



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **128440**(13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/107 (2006.01)**A61K 9/48** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61K 47/10** (2017.01)**A61K 47/14** (2017.01)**A61K 47/22** (2006.01)**A61K 47/44** (2017.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

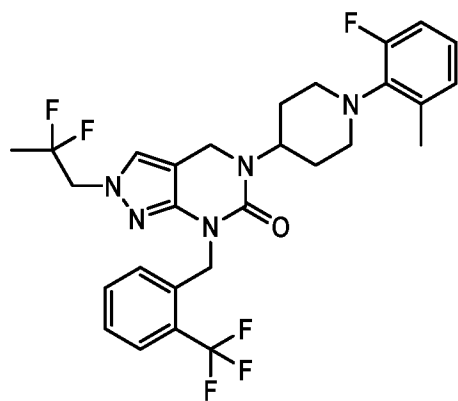
(21) Номер заявки: **a 2022 00521**
(22) Дата подання заявки: **08.07.2020**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **11.07.2024**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/EP2019/068419**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **09.07.2019**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **16.03.2022, Бюл.№ 11**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **10.07.2024, Бюл.№ 28**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2020/069230, 08.07.2020**

(72) Винахідник(и):
**Амбуель Майкл (CH),
Фурньє Ельвіра (CH),
Фрашар Амандін (CH),
Фроїдево Сільвія (FR),
Гейзелер Олівер (CH),
Херрманн Шарліз (CH),
Хублер Френсіс (CH),
Мерфі Марк (CH),
Реннеберг Дорте (CH),
Штамм Сімон (CH),
фон Раумер Маркус (CH)**
(73) Володілець (володільці):
**ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ЛТД,
Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil,
Switzerland (CH)**
(74) Представник:
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2005/063209 A1, 14.07.2005

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛОПІРИМІДИНОВУ СПОЛУКУ**(57) Реферат:**

Винахід належить до фармацевтичних композицій, які є такими, що самоемульгуються, самомікроемульгуються або самонаноемульгуються у водному середовищі, які містять сполуку: 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он

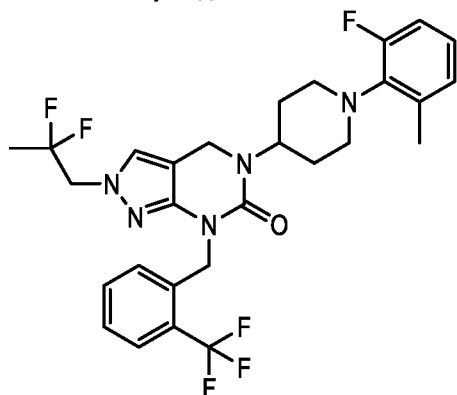