання.

Солюбілізатори

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, містить солюбілізатор.

У деяких варіантах здійснення концентрація солюбілізатора знаходиться в діапазоні від приблизно 70 до приблизно 99,9 % мас./мас., від приблизно 75 до приблизно 99,7 % мас./мас., від приблизно 80 до приблизно 99,5 % мас./мас., від приблизно 85 до приблизно 99,2 % мас./мас. або від приблизно 90 до приблизно 99 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація солюбілізатора знаходиться в діапазоні від приблизно 50 до приблизно 99 % мас./мас., від приблизно 55 до приблизно 95 % мас./мас., від приблизно 60 до приблизно 90 % мас./мас., від приблизно 65 до приблизно 85 % мас./мас., від приблизно 67 до приблизно 82 % мас./мас. або від приблизно 69 до приблизно 79 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація солюбілізатора знаходиться в діапазоні від приблизно 35 до приблизно 95 % мас./мас., від приблизно 40 до приблизно 90 % мас./мас., від приблизно 45 до приблизно 85 % мас./мас., від приблизно 55 до приблизно 80 % мас./мас., від приблизно 60 до приблизно 75 % мас./мас. або від приблизно 62 до приблизно 72 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація солюбілізатора знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 70 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 35 до приблизно 50 % мас./мас. або від приблизно 37 до приблизно 47 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація солюбілізатора знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 32 до приблизно 42 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація солюбілізатора знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 15 до приблизно 45 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 22 до приблизно 37 % мас./мас. або від приблизно 24 до приблизно 34 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація солюбілізатора знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 8 до приблизно 35 % мас./мас., від приблизно 10 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 12 до приблизно 27 % мас./мас. або від приблизно 14 до приблизно 24 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація солюбілізатора знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.

Придатні солюбілізатори включають, але не обмежуються тільки ними, будь-який один або суміш таких [реєстраційні №№ CAS вказані в дужках]: аніоногенний віск, що емульгується, [8014-38-8], який також називається, як Collone HV, Crodex A, Cyclonette Wax, Kerawax, Lanette SX, Lanette W; бензалконійхлорид (алкілдиметил(фенілметил)амонійхлорид [8001-54-5]), який також називається, як Hyamine 3500, Pentonium, Zephiran; бензетонійхлорид (N, N-диметил-N-[2-[2-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]етокси]етил]бензолметанамінійхлорид [121-54-0], моногідрат н-диізобутилфеноксиетоксиетилдиметилбензиламонійхлориду [5929-09-9]); бензиловий спирт (бензолметанол [100-51-6]); бензилбензоат (фенілметиловий ефір бензойної кислоти [120-51-4]); бетадекс - натрієва сіль сульфобутилового ефіру (натрієва сіль сульфобутилового ефіру β-циклодекстрину [182410-00-0]), який також називається, як ADVASEP-7, Capitsol; цетилпіридинійхлорид (1-гексадецилпіридинійхлорид [123-05-5], моногідрат 1-гексадецилпіридинійхлориду [6004-24-6]), який також називається, як Cepacol, Cepacol Хлорид, Cetamiun, Dobendan, Medilave, Pristacin, Pyrisept; холестирамінна смола (холестирамін [11041-12-6]), яка також називається, як DUOLITE AP143, пуроліт A430MR; циклодекстрини (α-циклодекстрин [10016-20-3], β-циклодекстрин [7585-39-9], γ-циклодекстрин [17465-86-0]), які також називаються, як Cavitron, Encapsin, Cavamax W6 Pharma, Cavamax W7 Pharma, Cavamax W8 Pharma, E459, Kleptose); моноетиловий ефір діетиленгліколю (2-(2-етоксиетокси)етанол [111-90-0]), який також називається, як карбітол, транскутол HP, транскутол P; диметил-β-циклодекстрин (ди-O-метил-β-циклодекстрин [51166-71-3]); фумарова кислота ((E)-2-бутендіоєва кислота [110-17-8]); гліцерилмонокаприлат (1,3-дигідрокси-2-

пропанілоктаноат [26402-26-6]), який також називається, як Imwitor 308; гліцериллаурат (2,3-дигідроксипропілдодеканоат [142-18-7]), який також називається, як Aldo MLD KFG, Cithrol GML, Colonial Monolaurin, Imwitor 312, Lauricidin, Lumulse GML K, Ultrapure GML; гліцерилдилаурат (2-додеканоїлокси-3-гідроксипропіл)додеканоат [17598-94-6; 27638-00-2]), який також називається, як капмул GDL; гліцериллінолеат (2,3-дигідроксипропіл-(9Z, 12Z)-октадека-9,12-дієноат [2277-28-3; 26545-74-4]), який також називається, як Maisine; гліцерилмоностеарат (моноефір октадеканової кислоти з 1,2,3-пропантріолом [31566-31-1]), який також називається, як 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- і дигліцериди жирних кислот (головним чином каприлової і капринової) (моно- і дигліцериди, гліцеринмонокаприлокапринат типу I, гліцерилмонокаприлокапринат типу 1), який також називається, як капмул MCM, Imwitor 988; моно-, ди і три- гліцериди жирних кислот [73398-61-5], які також називаються, як Imwitor 742; гідроксипропіл-бетадекс (2-гідроксипропіловий ефір β-циклодекстрину [94035-02-6; 128446-35-5]), який також називається, як Cavasol W7 HP Pharma, Kleptose HPB; гідроксиетил-β-циклодекстрин (2-гідроксиетиловий ефір β-циклодекстрину [98513-20-3; 128446-32-2]); гіпромелоза (2-гідроксипропілметиловий ефір целюлози [9004-65-3]), яка також називається, як Anycoat C, гіпромелоза Benecel, BonuCel, целюлоза Headcel, Mecellose, метилцелюлоза, Metolose, Pharmacoat, Rutocel, Vivapharm HPMC; ланолінові спирти [8027-33-6], які також називаються, як Argowax, Lanis AL, Lantrol 1780, Ritawax, Super Hartolan; лецитин [8002-43-5; 8030-76-01; 93685-90-6], який також називається, як Coatsome NC, E322, Epikuron, Lecigran, Lipoid, Phosal 53 MCT, Phospholipon 100 H, ProKote LSC, Sternfine, Sternpur, Topcithin, Yelkin; лінолева кислота ((Z, Z)-9,12-октадекадієнова кислота [60-33-3]), яка також називається, як Emersol 310, Emersol 315, Pamolyn, Polylin № 515; меглумін (1-дезокси-1-(метиламіно)-D- глюцит [6284-40-8]); метилпіролідон (1-метилпіролідин-2-он [872-50-4]), який також називається, як M-Pyrol, Pharmasolve; ніацинамід (3-піридинкарбоксамід [98-92-0]), який також називається, як вітамін B3; неіоногенний віск, що емульгується, [97069-99-0], який також називається, як Collone NI, Crodex N, Emulgade 1000NI, Kerawax, Lipowax P, віск, що емульгується, Masurf, Permulgin D, Polawax, Ritachol 2000, T-Wax; олеїнова кислота ((Z)-9-октадеценова кислота [112-80-1]), яка також називається, як Crodolene, Crossential 094, Emersol, Glycon, Groco, Hy-Phi, Industrene, Metaupon, Neo-Fat, Priolene; олеїловий спирт ((Z)-9-октадецен-1-ол [143-28-2]), який також називається, як HD-Eutanol V PH, Novol, Ocenol; фосфоліпіди, які також називаються, як Coatsome, Lipoid, PhosphoLipid, конкретними прикладами є дилауроїлфосфатідилхолін [18194-25-7], який також називається, як Coatasome MC-2020, PhospoLipid-DPAPC; диміристоїлфосфатідилхолін [18194-24-6], який також називається, як Coatasome MC-4040, Lipoid PC 14:0/14:0 (ДМФХ), PhospoLipid-ДМФХ; дипальмітоїлфосфатідилхолін [63-89-8], який також називається, як Coatasome MC-6060, Lipoid PC 16:0/16:0 (ДПФХ), PhospoLipid-ДПФХ; дистеароїлфосфатідилхолін [816-94-4], який також називається, як Coatasome MC-8080, Lipoid PC 18:0/18:0 (ДСФХ), PhospoLipid-ДСФХ; діолеїлфосфатідилхолін [4235-95-4], який також називається, як Coatasome MC-8181, Lipoid PC 18:1/18:1 (ДОФХ), PhospoLipid-ДОФХ; діерукоїлфосфатідилхолін [51779-95-4], який також називається, як PhospoLipid-DERPC; пальмітоїлолеїлфосфатідилхолін [26853-31-6], який також називається, як Coatasome MC-6081, PhospoLipid-ПОФХ; натрієва сіль диміристоїлфосфатідилгліцерину [67232-80-8], яка також називається, як Coatasome MG-4040LS, Lipoid PG 14:0/14:0 (ДМФГ), PhospoLipid-ДМФГ; натрієва сіль дипальмітоїлфосфатідилгліцерину [67232-81-9], яка також називається, як Coatasome MG-6060LS, Lipoid PG 16:0/16:0 (ДПФГ), PhospoLipid-ДПФГ; натрієва сіль дистеароїлфосфатідилгліцерину [67232-82-0], яка також називається, як Coatasome MG-8080LS, Lipoid PG 18:0/18:0 (ДСФГ), PhospoLipid-ДСФГ; натрієва сіль діолеїлфосфатідилгліцерину [62700-69-0], яка також називається, як Lipoid PG 18:1/18:1 (ДОФГ), PhospoLipid-ДОФГ; натрієва сіль пальмітоїлолеїлфосфатідилгліцерину [81490-05-3], яка також називається, як Lipoid PG 16:0/18:1 (ПОФГ), PhospoLipid-ПОФГ; диміристоїлфосфатідилетаноламін [998-07-02], який також називається, як Coatasome ME-4040, Lipoid PE 14:0/14:0 (ДМФЕ); дипальмітоїлфосфатідилетаноламін [923-61-5], який також називається, як Coatasome ME-6060, Lipoid PE 16:0/16:0 (ДПФЕ); дистеароїлфосфатідилетаноламін [1069-79-0], який також називається, як Coatasome ME-8080, Lipoid PE 18:0/18:0 (ДСФЕ); діолеїлфосфатідилетаноламін [4004-05-1], який також називається, як Coatasome ME-8181, Lipoid PE 18:1/18:1 (ДОФЕ); натрієва сіль диміристоїлфосфатидної кислоти [80724-31-8], яка також називається, як Coatasome MA-4040LS; натрієва сіль дипальмітоїлфосфатидної кислоти [74427-52-4], яка також називається, як Coatasome MA-6060LS, Lipoid PA 16:0/16:0 (ДПФК); натрієва сіль

дистеароїлфосфатидної кислоти [108321-18-2], яка також називається, як Coatasome MA-8080LS, Lipoid PA 18:0/18:0 (ДСФК); натрієва сіль діолеїлфосфатідилсерину [70614-14-1], яка також називається, як Coatasome MS-8181LS; смола Polacrilex [сополімер метакрилової кислоти з дивінілбензолом [50602-21-6; 80892-32-6], який також називається, як амберліт IRP-64; аолоксамери (блок-сополімер: α-гідро-ω-гідроксиполі(оксиетилен)полі(оксипропілен)полі(оксиетилен) [9003-11-6]), який також називається, як Lutrol, Monolan, Pluracare, Pluronic, Supronic, Surfonic, Synperonic; поліметакрилати, які також називаються, як Acryl-EZE, Drugcoat, Eastacryl, Eudragit, Kollicoat MAE, конкретними прикладами є полі(бутилметакрилат-(2-диметиламіноетил)метакрилат-метилметакрилат), 1:2:1 [24938-16-7], який також називається, як Eudragit E 100, Eudragit E 12,5, Eudragit E PO; полі(етилакрилат-метилметакрилат), 2:1 [9010-88-2], який також називається, як Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 40 D, Eudragit NM 30 D; сополімер метакрилової кислоти з метилметакрилатом, 1:1 [25806-15-1], який також називається, як Eudragit L 100, Eudragit L 12,5; сополімер метакрилової кислоти з етилакрилатом, 1:1 [25212-88-8], який також називається, як 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; сополімер метакрилової кислоти з метилметакрилатом, 1:2 [25086-15-1], який також називається, як Eudragit S 100, Eudragit S 12.5, Eudragit FS 30D; сополімер етилакрилату, метилметакрилату і метакрилової кислоти, 7:3:1 [33434-24-1], який також називається, як 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; алкілові ефіри поліоксиетилену (моноцетиловий ефір полуетиленгліколю [9004-95-9], монолауриловий ефір поліетиленгліколю [9002-92-01], моноолеїновий ефір поліетиленгліколю [9004-98-2], моностеариловий ефір поліетиленгліколю [9005-00-9]), який також називається, як Brij, кремофор A, Cyclogol 1000, Emalex, Emulgen, Ethosperse, Genapol, Hetoxol, Hostacerin, Jeecol, Lipocol, Lumulse, Nikkol, Procol, Ritholeth, Ritox, конкретними прикладами є цетомакрогол 1000, який також називається, як Cresmer 1000; поліоксил-6-цетостеариловий ефір, який також називається, як цетеарет 6, Cremephor A6; поліоксил-20-цетостеариловий ефір, який також називається, як Brij CS-20, цетеарет 20, простий поліефір Cremephor A20, Genapol T200, Hetoxol CS-20, Jeecol CS-20, Lipocol SC-20, Lumulse CS-20, Ritacet 20; поліоксил-25-цетостеариловий ефір, який також називається, як Brij CS25, цетеарет 25, Cremephor A25, Hetoxol CS-25; поліоксил-2-цетиловий ефір, який також називається, як Brij C2, Hetoxol CA-2, Jeecol CA-10, Lipocol C-2, Nikkol BC-2, Procol CA-2; поліоксил-10-цетиловий ефір, який також називається, як Brij C10, Jeecol CA-10, Lipocol C-10, Nikkol BC-10TX, Procol CA-10; поліоксил-20-цетиловий ефір, який також називається, як Brij C20, Hetoxol CA-20, Jeecol CA-20, Lipocol C-20, Nikkol BC-20TX; поліоксил-26-гліцериловий ефір, який також називається, як Ethosperse G-26, Genapol G-260, гліцерет-26, Hetoxide G-26, Jeechem GL-26; поліоксил-4-лауриловий ефір, який також називається, як Brij L4, Ethosperse LA-4, Genapol LA 040, Hetoxol LA-4, Jeecol LA-4, Lipocol L-4, Lumulse L-4, Nikkol BL-4.2, Procol LA-4; поліоксил-9-лауриловий ефір, який також називається, як Brij L9, Hetoxol LA-9, Jeecol LA-9, Nikkol BL-9EX; поліоксил-12-лауриловий ефір, який також називається, як Hetoxol LA-12, Jeecol LA-12, Lipocol L-12, Lumulse L-12, Procol LA-12; поліоксил-23-лауриловий ефір, який також називається, як Brij L23, Ethosperse LA-23, Genapol LA 230, Hetoxol LA-23, Jeecol LA-23, Lipocol L-23, Lumulse L-23, Procol LA-23, Ritox 35; поліоксил-2-олеїловий ефір, який також називається, як Brij O2, Genapol O 020, Jeecol OA-2, Lipocol O-2, Nikkol BO-2V, Procol OA-2, Ritoleth 2; поліоксил-10-олеїловий ефір, який також називається, як Brij O10, Genapol O 100, Hetoxol OA-10, Jeecol OA-10, Lipocol O-10, Nikkol BO-10V, Procol OA-10, Ritoleth 10; поліоксил-20-олеїловий ефір, який також називається, як Brij O20, Genapol O 200, Jeecol OA-20, Lipocol O-20, Nikkol BO-20V, Procol OA-20, Ritoleth 20; поліоксил-2-стеариловий ефір, який також називається, як Brij S2, Genapol HS 020, Hetoxol STA-2, Jeecol SA-2, Lipocol S-2, Nikkol BS-2, Procol SA-2; поліоксил-10-стеариловий ефір, який також називається, як Brij S10, Hetoxol STA-10, Jeecol SA-10, Lipocol S-10, Procol SA-10; поліоксил-20-стеариловий ефір, який також називається, як Brij S20, Jeecol SA-20, Lipocol S-20; поліоксил-21-стеариловий ефір, який також називається, як Brij S721, Jeecol SA-21, Lipocol S-21, Ritox 721; поліоксил-100-стеариловий ефір, який також називається, як Brij S100, Hetoxol STA-100, Jeecol SA-100; похідні поліоксиетилен-касторового масла (поліетоксиловане касторове масло [61791-12-6]), які також називаються, як Acconon, Etocas, Eumulgin, Jeechem, коліфор, Lipocol, Lumulse, Nikkol, Protachem, Simulsol, конкретними прикладами є поліоксил-5-касторове масло, яке також називається, як Etocas 5, Hetoxide C-5, Jeechem CA-5, Lumulse C0-5; поліоксил-9-касторове масло, яке також називається, як Jeechem CA-9, Protachem CA-9; поліоксил-15-касторове масло, яке також називається, як Etocas 15, Jeechem CA-15, Protochem CA-15; поліоксил-35-касторове масло, яке також називається, як Etocas 35, Etocas 35 найвищого ступеня очищення, Emulgin RO 35 PH,

коліфор EL, коліфор ELP; поліоксил-40-касторове масло, яке також називається, як 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; поліоксил-40-гідроване касторове масло, яке також називається, як 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; поліоксил-60-касторове масло, яке також називається, як Jeechem CA-60, Nikkol CO 60TX; поліоксил-60-гідроване касторове масло, яке також називається, як Croduret 60, Eumulgin HRE 60, Hetoxide HC60, Jeechem CAH-60, коліфор RH 60, Lipocol HCO-60, Nikkol HCO 60, Protachem CAH-60; поліоксил-100-гідроване касторове масло, яке також називається, як Jeechem CA-100; поліоксил-100-гідроване касторове масло, яке також називається, як Jeechem CA-100, Nikkol HCO 100; поліоксил-200-гідроване касторове масло, яке також називається, як Hetoxide C200, Jeechem CA200; поліоксил-200-гідроване касторове масло, яке також називається, як Jeechem CAH-200; ефіри поліоксиетиленсорбіту і жирної кислоти, конкретними прикладами є полісорбат 20 (поліоксиетилен-20-сорбітанмонолаурат [9005-64-5]), який також називається, як Alkest TW20, Armotan PML20, Atmer 110, кремофор PS 20, Crillet 1, Crillet 1 HP, Crillet 1 HPW, Drewmulse, Durfax 20, E432, Eumilgin SML 20, Glyosperse L-20, Hetsorb L-20E, Hodag PSML-20, Kaopan 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; полісорбат 21 (поліоксиетилен-(4)-сорбітанмонолаурат [9005-64-5]), який також називається, як Crillet 11, Hodag PSML-4, Protasorb L-5, Tween 21; полісорбат 40 (поліоксиетилен-20-сорбітанмонопалмітат [9005-66-7]), який також називається, як Atmer 112, Crillet 2, E434, Eumulgin SMP, Glyosperse S-20, Hodag-PSMP-20, Lamesorb SMP-20, Liposorb P-20, Lonzest SMP-20, Montanax 40, Protosorb P-20, Ritabate 40, Sorbax PMP-20, Tween 40; полісорбат 60 (поліоксиетилен-20-сорбітанмоностеарат [9005-67-8]), який також називається, як 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, Kaopan TWS120, Lamsorb SMS-20, Liposorb S-20, Liposorb S-20K, Lonzest SMS-20, Montanox 60, Nikkol TS-10, Norfox Sorbo T-60, Polycon T60K, Protsorb 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; полісорбат 61 (поліоксиетилен-(4)-сорбітанмоностеарат [9005-67-8]), який також називається, як 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; полісорбат 65 (поліоксиетилен-20-сорбітантристеарат [9005-71-4]), який також називається, як Alkamuls PSTS-20, Crillet 35, E436, Glyosperse TS-20 KFG, Hodag-PSTS-20, Lamsorb STS-20, Lanzet STS-20, Liposorb TS-20, Montonax 65, Protasorb STS-20, Sorbax PTS-20, T-Maz 65K, Tween 65, Tween 65K, Tween 65 V; полісорбат 80 (поліоксиетилен-20-сорбітанмоноолеат [9005-65-6]), який також називається, як 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; полісорбат 81 (поліоксиетилен-(5)-сорбітанмоноолеат [9005-65-6]), який також називається, як Crillet 41, Hetsorb-O5E, Hodag PSMO-5, Protsorb O-5, Sorbax PMO-5, T-Maz 81, Tego SMO 81, Tween 81, Tween 81N; полісорбат 85 (поліоксиетилен-20-сорбітантриолеат [9005-70-3]), який також називається, як 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; полісорбат 120 (поліоксиетилен-20-сорбітанмоноізостеарат [66794-58-9]), який також називається, як Crillet 6; поліоксил-15-гідроксистеарат (2-гідроксиетил-12-гідроксиоктадеканоат [70142-34-6]), який також називається, як Solutol HS 15; поліоксигліцериди, конкретними прикладами є каприлокапроїлполіоксигліцериди [73398-61-5; 223129-75-7], які також називаються, як каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди, DUBCARE GPE 810, лабразол ALF; лауроїлполіоксигліцериди [57107-95-6], які також називаються, як лауроїлполіоксил-6-гліцериди, гелюцир 44/14, лабрафіл M2130CS; лінолеоїлполіоксигліцериди [61789-25-1], які також називаються, як лінолеоїлполіоксил-6 гліцериди, лабрафіл M2125CS; олеоїлполіоксигліцериди [68424-61-3; 9004-96-0], які також називаються, як олеоїлполіоксил-6 гліцериди, DUBCARE OLGA SF, лабрафіл M1944CS; стеароїлполіоксигліцериди [1323-83-7; 9005-08-07], які також називаються, як стеароїлполіоксил-32-гліцериди, гелюцир 50/13, Simulsol L165 PHA;

полівінілацетат-фталат [34481-48-6]; повідон (гомополімер 1-етеніл-2-піролідинону [9003-39-8]), який також називається, як E1201, колідон, пласдон, Povipharm; дилаурат пропіленгліколю (2-додеканоїлоксипропілдодеканоат [22788-19-9]), який також називається, як капмул PG-2L, E477, Emalex PG di-L; монолаурат пропіленгліколю (1,2-пропандіолмонолаурат [27194-74-7; 142-55-2]), який також називається, як капмул PG-12, Cithrol PGML, E-477, Emalex PGML, Imwitor 412, лауригліколь 90, лауригліколь FCC, Schercemol PGML, STELLIESTERS LPG; піролідон (2-піролідинон [616-45-5]), який також називається, як Kollisolv PYR, Soluphor P; бікарбонат натрію (мононатрієва сіль вугільної кислоти [144-55-8]), яка також називається, як E500, Effer-Soda; лаурилсульфат натрію (натрієва сіль монододецилового ефіру сірчаної кислоти (1:1) [151-21-3]), яка також називається, як Elfan 240, Texapon K12P; полістиролсульфонат натрію (натрієва сіль сульфованого сополімера дивінілбензолу зі стиролом, [63182-08-1]), яка також називається, як амберліт IRP69, Kayexalate, Kionex, Resonium A, Solystat; складні ефіри сорбіту, конкретними прикладами є сорбітандіізостеарат (сорбітандіізооктадеканоат [68238-87-9]); сорбітандіолеат ((Z, Z)-сорбітанди-9-октадеканоат [29116-98-1]); сорбітанмоноізостеарат (сорбітанмоноізооктадеканоат [71902-01-7]), який також називається, як Arlacel 987, Crill 6, Montane 70; сорбітанмонолаурат (сорбітанмонододеканоат [1338-39-2]), який також називається, як Alkamuls SML, Arlacel 20, Armotan МЛ, 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; сорбітанмоноолеат ((Z)-сорбітанмоно-9-октадеценоат [1338-43-8]), який також називається, як 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; сорбітанмонопальмітат (сорбітанмоногексадеканоат [26266-57-9]), який також називається, як 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; сорбітанмоностеарат (сорбітанмонооктадеканоат [1338-41-6]), який також називається, як 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; сорбітансесквіізостеарат (сорбітансесквіізооктадеканоат [71812-38-9]), який також називається, як Protachem SQI; сорбітансесквіолеат ((Z)-сорбітанескві-9-октадеканоат [8007-43-0]), який також називається, як 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; сорбітансесквістеарат (сорбітансесквіоктадеканоат [51938-44-4]); сорбітантріізостеарат (сорбітантріізооктадеканоат [54392-27-7]); сорбітантрилаурат (сорбітантридодеканоат [71217-21-5]), який також називається, як Span 25; сорбітантриолеат ((Z, Z,Z)-сорбітантри-9-октадеканоат [26366-58-0]), який також називається, як 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; сорбітантристеарат (сорбітантриоктадеканоат [26658-19-5]), який також називається, як 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; стеаринова кислота (октадеканова кислота [57-11-4]), яка також називається, як 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; пальмітат сахарози ([6-[3,4-дигідрокси-2,5-біс(гідроксиметил)оксилан-2-іл]окси-3,4,5-тригідроксиоксан-2-іл]метилгексадеканоат [26446-38-8])), який також називається, як E473, Ryoto, Sisterna PS750-C, STELLIESTERS SE 15P, Surfhope SE Cosme, Surfhope SE Pharma; стеарат сахарози (моностеарат сахарози [25168-73-4]; дистеарат сахарози [27195-16-0]; тристеарат сахарози [27923-63-3])), який також називається, як Crodesta F, E473, Sisterna SP, STELLIESTERS SE 5S, Surfhope SE, Tegosoft TE; трикаприлін (1,3-ди(октаноїлокси)пропан-2-ілоктаноат [538-23-8]), який також називається, як каптекс 8000, Hest TC, мігліол 808, Rofetan GTC, Trivent OC-G; триметил-β-циклодекстрин (три-O-метил-β-циклодекстрин [55216-11-0]); триолеїн (2,3-біс[[(Z)-октадец-9-еноїл]окси]пропіл (Z)-октадец-9-еноат [122-32-7], який також називається, як каптекс GTO; вітамін E - сукцинат поліетиленгліколю (4-O-(2-гідроксиетил-1-O-[2,5,7,8-тетраметил-2-

(4,8,12-триметилтридецил)-3,4-дигідрохромен-6-іл)бутандіоат [9002-96-4; 30999-06-5]), який також називається, як Speziol TPGS Pharma, VEGS.

У деяких варіантах здійснення солюбілізатор вибраний з групи, яка включає каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL), полісорбат 80 (Tween 80) і їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF).

У деяких варіантах здійснення концентрація каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразолу ALF) знаходиться в діапазоні від приблизно 70 до приблизно 99,9 % мас./мас., від приблизно 75 до приблизно 99,7 % мас./мас., від приблизно 80 до приблизно 99,5 % мас./мас., від приблизно 85 до приблизно 99,2 % мас./мас. або від приблизно 90 до приблизно 99 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) і поліоксил-35-касторового масла (коліфора EL).

У деяких варіантах здійснення концентрація гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) знаходиться в діапазоні від приблизно 50 до приблизно 99 % мас./мас., від приблизно 55 до приблизно 95 % мас./мас., від приблизно 60 до приблизно 90 % мас./мас., від приблизно 65 до приблизно 85 % мас./мас., від приблизно 67 до приблизно 82 % мас./мас. або від приблизно 69 до приблизно 79 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення концентрація поліоксил-35-касторового масла (коліфора EL) знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 8 до приблизно 35 % мас./мас., від приблизно 10 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 12 до приблизно 27 % мас./мас. або від приблизно 14 до приблизно 24 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) і поліоксил-35-касторового масла (коліфора EL), де концентрація монокаприлокапринату (капмула MCM) знаходиться в діапазоні від 67 до 82 % мас./мас. і концентрація поліоксил-35-касторового масла (коліфора EL) знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 30 % мас./мас.,

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) і каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразола ALF).

У деяких варіантах здійснення концентрація гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) знаходиться в діапазоні від приблизно 35 до приблизно 95 % мас./мас., від приблизно 40 до приблизно 90 % мас./мас., від приблизно 45 до приблизно 85 % мас./мас., від приблизно 55 до приблизно 80 % мас./мас., від приблизно 60 до приблизно 75 % мас./мас. або від приблизно 62 до приблизно 72 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення концентрація каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразола ALF) знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 15 до приблизно 45 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 22 до приблизно 37 % мас./мас. або від приблизно 24 до приблизно 34 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) і каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразола ALF), де концентрація гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) знаходиться в діапазоні від приблизно 40 до приблизно 75 % мас./мас. і концентрація каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразола ALF) знаходиться в діапазоні від 15 до приблизно 40 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) і полісорбату 80 (Tween 80).

У деяких варіантах здійснення концентрація гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 70 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 35 до приблизно 50 % мас./мас. або від приблизно 37 до приблизно 47 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення концентрація полісорбату 80 (Tween 80) знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) і полісорбату 80 (Tween 80), де концентрація монокаприлокапринату (капмула MCM) знаходиться в діапазоні від 30 до 42 % мас./мас. і концентрація полісорбату 80 (Tween 80) знаходиться в діапазоні від 9 до 10 % мас./мас..

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM), каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразола ALF) і полісорбату 80

(Tween 80).

У деяких варіантах здійснення концентрація гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 32 до приблизно 42 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення концентрація каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразола ALF) знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення концентрація полісорбату 80 (Tween 80) знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM), каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразола ALF) і полісорбату 80 (Tween 80), де концентрація гліцеринмонокаприлокапринату (капмула MCM) знаходиться в діапазоні від 30 до 40 % мас./мас., концентрація каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів (лабразола ALF) знаходиться в діапазоні від 9 до 10 % мас./мас., концентрація полісорбату 80 (Tween 80) знаходиться в діапазоні від 9 до 10 % мас./мас.

Солюбілізатори, запропоновані в даному винаході, є у продажу. Так, наприклад, монокаприлокапринат (капмул MCM) випускається фірмою Abitec Corporation, Janesville, WI, USA; каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF) випускаються фірмою Gattefossé, Saint Priest, France; полісорбат 80 (Tween 80) випускається фірмою Croda Inc, Mill Hall, PA, USA; і поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL) випускається фірмою BASF SE, Ludwigshafen, Germany.

Емульгатори

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, містить емульгатор.

У деяких варіантах здійснення концентрація емульгатора знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 70 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 35 до приблизно 50 % мас./мас. або від приблизно 38 до приблизно 48 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація емульгатора знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 33 до приблизно 43 % мас./мас.

Придатні емульгатори включають, але не обмежуються тільки ними, будь-який один або суміш таких [реєстраційні №№ CAS вказані в дужках]: камедь акації [9000-01-5]; агар [9002-18-0]; альгінат амонію [9005-34-9]; гліциризат амонію (α-D-глюкопіраносидурова кислота, моноамонієва сіль (3β,20β)-20-карбокси-11-оксо-30-норлеан-12-ен-3-іл-2-O-β-D-глюкопірануронозилу; безводна [53956-04-0]; (α-D-глюкопіраносидурова кислота, пентагідрат моноамонієвої солі (3β,20β)-20-карбокси-11-оксо-30-норлеан-12-ен-3-іл-2-O-β-D-люкопірануронозилу [1407-03-0]), який також називається, як Magnasweet; альгінат кальцію [9005-35-0], який також називається, як Calginate, Kaltostat; стеарат кальцію (кальцієва сіль октадеканової кислоти [1592-23-0]), який також називається, як Ceasit PC, Kemistab EC-F, Synpro; капринова кислота [334-48-5]; карбомер ([9003-01-4], альтернативні назви: (карбомер 934 [9007-16-3]; карбомер - гомополімер типу Type C [9007-17-4]; карбомер 941 [9062-04-08]; карбомер - карбоксиполіметилен [9007-20-9])), який також називається, як Acrypol, Acritamer, карбопол, Pemulen, карбомер Tego; камедь рожкового дерева (камедь цератонії стручкової [9000-40-2]), яка також називається, як Meyprofleur; цетостеариловий спирт [67762-27-0; 8005-44-5], який також називається, як Crodacol CS90, DUB SC 20D, Kolliwax CSA, Lanette O, Speziol C16-18 Pharma, алканол Tego 1618, алканол Tego 6855; цетиловий спирт (гексадекан-1-ол [36653-82-4]), який також називається, як Avol, Cachalot, цетанол, Crodacol C70, Crodacol C90, Crodacol C95, HallStar CO-1695, Hyfatol 16-95, Kessco CA, Lanette 16, Lipocol C, Nacol 16-95, Rita CA, Speziol C16 Pharma, алканол Tego 16, Vegarol 1695, Vegarol 1698; цетилпальмітат (гексадецилгексадеканоат [540-10-3]), який також називається, як Crodamol CP, DUBCARE PC, Dynacerin CP, Estol 3694, Hallstar 653, Kessco CP, Palmil C, Pelemol CP, Sabowax CP, Stepan 653; холестерин (холест-5-ен-3β-ол [57-88-5]); каніфоль ((2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(гідроксиметил)-6-[E]-3-фенілпроп-2-енокси]оксан-3,4,5-тріол [8050-09-7; 8050-10-0]); діетаноламін (2,2'-іімінобісетанол [111-42-2]); гліцерилмоноолеат (моноефір 9-октадеценової кислоти (Z) з 1,2,3-

пропантріолом [25496-72-4]), який також називається, як Aldo MO, капмул GMO, Drewmulse GMO, DUB OG, DUBCARE OG, Hallstar GMO, Inwitor 948, Kessco GMO, Ligalub, Monomuls 90-O18, пецеол; гідроване пальмове масло [68514-74-9; 8033-29-2], яке також називається, як Cegesoft, Dynasan P60, Softisan 154; гідроксипропілцелюлоза (2-гідроксипропіловий ефір целюлози, [9004-62-2]), яка також називається, як Aero Whip, Coatcel, Klucel, Nisso HPC; гідроксипропілкрахмал [113894-92-1]); ланолін (безводний ланолін [8006-54-0]), який також називається, як Coronet, E913, Lanis, Lantrol 1650, Pharmalan, безводний проталан; водний ланолін [8020-86-4]; лауринова кислота (додеканова кислота [143-07-7]), яка також називається, як C-1297, Hydrofol acid 1255, Hydrofol acid 1295, Hystrene 9512, Kortacid 1299, Lunac L70, Heo-fat 12, Heo-fat 12-43, Ninol AA62 Extra, Prifac 2920, Univol U314, Wecoline 1295; оксид магнію [1309-48-4], який також називається, як Descote, E530, Magcal, Magchem 100, Magnyox, Marmag, Oxymag; тригліцериди, які мають середню довжину ланцюга, [438544-49-1], які також називаються, як Bergabest, каптекс 300, каптекс 355, Coconad, Crodamol GTCC, Delios, Kollisolv MCT, лабрафак CC, лабрафак ліпо, лабрафак WL1349, мігліол 810, мігліол 812, Myritol, Neobee M5, Nesatol, ProKote 2855, Stelliesters MCT, Waglinol 3/9280; метилцелюлоза (метиловий ефір целюлози [9004-67-5], яка також називається, як Benecel, BonuCel, Cellacol, Culminal MC, E461, Mapolose, метилцелюлоза, Metolose, Rutocel A 55 RT, тилоза, Viscol; мінеральне масло [8012-95-1] і ланолінові спирти [8027-33-6], які також називаються, як Amerchol L-101, Protalan M-16, Protalan M-26, Vilvanolin; модифікований крохмаль (включаючи ацетилований дикрохмальадипат [65996-63-6]; оброблений кислотою крохмаль з воскоподібної кукурудзи [68909-37-5]; дикрохмальфосфат із воскоподібної кукурудзи [55963-33-2]; окиснений крохмаль з воскоподібної кукурудзи [65996-62-5]; натрієву сіль октенілсукцинату крохмалю [66829-29-6]), який також називається, як Amprac, C*Pharm, Capsul, Clearam, Cleargum, E1401-1452, Hi-Cap, Instant Pure-Cote, Lycoat, Pure-Cote, Pure-Gel, Purity, Purity Gum, Uni-Pure; моноетаноламін (2-аміноетанол [141-43-5]); міристинова кислота (тетрадеканова кислота [544-63-8], яка також називається, як Edenor C14 98-100; міристиловий спирт (тетрадекан-1-ол 112-72-1]), який також називається, як Dytol R-52, Lanette Wax KS, Lorol C14-95, Loxanol V, Nacol 14-95, Nacol 14-98, Unihydag WAX-14; октилдодеканол [5333-42-6], який також називається, як Euthanol G PH, Jarcol 1-20, Jeecol ODD, STELLIESTERS ODOL; модифікована за допомогою ОБА (октенілбурштиновий ангідрид) камедь акації [455885-22-0]; пальмітинова кислота (гексадеканова кислота [57-10-13]), яка також називається, як Edenor C16 98-100, Emersol 140, Emersol 143, Hydrofol, Hystrene 9016, Industrene 4516, Lunac P-95; пектин [9000-69-5]), який також називається, як E440, Genu, Unipectine U; полікарбофіл [9003-97-8], який також називається, як Noveon AA-1; поліоксиетиленстеарати (поліоксиетиленстеарат [9004-99-3]; поліоксиетилендистеарат [9005-08-7]), які також називаються, як Marlosol, конкретними прикладами є поліоксил-2-стеарат, який також називається, як Hodag DGS, Lipo DGS, Lipopeg 2-DEGS; поліоксил-4-стеарат, який також називається, як Acconon 200-MS, Hodag 20-S, Lipopeg 2-DEGS, Protamate 200-DPS; поліоксил-6-стеарат, який також називається, як Cerasynt 616, DUB SPEG, Kessco ПЕГ (поліетиленгліколь)-300-моностеарат, Lipal 300S, Lipopeg 3-S, Polystate C, Protamate 300-DPS; поліоксил-8 стеарат, який також називається, як Acconon 400-MS, Cerasynt 660, Cithrol 4MS, Crodet S8, Emerest 2640, Grocor 400, Hodag 40-S, Kessco ПЕГ-400-моностеарат, Lipopeg 4-S, Myrj 45, Pegosperse 400 MS, Protomate 400-DPS, Ritapeg 400 MS; поліоксил-12-стеарат, який також називається, як Hodag 60-S, Kessco ПЕГ-600-моностеарат, Lipopeg 6-S, Pegosperse 600 MS, Protomate 600-DPS; поліоксил-20-стеарат, який також називається, як Cerasynt 840, Hodag 100-S, Kessco ПЕГ-1000-моностеарат, Lipopeg 10-S, Myrj 49, Pegosperse 1000MS, Protomate 1000-DPS; поліоксил-30-стеарат, який також називається, як Myrj 51; поліоксил-40-стеарат, який також називається, як S40, E431, Emerest 2672, Hodag POE (40) MS, Lipal 395, Lipopeg 39-S, Myrj 52, Protamate 2000-DPS, Ritox 52, Simusol M52; поліоксил-50-стеарат, який також називається, як Atlas G-2153, Crodet S50, Lipal 505, Myrj 53; поліоксил-100-стеарат, який також називається, як Lipopeg 100-S, Myrj 59, Protomate 4400-DPS, Ritox 53; поліоксил-150-стеарат, який також називається, як Hodag 600-S, Ritox 59; поліоксил-4 дистеарат, який також називається, як Hodag 22-S; поліоксил-8-дистеарат, який також називається, як Hodag 42-S, Kessco ПЕГ-400-DS, Protamate 400-DS; поліоксил-12-дистеарат, який також називається, як Hodag 62-S, Kessco ПЕГ-600-дистеарат, Protamate 600-DS; поліоксил-32-дистеарат, який також називається, як Hodag 154-S, Kessco ПЕГ-1540-дистеарат; поліоксил-150-дистеарат, який також називається, як Hodag 602-S, Kessco ПЕГ-6000-DS, Lipopeg 6000DS, Protamate 6000-DS; альгінат калію [9005-36-1], який також називається, як покращений Kelmar, Protanal; альгінат пропіленгліколю [9005-37-2], який також називається, як E405, Kelcoloid, Kimiloid, Manucol Ester, PGA, Profoam, TIC Pretested; сафлорові гліцериди [79982-97-1]; сапоніт [1319-41-1], який також називається, як Afrodit, Imvite 1016, Ionite P,

лапоніт, SapCa-1, Smectiton SA, SMI 200H, Stevensonite, Sumecton 5A, SY 5, вігум S6198; борат натрію (декагідрат динатрійтетраборату [1303-96-4]), який також називається, як E285; дигідрат цитрату натрію (дигідрат тринатрій-2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбоксилату [6132-0403]); лактат натрію [72-17-3], який також називається, як E325, Lacolin, Patlac, Purasal, Ritalac NAL; стеарат натрію (октадеценоат натрію [822-16-2]), який також називається, як Kemilub ES, Prodhygine, STELLIESTERS SE 5S; стеариловий спирт (1-октадеканол [112-92-5]), який також називається, як 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; трагакантова камедь (трагакантова камедь [9000-65-1]), яка також називається, як E413; тріетаноламін (2,2",2"-нітрилотріетанол [102-71-6]), який також називається, як Tealan; ксантанова камедь [11138-66-2], яка також називається, як Grindsted, Keldent, Keltrol, Rhodicare S, Rhodigel, Rhodopol, Satiaxane U, Vanzan NF, Xantural.

У деяких варіантах здійснення емульгатором є гліцерилмоноолеат (пецеол).

У деяких варіантах здійснення концентрація гліцерилмоноолеату (пецеолу) знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 70 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 35 до приблизно 50 % мас./мас. або від приблизно 38 до приблизно 48 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація гліцерилмоноолеату (пецеолу) знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 33 до приблизно 43 % мас./мас.

Емульгатори, запропоновані в даному винаході, є в продажу. Так, наприклад, гліцерилмоноолеат (пецеол) випускається фірмою Gattefossé, Saint Priest, France.

Антиоксиданти

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, містить антиоксидант.

У деяких варіантах здійснення концентрація антиоксиданту знаходиться в діапазоні від приблизно 0,02 до приблизно 5 % мас./мас., від приблизно 0,05 до приблизно 4 % мас./мас., від приблизно 0,1 до приблизно 3 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 1,8 % мас./мас. або від приблизно 0,5 до приблизно 1,5 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація антиоксиданту знаходиться в діапазоні від приблизно 0,005 до приблизно 3 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,02 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,08 до приблизно 0,4 % мас./мас. або від приблизно 0,1 до приблизно 0,3 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація антиоксиданту знаходиться в діапазоні від приблизно 0,002 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,02 до приблизно 0,3 % мас./мас., від приблизно 0,03 до приблизно 0,2 % мас./мас. або від приблизно 0,05 до приблизно 0,15 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація антиоксиданту знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,001 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,002 до приблизно 0,2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 0,1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 % мас./мас. або від приблизно 0,02 до приблизно 0,04 % мас./мас.

Придатні антиоксиданти включають, але не обмежуються тільки ними, будь-який один або суміш таких [реєстраційні №№ CAS вказані в дужках]: сіль приєднання ацетону з бісульфітом натрію (натрієва сіль 2-гідрокси-2-пропансульфонової кислоти [540-92-1]); альфа-токоферол (рацемічна суміш (±)-(2RS, 4'RS, 8'RS)-2,5,7,8-тетраметил-2-(4",8",12'-триметилтридецил)-6-хроманолу [10191-41-0]), який також називається, як DL-альфа-токоферол, і форми D-альфа-токоферолу, які зустрічаються в природі, (2R, 4'R, 8'R)-альфа-токоферол)), які також називаються, як Copherol F1300, E307, вітамін E; аскорбінова кислота (L-(+)-аскорбінова кислота [50-81-7]), яка також називається, як C-97, E300; аскорбілпальмітат (6-гексадеканоат L-аскорбінової кислоти [137-66-6]), який також називається, як E304); бутильований гідроксианізол (БГА) (2-трет-бутил-4-метоксифенол [25013-16-5]), який також називається, як E320, БГА Nipanox, Nipantiox 1-F, БГА Tenox; бутильований гідрокситолуол (БГТ) (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол [128-37-0], який також називається, як Agidol, Dalpac, E321, БГТ Embanox, Impruvol, Ionol CP, БГТ Nipanox, OHS28890, Sustane, БГТ Tenox, Topanol, Vianol; діоксид вуглецю

[124-38-9], який також називається, як E290; моногідрат лимонної кислоти (моногідрат 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти [5949-29-1], який також називається, як E330; додецилгалат (додецил-3,4,5-тригідроксибензоат [1166-52-5]), який також називається, як E312, Nipagallin LA, Progallin LA; еритробова кислота (D-ізоаскорбінова кислота [89-65-6]), яка також називається, як E315; етилолеат (етиловий ефір (Z)-9-октадеценової кислоти [111-62-6]), який також називається, як Crodamol EO, DUBCARE OE, Kessco EO; гістидин ((S)-2-аміно-3-(імідазол-4-іл)пропанова кислота [71-00-1]), який також називається, як Ajipure; яблучна кислота (гідроксибутандіоєва кислота [6915-15-7], (RS)-(±)-гідроксибутандіоєва кислота [617-48-1]), яка також називається, як E296; D-маноза ((3S, 4S, 5S, 6R)-6-(гідроксиметил)оксан-2,3,4,5-тетраол [3458-28-4]), яка також називається, як MannoTab; монотіогліцерин (3-меркапто-1,2-пропандіол [96-27-5]); ніацинамід (3-піридинкарбоксамід [98-92-0]); октилгалат (октил-3,4,5-тригідроксибензоат [1034-01-1]), який також називається, як E311; фосфорна кислота (ортофосфорна кислота [7664-38-2]), яка також називається, як E338; метабісульфіт натрію (динатрійпіросульфіт [16731-55-8]), який також називається, як E224; пропіонова кислота [79-09-4], яка також називається, як E280; пропілгалат (пропіловий ефір 3,4,5-тригідроксибензойної кислоти [121-79-9], який також називається, як E310, Progallin P, Tenox PG; аскорбат натрію (мононатрій-L-(+)-аскорбат [134-03-2], який також називається, як E301, SA-99; сульфоксилат натрієвої солі формальдегіду ([149-44-0]; дигідрат сульфоксилату натрієвої солі формальдегіду [6035-47-8]), який також називається, як Rongalite; метабісульфіт натрію (піросульфіт натрію [7681-57-4]), який також називається, як E221; сульфіт натрію [7757-83-7], який також називається, як E221; тіосульфат натрію (безводний тіосульфат натрію [7772-98-7]; пентагідрат тіосульфату натрію [10102-17-7]), який також називається, як Ametox, Sodothiol, Sulfothiorine; діоксид сірки [7446-09-05], який також називається, як E220; тимол ([89-83-8]; м-тимол [3228-0303]), який також називається, як Flavinol, Intrasol, Medophyll.

У деяких варіантах здійснення антиоксидант вибраний із групи, яка включає DL-альфа-токоферол (вітамін E), бутильований гідрокситолуол (БГТ) і бутильований гідроксианізол (БГА) і їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення антиоксидантом є бутильований гідрокситолуол (БГТ).

У деяких варіантах здійснення концентрація бутильованого гідрокситолуолу (БГТ) знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,001 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,002 до приблизно 0,2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 0,1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 % мас./мас. або від приблизно 0,02 до приблизно 0,04 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення антиоксидантом є бутильований гідроксианізол (БГА).

У деяких варіантах здійснення концентрація бутильованого гідроксианізолу (БГА) знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,001 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,002 до приблизно 0,2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 0,1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 % мас./мас. або від приблизно 0,02 до приблизно 0,04 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення антиоксидантом є DL-альфа-токоферол (вітамін E).

У деяких варіантах здійснення концентрація DL-альфа-токоферолу (вітаміну E) знаходиться в діапазоні від приблизно 0,02 до приблизно 5 % мас./мас., від приблизно 0,05 до приблизно 4 % мас./мас., від приблизно 0,1 до приблизно 3 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 1,8 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 1,5 % мас./мас. або від 0,05 до 1,5 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація DL-альфа-токоферолу (вітаміну E) знаходиться в діапазоні від приблизно 0,005 до приблизно 3 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,02 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,08 до приблизно 0,4 % мас./мас. або від приблизно 0,1 до приблизно 0,3 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення концентрація DL-альфа-токоферолу (вітаміну E) знаходиться в діапазоні від приблизно 0,002 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,02 до приблизно 0,3 % мас./мас., від приблизно 0,03 до приблизно 0,2 % мас./мас. або від приблизно 0,05 до приблизно 0,15 % мас./мас.

Антиоксиданти, запропоновані в даному винаході, є в продажу. Так, наприклад, DL-альфа-токоферол (вітамін E) випускається фірмою BASF SE, Ludwigshafen, Germany; бутильований гідроксианізол (БГА) випускається фірмою Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA; і бутильований гідрокситолуол (БГТ) випускається фірмою Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A або її фармацевтично прийнятну сіль і

(b) солюбілізатор, вибраний з групи, яка включає каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL), полісорбат 80 (Tween 80) і їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A і

(b) солюбілізатор, вибраний з групи, яка включає каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL), полісорбат 80 (Tween 80) і їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A або її фармацевтично прийнятну сіль;

(b) солюбілізатор, вибраний з групи, яка включає каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL), полісорбат 80 (Tween 80) і їхні суміші; і

(c) антиоксидант, вибраний з групи, яка включає бутильований гідрокситолуол (БГТ), бутильований гідроксианізол (БГА), DL-альфа-токоферол (вітамін E) і їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A;

(b) солюбілізатор, вибраний з групи, яка включає каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL), полісорбат 80 (Tween 80) і їхні суміші; і

(c) антиоксидант, вибраний з групи, яка включає бутильований гідрокситолуол (БГТ), бутильований гідроксианізол (БГА), DL-альфа-токоферол (вітамін E) і їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A або її фармацевтично прийнятну сіль;

(b) солюбілізатор, вибраний із групи, яка включає каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL), полісорбат 80 (Tween 80) і їхні суміші;

(c) емульгатор, яким є гліцерилмоноолеат (пецеол); і

(d) антиоксидант, вибраний із групи, яка включає бутильований гідрокситолуол (БГТ), бутильований гідроксианізол (БГА), DL-альфа-токоферол (вітамін E) і їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A;

(b) солюбілізатор, вибраний з групи, яка включає каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL), полісорбат 80 (Tween 80) і їхні суміші;

(c) емульгатор, яким є гліцерилмоноолеат (пецеол); і

(d) антиоксидант, вибраний з групи, яка включає бутильований гідрокситолуол (БГТ), бутильований гідроксианізол (БГА), DL-альфа-токоферол (вітамін E) і їхні суміші.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить сполуку A, каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF) і бутильований гідрокситолуол (БГТ).

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A, яка міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b) каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), які містяться при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 70 до приблизно 99,9 % мас./мас., від приблизно 75 до приблизно 99,7 % мас./мас., від приблизно 80 до приблизно 99,5 % мас./мас., від приблизно 85 до приблизно 99,2 % мас./мас. або від приблизно 90 до приблизно 99 % мас./мас.; і

(c) бутильований гідрокситолуол (БГТ), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,001 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,002 до приблизно 0,2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 0,1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 % мас./мас. або від приблизно 0,02 до приблизно 0,04 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить сполуку A, гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL) і бутильований гідрокситолуол (БГТ).

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A, яка міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1

до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 50 до приблизно 99 % мас./мас., від приблизно 55 до приблизно 95 % мас./мас., від приблизно 60 до приблизно 90 % мас./мас., від приблизно 65 до приблизно 85 % мас./мас., від приблизно 67 до приблизно 82 % мас./мас. або від приблизно 69 до приблизно 79 % мас./мас.;

(b2) поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL), яке міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 8 до приблизно 35 % мас./мас., від приблизно 10 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 12 до приблизно 27 % мас./мас. або від приблизно 14 до приблизно 24 % мас./мас.; і

(c) бутильований гідрокситолуол (БГТ), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,001 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,002 до приблизно 0,2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 0,1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 % мас./мас. або від приблизно 0,02 до приблизно 0,04 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить сполуку A, гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF) і бутильований гідроксианізол (БГА).

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A, яка міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 35 до приблизно 95 % мас./мас., від приблизно 40 до приблизно 90 % мас./мас., від приблизно 45 до приблизно 85 % мас./мас., від приблизно 55 до приблизно 80 % мас./мас., від приблизно 60 до приблизно 75 % мас./мас. або від приблизно 62 до приблизно 72 % мас./мас.;

(b2) каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), які містяться при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 15 до приблизно 45 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 22 до приблизно 37 % мас./мас. або від приблизно 24 до приблизно 34 % мас./мас.; і

(c) бутильований гідроксианізол (БГА), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,001 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,002 до приблизно 0,2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 0,1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 % мас./мас. або від приблизно 0,02 до приблизно 0,04 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить сполуку A, гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), полісорбат 80 (Tween 80), гліцерилмоноолеат (пецеол) і DL-альфа-токоферол (вітамін E).

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A, яка міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 70 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 35 до приблизно 50 % мас./мас. або від приблизно 37 до приблизно 47 % мас./мас.;

(b2) полісорбат 80 (Tween 80), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(c) гліцерилмоноолеат (пецеол), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 70 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 35 до приблизно 50 % мас./мас. або від приблизно 38 до приблизно

48 % мас./мас.; і

(d) DL-альфа-токоферол (вітамін E), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,02 до приблизно 5 % мас./мас., від приблизно 0,05 до приблизно 4 % мас./мас., від приблизно 0,1 до приблизно 3 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 1,8 % мас./мас. або від приблизно 0,5 до приблизно 1,5 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить сполуку A, гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), полісорбат 80 (Tween 80), гліцерилмоноолеат (пецеол) і DL-альфа-токоферол (вітамін E).

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A, яка міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 32 до приблизно 42 % мас./мас.;

(b2) каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), які містяться при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(b3) полісорбат 80 (Tween 80), який міститься при концентрації, яка складає від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(c) гліцерилмоноолеат (пецеол), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 33 до приблизно 43 % мас./мас.; і

(d) DL-альфа-токоферол (вітамін E), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,02 до приблизно 5 % мас./мас., від приблизно 0,05 до приблизно 4 % мас./мас., від приблизно 0,1 до приблизно 3 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 1,8 % мас./мас. або від приблизно 0,5 до приблизно 1,5 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A, яка міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 32 до приблизно 42 % мас./мас.;

(b2) каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), які містяться при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(b3) полісорбат 80 (Tween 80), який міститься при концентрації, яка складає від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(c) гліцерилмоноолеат (пецеол), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 33 до приблизно 43 % мас./мас.; і

(d) DL-альфа-токоферол (вітамін E), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,005 до приблизно 3 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,02 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,08 до приблизно 0,4 % мас./мас. або від приблизно 0,1 до приблизно 0,3 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A, яка міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 0,2 до приблизно 40 % мас./мас., від приблизно 0,3 до приблизно 30 % мас./мас., від приблизно 0,5 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 0,8 до приблизно 15 % мас./мас. або від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 32 до приблизно 42 % мас./мас.;

(b2) каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), які містяться при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(b3) полісорбат 80 (Tween 80), який міститься при концентрації, яка складає від приблизно 3 до приблизно 25 % мас./мас., від приблизно 4 до приблизно 20 % мас./мас., від приблизно 5 до приблизно 17 % мас./мас., від приблизно 6 до приблизно 14 % мас./мас. або від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(c) гліцерилмоноолеат (пецеол), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 60 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 65 % мас./мас., від приблизно 20 до приблизно 55 % мас./мас., від приблизно 25 до приблизно 50 % мас./мас., від приблизно 30 до приблизно 45 % мас./мас. або від приблизно 33 до приблизно 43 % мас./мас.; і

(d) DL-альфа-токоферол (вітамін E), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,002 до приблизно 2 % мас./мас., від приблизно 0,005 до приблизно 1 % мас./мас., від приблизно 0,01 до приблизно 0,5 % мас./мас., від приблизно 0,02 до приблизно 0,3 % мас./мас., від приблизно 0,03 до приблизно 0,2 % мас./мас. або від приблизно 0,05 до приблизно 0,15 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат містить:

(a) сполуку A при концентрації, яка складає від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас. або від приблизно 5 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат (MCM), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 30 до приблизно 40 % мас./мас.;

(b2) каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(b3) полісорбат 80 (Tween 80), який міститься при концентрації, яка складає від приблизно 7 до приблизно 13 % мас./мас.;

(c) гліцерилмоноолеат (пецеол), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 33 до приблизно 43 % мас./мас.; і

(d) DL-альфа-токоферол (вітамін E), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 0,05 до приблизно 1,5 % мас./мас. або в діапазоні від 0,5 до 1,0 % мас./об.

Додаткові терапевтичні засоби

Варто розуміти, що сполуку A або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Так, у деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, містить сполуку A або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів. Альтернативно, сполуку A або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів можна приготувати в окремих фармацевтичних препаратах. У деяких варіантах здійснення окремі фармацевтичні препарати можуть бути включені у фармацевтичний набір.

Приклади придатних додаткових терапевтичних засобів включають, але не обмежуються тільки ними, α2-адренергічні агоністи і агоністи імідазолінового рецептора, такі як клонідин; антидепресанти, включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CI33C),

такі як циталопрам, дапоксетин, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (СІЗЗСН), такі як десвенлафаксин, дулоксетин, левомілнаципран, мілнаципран і венлафаксин, і модулятори і стимулятори серотоніну (МСС), такі як вортиоксетин і вілазодон, а також інгібітори зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну і допаміну, такі як тезофенсин; лікарські засоби проти ожиріння/ сприятливі для втрати маси тіла, включаючи зворотні агоністи канабіноїдного рецептора CB1, такі як римонабант, і агоністи рецептора MC4, такі як бремеланотид, модимеланотид, PF-00446687, PL-6983, PL-8905, сетмеланотид, і лікарські засоби, які покращують глікемічний контроль, такі як інсулін і форми цього гормону, які мають трувалу дію, такі як аспарт, детемір, гларгін, ізофан і ліспро, і інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4), такі як анагліптин, алогліптин, дутогліптин, лінагліптин, омаригліптин, саксагліптин, ситагліптин, тенеліглiптин, трелагліптин і вілдагліптин, і агоністи рецептора GLP-1, такі як албіглутид, дилаглутид, ексенатид, ліраглутид, ліксисенатид і семаглутид, інгібітори натрійзалежного співпереносника глюкози підтипу 2 (SGLT-2), такі як канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин і іпрагліфлозин, і інгібітори глікозидгідролази, такі як акарбоза і міглітол, і меглітиніди, такі як репаглінід і натеглінід, і сульфонілсечовини, такі як глібенкламід (глібурид), гліборнурид, гліклазид, глімепірид, гліпізид, гліквідон, глізоксепід і гліклопірамід, і тіазолідиндіони, такі як піоглітазон і росиглітазон, а також засоби, які забезпечують глікемічний контроль шляхом зменшення вироблення глюкози печінкою, зменшення всмоктування глюкози і збільшення опосередкованого інсуліном споживання глюкози, такі як метформін, і психостимулятори/ протисудомні засоби, такі як фентермін/топірамат, і інгібітор зворотного захоплення норепінефрину і допаміну (ІЗЗНД), антагоніст нікотинового рецептора/антагоністи опіоїдного рецептора, такі як бупропіон/налтрексон, і селективні агоністи рецептора серотоніну 2c, такі як лоркасерин, і інгібітори фосфодіестерази типу 4, такі як апремиласт, циломиласт, ібудиласт, пікламіласт і рофлуміласт; агоністи капа-опіоїдних рецепторів, такі як аналоги динорфіну, налфурафін і пентазоцин; інгібітори ароматази, такі як анастрозол, ексеместан, летрозол і тестолактон; агоністи рецептора гонадотропін-релізинг гормону, такі як лейпролід, бусерелін, гістрелін, гозерелін, деслорелін, нафарелін і трипторелін; антагоністи рецептора гонадотропін-релізинг гормону, такі як ASP1707, елаголікс, релуголікс і лінзаголікс (OBE2109); і антиандрогени (блокатори андрогенового рецептора), такі як ципротеронацетат, апалутамід, бікалутамід, даролутамід, ензалутамід, флутамід, нілутамід; інгібітори CYP17A1, такі як абіратерон, кетоконазол і севітеронел; і засоби, які діють і як блокатори андрогенового рецептора, і як інгібітори CYP17A1, такі як галетерон, і засоби для гормонозамінної терапії, такі як лікарські засоби, які містять тільки естроген, включаючи кон'юговані естрогени, естрадіол, етерифікований естроген, естропіпат і синтетичні кон'юговані естрогени; лікарські засоби, які містять тільки прогестин, включаючи мікронізований прогестерон і медроксипрогестеронацетат; лікарські засоби, які містять комбінацію естрогену і прогестину, включаючи естрадіол/норетиндронацетат, естрадіол/дроспіренон, естрадіол/левоноргестрел, етинілестрадіол/норетиндронацетат, естрадіол/норгестимат, кон'югований естроген/медроксипрогестерон; комбінацію естрогену і СМЕР, включаючи кон'югований естроген/базедоксифен; селективні модулятори естрогенового рецептора (СМЕР), такі як базедоксифен, кломіфен, циклофеніл, тамоксифен, ормелоксифен, тореміфен, ралоксифен, лазофоксифен і оспеміфен; селективні інгібітори естрогенового рецептора (СІЕР), такі як фулвестрант, бриланестрант і елацестрант.

У деяких варіантах здійснення один або більша кількість додаткових терапевтичних засобів вибрана з групи, яка включає інгібітори ароматази, такі як анастрозол, ексеместан, летрозол і тестолактон; селективні модулятори естрогенового рецептора (СМЕР), такі як базедоксифен, кломіфен, циклофеніл, тамоксифен, ормелоксифен, оспеміфен, тореміфен, ралоксифен і лазофоксифен; селективні інгібітори естрогенового рецептора (СІЕР), такі як фулвестрант, бриланестрант і елацестрант.

У деяких варіантах здійснення один або більша кількість додаткових терапевтичних засобів вибрана з групи, яка включає лікарські засоби, які покращують глікемічний контроль, такі як інсулін і форми цього гормону, які мають тривалу дію, такі як аспарт, детемір, гларгін, ізофан і ліспро, і інгібітори дипептиділпептидази-4 (DPP-4), такі як анагліптин, алогліптин, дутогліптин, лінагліптин, омаригліптин, саксагліптин, ситагліптин, тенеліглiптин, трелагліптин і вілдагліптин, і агоністи рецептора GLP-1, такі як албіглутид, дилаглутид, ексенатид, ліраглутид, ліксисенатид і семаглутид, інгібітори натрійзалежного співпереносника глюкози підтипу 2 (SGLT-2), такі як канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин і іпрагліфлозин, і інгібітори глікозидгідролази, такі як акарбоза і міглітол, і меглітиніди, такі як репаглінід і натеглінід, і сульфонілсечовини, такі як глібенкламід (глібурид), гліборнурид, гліклазид, глімепірид, гліпізид, гліквідон, глізоксепід і

гліклопірамід, і тіазолідиндіони, такі як піоглітазон і росиглітазон, а також засоби, які забезпечують глікемічний контроль шляхом зменшення вироблення глюкози печінкою, зменшення всмоктування глюкози і збільшення опосередкованого інсуліном споживання глюкози, такі як метформін.

У деяких варіантах здійснення один або більша кількість додаткових терапевтичних засобів вибрана з групи, яка включає лікарські засоби, які покращують глікемічний контроль, такі як інсулін і форми цього гормону, які мають тривалу дію, такі як аспарт, детемір, гларгін, ізофан і ліспро, і інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4), такі як анагліптин, алогліптин, дутогліптин, лінагліптин, омаригліптин, саксагліптин, ситагліптин, тенеліглiптин, трелагліптин і вілдагліптин, і агоністи рецептора GLP-1, такі як албіглутид, дилаглутид, ексенатид, ліраглутид, ліксисенатид і семаглутид; і інгібітори натрійзалежного співпереносника глюкози підтипу 2 (SGLT-2), такі як канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин і іпрагліфлозин; і сульфонілсечовини, такі як глібенкламід (глібурид), гліборнурид, гліклазид, глімепірид, гліпізид, гліквідон, глізоксепід і гліклопірамід, і засоби для збільшення опосередкованого інсуліном споживання глюкози, такі як метформін.

Інші характеристики препарату

Варто розуміти, що фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, можна приготувати для ентерального введення/введення в шлунково-кишковий тракт, парентерального введення або місцевого введення. У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, готують для перорального введення (тобто пероральний фармацевтичний препарат).

Фармацевтичні композиції для перорального введення, запропоновані в даному винаході, можуть бути твердими, рідкими або напіврідкими при температурі навколишнього середовища, але переважно, якщо вони являють собою рідини. Особливо переважні композиції, запропоновані в даному винаході, являють собою рідкі разові дозовані форми для перорального введення, більш переважно наповнені м'які капсули, наприклад, капсули з желатину.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, можна одержати з використанням методик та процедур, які зазвичай використовують для одержання таких препаратів у фармацевтичній промисловості.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат, запропонований у даному винаході, можна одержати за звичайною методикою, наприклад, шляхом відповідного змішування інгредієнтів в одній або більшій кількості судин, причому інгредієнти розчиняють з використанням загальноприйнятих фармацевтичних методик.

У типовій методиці одержання фармацевтичного препарату, запропонованого в даному винаході, активний інгредієнт розчиняють у суміші інертних наповнювачів, підтримуючи температуру рівною 30-40 °С, в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері азоту, і при освітленні жовтим світлом або при захисті від світла до повної солюбілізації активного інгредієнта і потім зберігають у герметичних контейнерах до подальшого використання.

Активний інгредієнт вибраний з групи, яка включає сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль, або сполуку А, яка знаходиться в безводній кристалічній формі (форма 1), або активним інгредієнтом є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль, або сполука А, яка знаходиться в безводній кристалічній формі (форма 1), разом з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів.

Таким чином, даний винахід також відноситься до способу одержання фармацевтичних препаратів, запропонованих у даному винаході, який здійснюється шляхом розчинення активного інгредієнта принаймні в одному наповнювачі.

У деяких варіантах здійснення активним інгредієнтом є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль. У деяких варіантах здійснення активним інгредієнтом є сполука А.

У деяких варіантах здійснення активним інгредієнтом є сполука А, яка знаходиться в безводній кристалічній формі (форма 1).

У деяких варіантах здійснення активним інгредієнтом є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль, або сполука А, яка знаходиться в безводній кристалічній формі (форма 1), разом з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів.

Варто розуміти, що, якщо препарати, запропоновані в даному винаході, являють собою капсули з м'якого желатину, то оболонка капсули може бути виготовлена з таких желатинів, як желатин НФ (національний фармакологічний довідник), ЄФ (Європейська Фармакопея), і вона може включати пластифікатори, такі як анідризорб, гліцерин або сорбіт, воду, консерванти, барвник (барвники) і замутнювальний агент (агенти), такий як діоксид титану.

Капсула може мати будь-яку форму, переважно, якщо капсули можуть бути подовженими,

наприклад, еліпсоїдними, продовгуватими, овальними або циліндричними, які мають округлені кінці. У деяких варіантах здійснення капсула включає від приблизно 1 до приблизно 500 мг, від приблизно 1 до приблизно 250 мг, від приблизно 1 до приблизно 100 мг, від приблизно 2 до приблизно 50 мг, від приблизно 3 до приблизно 40 мг, від приблизно 4 до приблизно 30 мг або від приблизно 5 до приблизно 29 мг сполуки А. У деяких варіантах здійснення капсула включає приблизно 5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 7 мг, приблизно 8 мг, приблизно 9 мг, приблизно 10 мг, приблизно 11 мг, приблизно 12 мг, приблизно 13 мг, приблизно 14 мг, приблизно 15 мг, приблизно 16 мг, приблизно 17 мг, приблизно 18 мг, приблизно 19 мг, приблизно 20 мг, приблизно 21 мг, приблизно 22 мг, приблизно 23 мг, приблизно 24 мг, приблизно 25 мг, приблизно 26 мг, приблизно 27 мг, приблизно 28 мг або приблизно 29 мг сполуки А.

Варто розуміти, що необхідна кількість сполуки А, яка міститься у фармацевтичному препараті, запропонованому в даному винаході, залежить від ряду факторів, включаючи тяжкість патологічного стану, що піддається лікуванню, і вік і стан здоров'я реципієнта, і зрештою від рішення лікуючого лікаря.

Капсула з м'якого желатину може включати желатин, гліцерин, розчин, який містить сорбітол і сорбітан, і воду при різних відношеннях кількостей.

Варто розуміти, що капсулу з м'якого желатину можна виготовити з використанням методик та процедур, які відомі фахівцеві в цій галузі техніки. Так, наприклад, капсулу з м'якого желатину можна виготовити за методикою капсулювання з використанням ротаційного штампа.

Методика капсулювання з використанням ротаційного штампа включає постійне проведення теплового зварювання двох смужок желатину при одночасному дозуванні наповнювальної рідини в кожну капсулу (J.P.Stanley, the Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rdEd.,1986, p398-412).

Точніше, під час проведення процедури капсулювання приймальний пристрій для желатину встановлюють над машиною для капсулювання. Перетворена желатинова маса під дією сили тяжіння проходить через два рукави для желатину, що нагріваються, і потрапляє в розподільники ящикового типу для желатину, що нагріваються. На кінці кожного рукава для желатину знаходиться регулювальний клапан. Регулювальний клапан забезпечений перегородкою, до якої підведене стиснене повітря. На кінці регулювального клапана розташований мішковий сітчастий фільтр з отворами розміром 100 мкм, за допомогою якого фільтрують всі частинки з гелеподібної маси. Рівень желатину в розподільнику ящикового типу пускає в хід безконтактний перемикач, це дозволяє за допомогою стиснутого повітря закрити перегородку, включену в регулювальний клапан, і, таким чином, зупинити потік желатинової маси. Після зниження рівня желатину в розподільнику відбувається інактивація стисненого повітря і це забезпечує потік желатину через регулювальний клапан. Розподільники ящикового типу розташовані над ливарним барабаном з кожного боку машини для капсулювання і закріплені за допомогою кронштейнів. Розподільник ящикового типу розподіляє желатинову масу на ливарний барабан однорідно при необхідній товщині.

За допомогою машини для капсулювання тонку стрічку розплавленого желатину відливають на циліндричний ливарний барабан, що охолоджується водою, який обертається зі швидкістю, прямо пропорційною до швидкості машини/штампа. Желатинову стрічку охолоджують на ливарному барабані, потім знімають і пропускають через серію барботажних трубок, в яких желатинову стрічку змащують всередині і зовні. Відразу після змазування желатинової стрічки її пропускають через вбудований модуль для друку, в якому на стрічку наносять торговий знак. Потім у машині для капсулювання желатинову стрічку пропускають між клиноподібним пристроєм і ротаційними штампами. Клиноподібний пристрій розташований над желатиновою стрічкою і ротаційними штампами. Клиноподібний пристрій використовують для нагрівання желатиновой стрічки до того, як за допомогою ротаційних штампів нарізають половинки оболонок з м'якого желатину. Нагрівання за допомогою клиновидного пристрої використовують для полегшення зварювання двох половинок оболонок з м'якого желатину. Крім того, клиноподібний пристрій використовують при наповненні капсул з м'якого желатину, проведеного за допомогою поршневого насоса для лікарського засобу, за допомогою якого наповнювальний матеріал через клиноподібний пристрій потрапляє у сформовані капсули з м'якого желатину.

Перед початком капсулювання проводять перевірку деяких параметрів запуску процедури. Після того, як значення всіх параметрів виявляться в прийнятних діапазонах, відповідних до протоколу супроводу партії препарату, починають процедуру капсулювання. У ході проведення процедури під час капсулювання проводять перевірку через рівні проміжки часу з метою оцінки спрацьовування процедури і результати реєструють. За допомогою електронної системи збору даних під час капсулювання автоматично реєструють час збору зразків, результати, одержані в ході процедури і будь-які відхилення або порушення при виробництві. Перевірка в ході

проведення процедури включає перевірку: маси наповнювального матеріалу, маси оболонки і товщини шва (переднього і заднього швів). Під час процедури капсулювання в машині проводять візуальну перевірку, включаючи перевірку форми капсул з м'якого желатину і якість друку. Визначення маси оболонок з м'якого желатину проводять одночасно з визначенням маси наповнювального матеріалу. Маси наповнювальної речовини і оболонки визначають через рівні проміжки часу одночасно з товщиною шва (переднього і заднього швів). Після капсулювання капсули з м'якого желатину перевертають і потім їх можна висипати на плоскі підноси для охолодження і видалення з них води. Потім плоскі підноси з капсулами з м'якого желатину сушать у сушильній камері при регульованій вологості і температурі для зменшення вмісту вологи в оболонці з метою запобігання зростанню цвілі і бактерій, запобігання злипання капсул і надання капсулам жорсткості і відповідної форми. Момент завершення сушіння зазвичай визначають шляхом дослідження жорсткості. Після забезпечення заданої цільової жорсткості капсули з м'якого желатину їх після сушіння переносять з плоских підносів у глибокі підноси для укладання насипом.

Промислове виробництво здійснюють за такою ж методикою, але в набагато більшому масштабі. Тимчасові рамки для виготовлення однієї партії, що включає ~1000000 капсул з м'якого желатину, знаходяться в діапазоні від 4-5 днів і аж до 14 днів і більше і залежать головним чином від тривалості проведення стадії сушіння капсул.

Таким чином, даний винахід відноситься до способу приготування капсули з м'якого желатину, який включає стадії одержання оболонки капсули, змішування препарату, який містить сполуку А або її фармацевтично прийнятні солі, і принаймні одного інертного наповнювача, і розміщення препарату в оболонку капсули.

У деяких варіантах здійснення препарат містить сполуку А.

У деяких варіантах здійснення препарат являє собою рідкий препарат. В одному варіанті здійснення препарат є рідким і містить сполуку А.

Способи застосування

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження захворювання або патологічного стану, який включає введення суб'єкту, що потребує його, сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі у фармацевтично ефективній кількості.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження захворювання або патологічного стану, який включає введення суб'єкту, що потребує його, фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, у фармацевтично ефективній кількості.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, вводять один раз на добу.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, вводять два або більшу кількість разів на добу (наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10, або більшу кількість разів на добу).

У деяких варіантах здійснення захворюванням є залежне від статевого гормону захворювання.

У деяких варіантах здійснення залежне від статевого гормону захворювання вибране з групи, яка включає ендометріоз, фіброз матки, сильну маткову кровотечу, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) і припливи крові.

У деяких варіантах здійснення захворюванням є припливи крові. У деяких варіантах здійснення захворюванням є пов'язане з масою тіла захворювання.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження залежного від статевого гормону захворювання, який включає введення суб'єкту, що потребує його, фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, у фармацевтично ефективній кількості.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження залежного від статевого гормону захворювання, вибраного з групи, яка включає ендометріоз, фіброз матки, сильну маткову кровотечу, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) або припливи крові, який включає введення суб'єкту, що потребує його, фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, у фармацевтично ефективній кількості.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження припливів крові, що включає введення суб'єкту, що потребує його, фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, у фармацевтично ефективній кількості.

У деяких варіантах здійснення захворюванням є пов'язане з лептином захворювання.

У деяких варіантах здійснення захворюванням є порушення при вагітності.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження пов'язаного з лептином захворювання, який включає введення суб'єкту, що потребує його, сполуки А або його

фармацевтично прийнятної солі у фармацевтично ефективній кількості.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження порушення при вагітності, який включає введення суб'єкту, що потребує його, сполуки А або його фармацевтично прийнятної солі у фармацевтично ефективній кількості.

У деяких варіантах здійснення симптоми перименопаузи, менопаузи або постменопаузи вибрані з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, інсомнію, порушення сну і нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження симптомів перименопаузи, менопаузи або постменопаузи, вибраних з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, інсомнію, порушення сну і нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію, який включає введення суб'єкту, що потребує його, сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі у фармацевтично ефективній кількості.

Деякими об'єктами даного винаходу є спосіб лікування або попередження симптомів, пов'язаних з андропаузою, вибраних з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, інсомнію, порушення сну, нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію, який включає введення суб'єкту, що потребує його, сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі у фармацевтично ефективній кількості.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль вводять при добовій дозі, яка знаходиться в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 500 мг, від приблизно 1 до приблизно 250 мг, від приблизно 1 до приблизно 100 мг, від приблизно 2 до приблизно 50 мг, від приблизно 3 до приблизно 40 мг, від приблизно 4 до приблизно 30 мг або від приблизно 5 до приблизно 29 мг.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль вводять при добовій дозі, яка дорівнює приблизно 5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 7 мг, приблизно 8 мг, приблизно 9 мг, приблизно 10 мг, приблизно 11 мг, приблизно 12 мг, приблизно 13 мг, приблизно 14 мг, приблизно 15 мг, приблизно 16 мг, приблизно 17 мг, приблизно 18 мг, приблизно 19 мг, приблизно 20 мг, приблизно 21 мг, приблизно 22 мг, приблизно 23 мг, приблизно 24 мг, приблизно 25 мг, приблизно 26 мг, приблизно 27 мг, приблизно 28 мг або приблизно 29 мг.

У деяких варіантах здійснення добова доза сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі знаходиться в діапазоні від 25 до 160 мг/добу. Переважно, якщо вона дорівнює 25 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг і 160 мг/добу.

У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає введення суб'єкту, що потребує його, одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять одночасно.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять в одному фармацевтичному препараті.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять в окремих фармацевтичних препаратах.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять через невеликі проміжки часу.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять послідовно в будь-якому порядку або по черзі.

У деяких варіантах здійснення сполуку А або її фармацевтично прийнятну сіль вводять до введення одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів.

У деяких варіантах здійснення один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять до введення сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять одночасно.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять через невеликі проміжки часу.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат і один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять послідовно в будь-якому порядку або по черзі.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат вводять до введення одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів.

У деяких варіантах здійснення один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів вводять до введення фармацевтичного препарату.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, призначений для застосування для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, призначений для застосування для лікування або попередження залежного від статевого гормону захворювання.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, призначений для застосування для лікування або попередження залежного від статевого гормону захворювання, вибраного з групи, яка включає ендометріоз, фіброз матки, сильну маткову кровотечу, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) і припливи крові.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, призначений для застосування для лікування або попередження припливів крові.

Деякими об'єктами даного винаходу є фармацевтичний препарат, розкритий у даному винаході, призначений для застосування в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є комбінація фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, і одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів, призначена для застосування для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження залежного від статевого гормону захворювання.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження залежного від статевого гормону захворювання, вибраного з групи, яка включає ендометріоз, фіброз матки, сильну маткову кровотечу, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) і припливи крові.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження припливів крові.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування комбінації фармацевтичного препарату, розкритого в даному винаході, і одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження пов'язаного з лептином захворювання.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження порушення при вагітності.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження симптомів перименопаузи, менопаузи або постменопаузи, вибраних з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси

тіла, інсомнію, порушення сну і нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження симптомів, пов'язаних з андропаузою, вибраних з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, інсомнію, порушення сну, нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію.

Деякими об'єктами даного винаходу є застосування сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Деякими об'єктами даного винаходу є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування для лікування або попередження залежного від лептину захворювання.

Деякими об'єктами даного винаходу є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування для лікування або попередження порушення при вагітності.

Деякими об'єктами даного винаходу є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування для лікування або попередження симптомів перименопаузи, менопаузи або постменопаузи, вибраних з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, інсомнію, порушення сну і нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію.

Деякими об'єктами даного винаходу є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування для лікування або попередження симптомів, пов'язаних з андропаузою, вибраних з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, інсомнію, порушення сну, нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію.

Деякими об'єктами даного винаходу є сполука А або її фармацевтично прийнятна сіль в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів, призначені, для застосування для лікування або попередження захворювання або патологічного стану, розкритого в даному винаході.

Якщо не наведено інше визначення, всі технічні та наукові терміни, використані в даному винаході, мають ті ж значення, які зазвичай відомі фахівцеві із загальною підготовкою в галузі техніки, до якої відноситься даний винахід. У даному описі форми однини також включають форми множини, якщо з контексту явно не випливає інше. Хоча при практичному здійсненні або тестуванні даного винаходу можна використовувати методики і матеріали, подібні до описаних у даному винаході або еквівалентні до них, придатні методики і матеріали описані нижче. У разі суперечності, визначальним є даний опис, включаючи визначення. Крім того, матеріали, методики і приклади є лише ілюстративними і не є обмежувальними.

Інші особливості та переваги даного винаходу стануть зрозумілі з наведених нижче докладного опису і формули винаходу.

ПРИКЛАДИ

Список використаних абревіатур:

НФ = національний фармакологічний довідник; ЄФ = Європейська Фармакопея; ФЯ = Фармакопея Японії; ФСША - Фармакопея Сполучених Штатів Америки.

Приклад 1

1.1 Композиція

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	25,00	5,00
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	185,25	37,05
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	47,50	9,50
Полісорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,50
Гліцерилмоноолеат - пецеол	190,00	38,00
DL-альфа-токоферол (вітамін Е)	4,75	0,95
Всього	500	100

1.2 Методика одержання

118,75 г Лабразолу ALF (чистота, яка відповідає Фармакопеї), 118,75 г Tween 80 (полісорбат 80) (чистота, , яка відповідає Фармакопеї) і 475,00 г пецеолу (гліцерилмоноолеат, НФ, ЄФ) відвішували в окремі виготовлені з неіржавної сталі контейнери. Пецеол витримували в сушильній шафі при 55°С (діапазон: 50-60°С) до використання. В ізольованій камері в інертній атмосфері, яку підтримували шляхом продування азотом, 62,5 г сполуки А (вільна основа, кристалічна форма 1) відважували безпосередньо в окремий виготовлений з неіржавної сталі контейнер, захищений від світла шляхом використання освітлення жовтим світлом, і потім контейнер закривали плівкою або кришкою і залишали в сторону в ізольованій камері. Tween 80, ЄФ, НФ, ФЯ, і пецеол, НФ, ЄФ, переносили в Becomix об'ємом 2,5 л в стаціонарному тоці азоту. В ізольованій камері при постійній продувці азотом 463,125 г капмула MCM, ЄФ і 11,875 г DL-альфа-токоферолу (вітамін Е), ФСША, відважували безпосередньо в окремі виготовлені з неіржавної сталі контейнери при освітленні жовтим світлом і потім контейнери закривали плівкою або кришкою і залишали в сторону в ізольованій камері. Обидва матеріали об'єднували і перемішували вручну за допомогою шпателя. Контейнер, який містить вітамін Е, ФСША, тричі промивали капмулом MCM, ЄФ, для забезпечення повного перенесення цього антиоксиданту. В ізольованій камері (при продувці азотом) сполуку А, що знаходиться в безводній кристалічній формі (форма 1), при перемішуванні повільно додавали до суміші капмула MCM, ЄФ, і вітаміну Е, ФСША. Після перенесення всієї подрібненої сполуки А суміш перемішували за допомогою верхнього лабораторного змішувача із зубчастими лопатями протягом не менше 15 хв, починаючи з моменту часу, коли завершували перенесення, і до того моменту, коли суміш ставала достатньою мірою диспергованою і зволоженою. Потім суміш, яка містить сполуку А, переносили в Becomix об'ємом 2,5 л у стаціонарному тоці азоту. Лабразол ALF (НФ, ЄФ) використовували для промивання контейнера, який використовувався для суміші сполуки А (не менше 3 разів), для забезпечення повного перенесення речовини. Потім подання азоту припиняли і суміш вакуумували. Суміш перемішували протягом не менше 60 хв, підтримуючи температуру, яка дорівнює 30-40 °С, до тих пір, поки візуально не спостерігали розчинення сполуки А. З кінцевого продукту видаляли повітря в вакуумі протягом не менше 30 хв і потім продукт зберігали в герметизованому контейнері (захищеному від світла) в інертній атмосфері азоту до подальшого використання.

За аналогією з композицією прикладу 1 одержували наведені нижче композиції (приклади 1.a-d і 2-7).

Приклад 1a

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	40,0	5,00
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	296,4	37,05
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	76,0	9,50
Полісорбат 80 (Tween 80)	76,0	9,50
Гліцерилмоноолеат (пецеол)	304,0	38,00
DL-альфа-токоферол (вітамін Е)	7,6	0,95
Всього	800	100

Приклад 1b

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	60	6,28
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	351	36,7
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	90	9,4
Полісорбат 80 (Tween 80)	90	9,4
Гліцерилмоноолеат (пецеол)	360	37,7
DL-альфа-токоферол (вітамін Е)	5	0,52
Всього	956	100

Приклад 1c

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	10,0	6,25
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	58,5	36,6
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	15,0	9,4
Полісорбат 80 (Tween 80)	15,0	9,4
Гліцерилмоноолеат (пецеол)	60,0	37,5
DL-альфа-токоферол (вітамін Е)	1,5	0,94
Всього	160	100

Приклад 1d

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	25,00	5,05
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	185,25	37,4
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	47,50	9,6
Полісорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,6
Гліцерилмоноолеат (пецеол)	190,00	38,4
Всього	495,25	100

Приклад 2

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	%мас./мас.
Сполука А (форма 1)	25,00	5,00
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	474,85	94,97
Бутильований гідрокситолуол (БГТ)	0,15	0,03
Всього	500	100

Приклад 3

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	25,00	5,00
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	379,85	75,97
Поліоксил-35-касторове масло (коліфор EL)	95,00	19,00
Бутильований гідрокситолуол (БГТ)	0,15	0,03
Всього	500	100

Приклад 4

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	25,00	5,00
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	142,35	28,47
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	332,50	66,50
Бутильований гідроксианізол (БГА)	0,15	0,03
Всього	500	100

Приклад 5

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	25,00	5,00
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	209,00	41,80
Полісорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,50
Гліцерилмоноолеат (пецеол)	213,75	42,75
DL-альфа-токоферол (вітамін Е)	4,75	0,95
Всього	500	100

Приклад 6

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	25,00	5,04
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	185,25	37,34
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	47,50	9,57
Полісорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,57
Гліцерилмоноолеат (пецеол)	190,00	38,29
DL-альфа-токоферол (вітамін Е)	0,90	0,18
Всього	496,15	100

Приклад 7

Наповнювальний матеріал	Кількість (мг)	% мас./мас.
Сполука А (форма 1)	25,00	5,04
Гліцеринмонокаприлокапринат (капмул MCM)	185,25	37,34
Каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди (лабразол ALF)	47,50	9,57
Полісорбат 80 (Tween 80)	47,50	9,57
Гліцерилмоноолеат (пецеол)	190,00	38,29
DL-альфа-токоферол (вітамін Е)	0,45	0,091
Всього	495,70	100

Приклад 7а

Препарати, одержані в прикладах 1-7, капсулювали за методикою з використанням наявного в продажу ротаційного штампа і одержували капсули з м'якого желатину. Використовували наявні в продажу желатинові капсули.

Приклад 8. Порівняльне ФК дослідження при пероральному введенні з використанням самок макак-крабоїдів.

Проводили порівняльне ФК дослідження сполуки А після перорального введення макакам-крабоїдам звичайних капсул з твердого желатину (50 мг/капсула) і капсул з м'якого желатину, які містять композицію, описану в прикладі 1 (25 мг/капсула).

Склад капсул з твердого желатину (50 мг/капсула) наведений у таблиці 3, представленій в даному описі.

Протокол дослідження

6 Самок макак-крабоїдів розподіляли на дві групи, по 3 тварини в кожній групі. Перед введенням дози вимагалося голодування протягом ночі (цільова тривалість: 8-10 год.) і їжу надавали через 4 год. після введення дози. Воду надавали в необмеженій кількості.

У день 1 тваринам групи 1 роздавали необхідну кількість сполуки А в капсулі з твердого желатину при дозі, що дорівнює 50 мг/тварину (1 капсула/тварину), для перорального прийому.

Тваринам групи 2 роздавали необхідну кількість композиції прикладу 1 в капсулі з м'якого желатину при дозі, що дорівнює 25 мг/тварину (1 капсула/тварину), для перорального прийому.

У день 8 тваринам групи 1 роздавали необхідну кількість композиції прикладу 1 в капсулі з м'якого желатину при дозі, що дорівнює 25 мг/тварину (1 капсула/тварину), для перорального прийому.

Тваринам групи 2 роздавали необхідну кількість сполуки А в капсулі з твердого желатину при дозі, що дорівнює 50 мг/тварину (1 капсула/тварину), для перорального прийому.

У день 1 і в день 8 відбирали зразки крові до початку лікування і потім через 0,5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 і 48 год. після лікування.

Результати

Профілі ФК для сполуки А, отримані для 6 самок макак-крабоїдів, які отримували капсули з твердого желатину і капсули з м'якого желатину, представлені на фіг. 1 і 2 відповідно. Як можна бачити з креслень, всмоктування сполуки А відбувалося швидко при $t_{макс.}$, що дорівнює 2 год., в разі препарату для капсули з м'якого желатину і трохи повільніше і при більш суттєвому розходженні значень у разі препарату для капсули з твердого желатину ($t_{макс.}$ = 3,7±2,4 год.). У таблиці 4 представлені відношення значень $C_{макс.}$ і $ППК_{0-x}$ з використанням значень для капсули з твердого желатину для зіставлення. У цьому дослідженні виявлено несподіване зменшення ФК варіабельності при введенні капсули з м'якого желатину, на яке вказує суттєве покращення значення коефіцієнта варіації (%) (КВ, %) для параметрів ППК і $C_{макс.}$ в разі капсул з м'якого желатину порівняно зі значеннями, одержаними в разі капсул з твердого желатину. Значення КВ (%) для ППК і $C_{макс.}$ в разі капсул з м'якого желатину складали 37,8 і 49,2 % відповідно, на відміну від значень КВ (%) для обох цих параметрів у разі капсул з твердого желатину, що перевищують 210 %. При зіставленні представлених на фіг. 1 і 2 результатів

також явно видно зменшену варіабельність сполуки А, включеної в капсулу з м'якого желатину.

Таблиця 4

Зіставлення нормованих на дозу значень $C_{макс.}$ і ППК, одержаних після введення мавпам нового препарату, що містить 25 мг сполуки А, для капсули з м'якого желатину, запропонованого в даному винаході, і звичайного препарату, що містить 50 мг сполуки А, для капсули з твердого желатину.

	$ППК_{0-x}$/доза (нг·год./мл/мг)		$C_{макс.}$/доза (нг/мл/мг)	
	Капсула з твердого желатину	Капсула з м'якого желатину	Капсула з твердого желатину	Капсула з м'якого желатину
Середнє^	45,27	174,88	11,68	65,54
КВ, %	210,84	37,81	217,17	49,20

^ Наведені результати є нормованими на дозу значеннями, одержані з метою врахування різних доз, що використовуються в разі двох препаратів

Приклад 9. Порівняльне ФК дослідження при пероральному введенні за участю здорових жінок, які перебувають у періоді постменопаузи

При проведенні фази 1 клінічного дослідження, проведеного за відкритою рандомізованою перехресною схемою, проводили порівняльне ФК дослідження сполуки А після перорального введення здоровим жінкам, які перебувають у періоді постменопаузи, звичайних капсул з твердого желатину (50 мг сполуки А/капсулу) і нового препарату для капсул з м'якого желатину, що містить композицію, описану в прикладі 1 (25 мг/капсулу). Склад капсул з твердого желатину (50 мг/капсулу) наведено в таблиці 3, представленій у даному описі.

Протокол дослідження

У періоди лікування 1 і 2 кожній із 36 здорових жінок-добровольців, які перебувають у періоді постменопаузи, давали препарати, що містять сполуку А, у вигляді однієї дози. Послідовність періодів 1 та 2 була рандомізованою.

- Період 1: після голодування протягом ночі вводили капсули з твердого желатину, що містять 100 мг сполуки А, (2 капсули×50 мг) або капсулу з м'якого желатину, що містить 25 мг.
- Період 2: після голодування протягом ночі вводили капсули з твердого желатину, що містять 100 мг сполуки А, (2 капсули×50 мг) або капсулу з м'якого желатину, що містить 25 мг (незалежно від того, які препарати їм вводили в періоді 1).

Разові дози сполуки А вводили суб'єктам вранці в день 1 (період 1) і в день 8 (період 2). Для дослідження сполуки А під час обох періодів відбирали зразки крові до введення дози і протягом аж до 72 годин після введення дози.

Результати

І в разі капсул з м'якого желатину, що містять 25 мг, і в разі капсул з твердого желатину, що містять 100 мг, середні концентрації сполуки А в плазмі швидко збільшувалися при середньому значенні $t_{макс.}$, що дорівнює 1 год. після введення препарату з м'якого желатину, і дорівнює 1,5 год. після введення препарату з твердого желатину. Значення ФК параметрів $C_{макс.}$ і $ППК_{0-24}$ для обох препаратів представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Зіставлення значень $C_{макс.}$ і ППК для сполуки А в разі нового препарату для капсули з м'якого желатину, запропонованого в даному винаході, і введення 100 мг сполуки А у вигляді звичайного препарату для капсули з твердого желатину.

Форма, що розробляється		Безводна кристалічна форма (форма 1)	
Препарат		Капсула з твердого желатину	Капсула з м'якого желатину
Досліджувана група		Жінки, які перебувають у періоді постменопаузи	
Введена доза		100 мг	25 мг
N		36	36
$ППК_{0-24}$	Середнє геометричне (нг·год./мл)	2931	786
	КВ, %	64,7	42,1
$C_{макс.}$	Середнє геометричне (нг·год./мл)	997	332
	КВ, %	69,3	43,1

Одержані в дослідженні результати вказують на очевидне суттєве покращення ФК варіабельності, представленої, як значення КВ (%) для параметрів ППК $C_{макс.}$, в разі капсул з

м'якого желатину порівняно зі значеннями, одержаними в разі капсул з твердого желатину. Значення КВ (%) для ППК і $C_{макс.}$ в разі капсул з м'якого желатину зменшуються до задовільних, які складають 42,1 і 43,1 % відповідно, порівняно зі значеннями КВ (%), які є незадовільними, для цих параметрів у разі препаратів з твердого желатину, які складають 64,7 і 69,3 % відповідно.

Приклад 10. ФК дослідження препарату, що містить сполуку А, для капсули з м'якого желатину при різних дозах за участю здорових жінок, які перебувають у періоді постменопаузи

При проведенні фази 1 клінічного дослідження, проведеного за відкритою рандомізованою перехресною схемою, проводили ФК дослідження сполуки А після перорального введення здоровим жінкам, які перебувають у періоді постменопаузи, 4 різних доз з використанням нових препаратів для капсул з м'якого желатину. Однак для цього дослідження в капсулу включали сполуку А при кількості, що дорівнює 40 мг, відповідно до прикладу 1а.

Протокол дослідження

Здорових жінок-добровольців, які беруть участь у дослідженні і знаходяться в періоді постменопаузи, розподіляли на 4 когорти, які складаються з 11-13 суб'єктів, у кожній з яких використовували одну з 4 доз сполуки А, включеної в капсули з м'якого желатину, в такий спосіб: когорта 1, 40 мг (1 капсула з м'якого желатину); когорта 2, 80 мг (2 капсули по 40 мг); когорта 3, 120 мг (3 капсули по 40 мг); когорта 4, 160 мг (4 капсули по 40 мг). Суб'єктам, що належать до відповідної когорти, вводили капсулу (капсули) у вигляді разової дози вранці в день 1 після голодування протягом ночі. Потім всі суб'єкти протягом ще 7 днів (день 7) отримували разову дозу, відповідну до призначеної дозі, для забезпечення стаціонарного стану. Для дослідження сполуки А відбирали зразки крові в дні 1 та 7 до введення дози і після введення дози.

Результати

Як виявлено спочатку, в разі всіх 4 когорт, для яких використовували капсули з м'якого желатину, середні концентрації сполуки А в плазмі швидко збільшувалися при середньому значенні $t_{макс.}$, що дорівнює від 1,0 до 1,5 год. після введення дози, у разі однократного і повторюваного щоденного введення дози. Значення ФК параметрів $C_{макс.}$ і $ППК_{0-24}$ для всіх когорт, які отримували дози, після введення одноразової дози (результати, які відповідають дню 1), наведені в таблиці 6 і після повторюваного щоденного введення дози (результати, які відповідають дню 7) наведені в таблиці 7.

Таблиця 6

Значення $C_{макс.}$ і ППК для сполуки А в день 1 після одноразового перорального введення нового препарату для капсули з м'якого желатину, запропонованого в даному винаході, при 4 різних дозах.

Форма, що розробляється		Безводна кристалічна форма (форма 1)			
Препарат		Капсула з м'якого желатину			
Досліджувана група		Жінки, які перебувають у періоді постменопаузи			
Доза для когорти		40 мг	80 мг	120 мг	160 мг
Кількість капсул, що містять 40 мг		1	2	3	4
N		12	13	11	12
$ППК_{0-24}$	Середнє геометричне (нг·год./мл)	1510	3780	7390	10400
	КВ, %	38,7	35,6	17,3	31,0
$C_{макс.}$	Середнє геометричне (нг·год./мл)	549	1442	2541	3090
	КВ, %	42,4	51,9	25,6	37,8

Таблиця 7

Значення $C_{макс.}$ і ППК для сполуки А в день 7 після повторюваного щоденного перорального введення нового препарату - капсули з м'якого желатину, запропонованого в даному винаході, при 4 різних дозах.

Форма, що розробляється		Безводна кристалічна форма (форма 1)			
Препарат		Капсула з м'якого желатину			
Досліджувана група		Жінки, які перебувають у періоді постменопаузи			
Доза для когорти		40 мг (1 капсула, 40 мг)	80 мг (2 капсули по 40 мг)	120 мг (3 капсули по 40 мг)	160 мг (4 капсули по 40 мг)
N		12	13	11	12
$ППК_{0-24}$	Середнє геометричне (нг·год./мл)	2000	4950	9080	14100
	КВ, %	37,7	38,7	26,9	38,4
$C_{макс.}$	Середнє геометричне (нг·год./мл)	525	1302	2053	2991
	КВ, %	37,7	37,5	45,7	36,9

Невелике надпропорційне збільшення впливу спостерігали при збільшенні дози після одноразового і повторюваного щоденного введення дози. При введенні дози протягом 7 днів також спостерігали невелике накопичення. Однак примітним є те, що спостерігається постійне суттєве зменшення ФК варіабельності (значення КВ, %) для обох параметрів ППК і $C_{макс.}$ після введення однієї дози в разі капсул з м'якого желатину (таблиця 6); яке значною мірою підтримується при повторюваному щоденному введенні дози (таблиця 7). Зменшені значення КВ (%), забезпечені в стаціонарному стані після проведеного протягом 7 днів повторюваного введення дози один раз на добу з використанням препарату для капсули з м'якого желатину, є ще більш примітним, оскільки значення одержані незважаючи на щоденне введення суб'єктам декількох капсул з м'якого желатину, що містять 40 мг, в разі введення доз, що дорівнюють 80, 120 і 160 мг. Так, наприклад, для введення дози, що дорівнює 160 мг, потрібні 4 капсули по 40 мг. Як це показано в прикладі 11, абсолютно очевидним є забезпечення покращених значень ключового параметра - ФК варіабельності при використанні препарату для капсули з м'якого желатину порівняно з твердою дозованою формою - капсулою з твердого желатину, .

У разі використання капсул з м'якого желатину також спостерігали покращення іншого ФК параметра - біологічної доступності порівняно з випадком використання капсул з твердого желатину. Вплив, забезпечений у стаціонарному стані при проведеному один раз на добу введенні 80 мг сполуки А, яка міститься в капсулах з м'якого желатину, був схожим із забезпеченим при "максимальній ефективності", що відповідає введенню дози, яка дорівнює 150 мг сполуки А, яка міститься в капсулі з твердого желатину, при проведенні фази 1b/2 клінічного дослідження за участю жінок, які перебувають у періоді постменопаузи і відчувають описані вазомоторні симптоми в діапазоні від середнього до важкого рівня (таблиця 8), це вказує на те, що з використанням розроблених препаратів для капсул з м'якого желатину можна забезпечити необхідний рівень терапевтичного впливу. Ці результати ще раз показують покращену ФК варіабельність при використанні препарату для капсули з м'якого желатину порівняно з капсулою з твердого желатину, як показано за допомогою зменшеного значення КВ (%), яке дорівнює 38,7 %, на відміну від неприйнятного, яке дорівнює 97,8 % відповідно.

Таблиця 8

Зіставлення доз, які забезпечували подібний вплив при повторюваному щоденному пероральному введенні нових препаратів для капсул з м'якого желатину, що містять сполуку А, запропонованих у даному винаході, і капсул з твердого желатину, описаних в таблиці 2.

Сполука		Безводна кристалічна форма (форма 1)	
Досліджувана група		Жінки, які знаходяться в періоді постменопаузи	
Препарат		Капсула з м'якого желатину	Капсула з твердого желатину
Дослідження		Фаза 1	Фаза 1b/2
Доза для когорти		80 мг (2 капсули по 40 мг (приклад 1a))	150 мг (3 капсули по 50 мг)
N		13	15
$ППК_{0\text{-}tau}$	Середнє геометричне (нг·год./мл)	4950	5164
	КВ, %	38,7	97,8

Покращення біологічної доступності, що спостерігається в разі капсули з м'якого желатину, вказує на те, що кількість сполуки А, необхідна для включення в препарат для забезпечення ефективності, імовірно зменшується приблизно на 50 % порівняно з кількістю в препараті з твердого желатину, це забезпечує додаткову перевагу, яка полягає в більш низькій вартості матеріалів, необхідних для одержання цієї лікарської речовини.

Приклад 11. Демонстрація зменшеної варіабельності препарату для капсули з м'якого желатину порівняно з твердою дозованою формою препарату для капсули з твердого желатину в дослідженнях повторюваного введення

У таблиці 9 наведені мінімальні і максимальні значення ФК параметрів ($С_{макс.}$ і $ППК_{0\text{-}24}$) у стаціонарному стані, значення їхніх відношень, а також середні геометричні значення і значення КВ (%), одержані при проведенні фази 1b/2 клінічного дослідження за участю жінок, які перебувають у періоді постменопаузи, що включає повторюване введення препарату, що містить сполуку А, яка знаходиться в безводній кристалічній формі (форма) (склад наведений у таблиці 3), - капсули з твердого желатину, і при проведенні фази 1 клінічного дослідження, описаного в прикладі 10, що включає повторюване введення 4 різних доз, які містяться в капсулах з м'якого желатину, тієї ж групи суб'єктів.

Таблиця 9

Значення ФК параметрів у стаціонарному стані, одержані в дослідженнях, які включають повторюване введення доз із використанням капсул з м'якого желатину і з твердого желатину жінкам, які перебувають у періоді постменопаузи, що показують мінімальні і максимальні значення, значення їх відношень і значення КВ (%)

Форма, що розробляється: безводна кристалічна форма (форма 1)								
Досліджувані групи: жінки, що знаходяться в періоді постменопаузи								
Препарат	ФК параметр	Доза (мг)	N	Середнє геометричне	КВ, %	Мінімальне значення (хв.)	Максимальне значення (макс.)	Відношення (макс.:хв.)
Дозовані форми - капсули з твердого желатину, стаціонар-ний стан, день 14	$С_{макс.}$ (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
	$ППК_{0\text{-}24}$ (нг·год./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
Дозовані форми - капсули з м'якого желатину, стаціонар-ний стан, день 7	$С_{макс.}$ (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
	$ППК_{0\text{-}24}$ (нг·год./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

Мінімальні і максимальні значення ФК параметрів, наведені в таблиці 9, підтверджують визначне і несподіване зменшення варіабельності в разі препаратів для капсул з м'якого желатину, що містять сполуку А, запропонованих у даному винаході, порівняно з твердими дозованими формами препаратів для капсул з твердого желатину. Ця перевага очевидна з нижчих значень відношення ФК параметрів для капсул з м'якого желатину, які знаходяться в діапазоні, який складає лише від 2,9 до 5,1, тоді як значення для капсул з твердого желатину знаходяться в діапазоні від 6,1 до 36,5; аналогічним чином, значення КВ (%) для капсул з м'якого желатину, які знаходяться в діапазоні від прийнятного значення, яке дорівнює 26,9 %, до 45,7 %, є нижчими, ніж значення для капсул з твердого желатину, які дорівнюють від 64,7 до 131,2 %.

Ці результати разом з демонстрацією того, що можна забезпечити терапевтично діючі концентрації сполуки А, підтверджують, що препарати для капсул з м'якого желатину, що містять сполуку А, запропоновані в даному винаході, з точки зору ФК параметрів є цілком придатними для проведення подальших розробок.

Приклад 12. Дослідження, які демонструють хорошу стабільність капсул з м'якого желатину

Третім ключовим дослідженням, яке необхідно було провести, було дослідження з метою демонстрації гарної стабільності розроблених препаратів для капсул з м'якого желатину протягом тривалого часу. Капсули з м'якого желатину, які виготовляли з використанням композицій, описаних у прикладах 1.1 і 1а, досліджували в камері для дослідження стабільності при умовах прискореного дослідження стабільності, а саме, при 40 °С і відносній вологості, яка дорівнює 75 %. Для дослідження стабільності капсули з м'якого желатину, які містять композицію прикладу 1.1, розміщували у флакони, виготовлені з поліетилену високої щільності (ПЕВЩ). Капсули, які містять композицію прикладу 1а, упаковували в блістерні упаковки типу алюміній:алюміній. Обидва препарати для капсул з м'якого желатину мали гарну стабільність, на яку вказувала обмежена загальна кількість домішок: протягом 6 місяців у разі композиції прикладу 1.1 і протягом 3 місяців у разі композиції прикладу 1а, в якій при цих умовах прискореного дослідження стабільності не виявлені домішки.

Таблиця 10

Результати, одержані при умовах прискореного дослідження стабільності сполуки А, включеного в капсули з м'якого желатину

Препарат для капсули з м'якого желатину	Момент часу визначення стабільності							
	Час 0		1 місяць		3 місяці		6 місяців	
	% від заявленого в стандартній документації значення	Повна кількість домішок, %	% від заявленого в стандартній документації значення	Повна кількість домішок, %	% від заявленого в стандартній документації значення	Повна кількість домішок, %	% від заявленого в стандартній документації значення	Повна кількість домішок, %
Приклад 1.1	103,4	0,1	103,0	0,3	100,8	0,2	101,1	0,2
Приклад 1а	99,2	НМКВ	99,6	НМКВ	98,6	НМКВ	ДПН	ДПН

Роз'яснення: НМКВ - нижче межі кількісного визначення; ДПН - даних поки немає

При вивченні капсул з м'якого желатину, які використовувалися в цих дослідженнях, не виявлено ознак повторної кристалізації, осадження і фазового поділу.

Тому сполука А, включена в капсули з м'якого желатину, має примітно гарну стабільність при цих умовах прискореного дослідження стабільності, це вказує на те, що ці композиції є придатними для приготування, продажу та зберігання при умовах навколишнього середовища протягом тривалого часу.

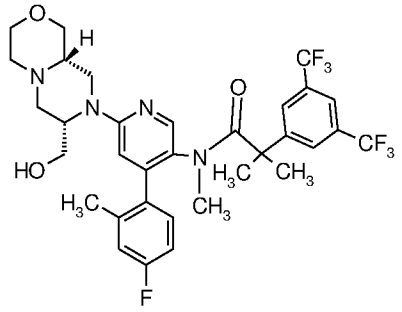
Ці чудові результати, одержані для ФК і стабільності, підтверджують, що несподівано розроблені нові препарати, що містять сполуку А, запропоновані в даному винаході, є цілком придатними для проведення подальших клінічних досліджень.

У наведеному вище описі повністю розкрито даний винахід, включаючи переважні варіанти його здійснення. Модифікації і вдосконалення варіантів здійснення, спеціально розкритих у даному винаході, входять в обсяг наведеної нижче формули винаходу. Без додаткового уточнення передбачається, що фахівець у даній галузі техніки з використанням наведеного вище опису може використовувати даний винахід його найбільшою мірою. Тому приклади, наведені в даному винаході, є лише ілюстративними і жодним чином не обмежують обсяг даного винаходу. Варіанти здійснення, в яких заявлені ексклюзивні права або пріоритет, визначені в такий спосіб.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Препарат для капсули з м'якого желатину, який містить:

(a) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (сполука A)



(сполука A)

або її фармацевтично прийнятну сіль; і

(b) принаймні один солюбілізатор, вибраний з групи, яка включає каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди, гліцеринмонокаприлокапринат, поліоксил-35-касторову олію, полісорбат-80 або їхні суміші.

2. Препарат для капсули з м'якого желатину за п. 1, який додатково містить антиоксидант.

3. Препарат для капсули з м'якого желатину за п. 1 або 2, який додатково містить емульгатор.

4. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 1-3, який додатково містить один або більшу кількість додаткових терапевтичних засобів.

5. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 1-4, де кількість сполуки A, яка міститься у фармацевтичному препараті, знаходиться в діапазоні від 10 до 80 мг.

6. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 1-5, в якому солюбілізатором є суміш гліцеринмонокаприлокапринату, каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів і полісорбату-80, де концентрація гліцеринмонокаприлокапринату знаходиться в діапазоні від 30 до 40 % мас./мас., концентрація каприлокапроїлполіоксил-8-гліцеридів знаходиться в діапазоні від 9 до 10 % мас./мас., концентрація полісорбату-80 знаходиться в діапазоні від 9 до 10 % мас./мас.

7. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 3-6, в якому емульгатором є гліцерилмоноолеат.

8. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 2-7, в якому антиоксидант вибраний із групи, яка включає DL-альфа-токоферол (вітамін E), бутильований гідрокситолуол (БГТ) і бутильований гідроксіанізол (БГА), і їхні суміші.

9. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 2-8, в якому антиоксидантом є DL-альфа-токоферол (вітамін E) при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від 0,05 до 1,5 % мас./мас.

10. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 1-9, який містить сполуку A, гліцеринмонокаприлокапринат, полісорбат-80, гліцерилмоноолеат і DL-альфа-токоферол (вітамін E).

11. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 1-10, який містить сполуку A, гліцеринмонокаприлокапринат, каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди, полісорбат-80, гліцерилмоноолеат і DL-альфа-токоферол (вітамін E).

12. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 1-11, який містить:

(a) сполуку A при концентрації, яка складає від приблизно 1 до приблизно 10 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат (МСМ), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від 30 до 40 % мас./мас.;

(b2) каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди, які містяться при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від 7 до 13 % мас./мас.;

(b3) полісорбат-80, який міститься при концентрації, яка складає від 7 до 13 % мас./мас.;

(c) гліцерилмоноолеат, який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні приблизно від 33 до 43 % мас./мас.; і

(d) DL-альфа-токоферол (вітамін E), який міститься при концентрації, яка знаходиться в діапазоні від 0,05 до 1,5 % мас./мас.

13. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 1-12, який містить:

(a) сполуку A, яка міститься при концентрації, яка складає 5 % мас./мас.;

(b1) гліцеринмонокаприлокапринат, який міститься при концентрації, яка складає 37,05 % мас./мас.;

(b2) каприлокапроїлполіоксил-8-гліцериди, які містяться при концентрації, яка складає 9,5 % мас./мас.;
(b3) полісорбат-80, який міститься при концентрації, яка складає 9,5 % мас./мас.;
(c) гліцерилмоноолеат, який міститься при концентрації, яка складає 38 % мас./мас.; і
(d) DL-альфа-токоферол (вітамін Е), який міститься при концентрації, яка складає 0,95 % мас./мас.

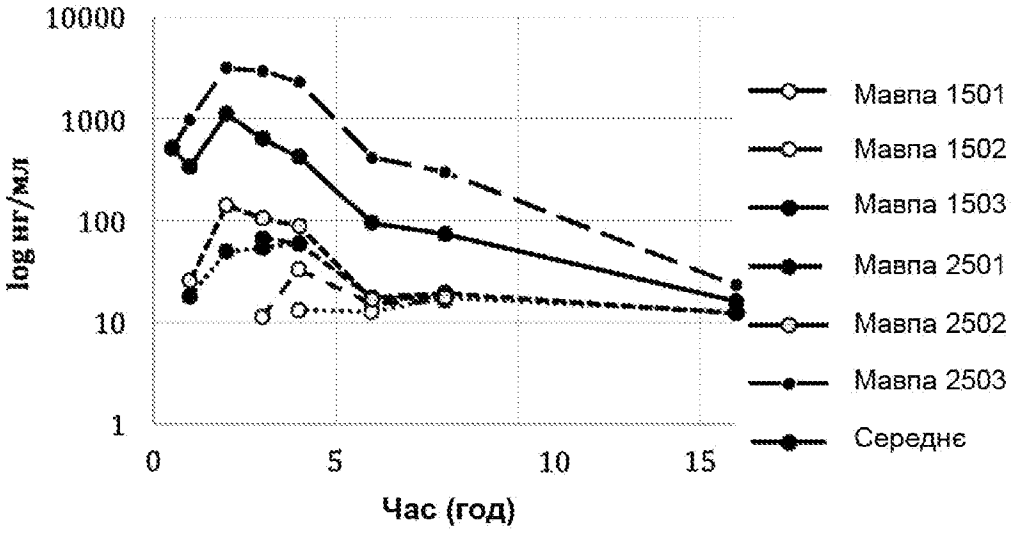
14. Препарат для капсули з м'якого желатину за будь-яким із пп. 1-13 для застосування для лікування або попередження залежного від статевого гормону захворювання або для лікування або попередження патологічного стану, де патологічний стан являє собою симптом, пов'язаний з перименопаузою, менопаузою або постменопаузою, вибраний з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, інсомнію, порушення сну і нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію; або де патологічний стан являє собою симптом, пов'язаний з андропаузою, вибраний з групи, яка включає патологічне збільшення надлишкової кількості тілесного жиру і/або надлишкової маси тіла, інсомнію, порушення сну і нічні пильнування, стан тривоги і депресію, симптоми невідкладного позиву до сечовипускання і дизурію.

15. Препарат для капсули з м'якого желатину для застосування за п. 14, де залежне від статевого гормону захворювання вибране з групи, яка включає ендометріоз, фіброз матки, сильну маткову кровотечу, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) і вазомоторні симптоми.

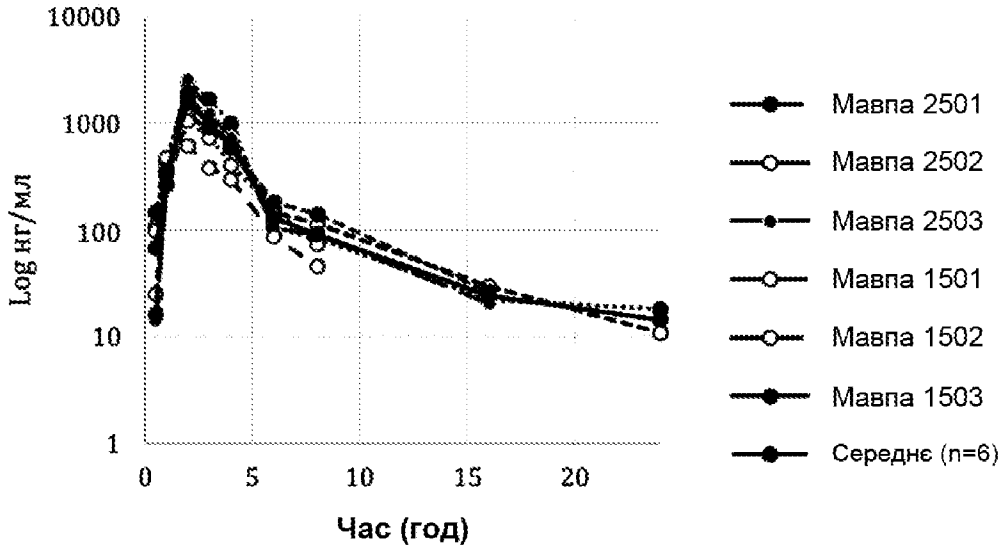
16. Препарат для капсули з м'якого желатину для застосування за п. 14, де залежним від статевого гормону захворюванням є вазомоторні симптоми.

17. Спосіб приготування капсули з м'якого желатину, який включає стадії одержання оболонки капсули з м'якого желатину, змішування препарату для капсули з м'якого желатину, який містить сполуку А або її фармацевтично прийнятні солі, і принаймні одного інертного наповнювача, і розміщення препарату для капсули з м'якого желатину в оболонку капсули.

18. Спосіб за п. 16, де сполука А знаходиться в безводній кристалічній формі 1.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка В. Юкін

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601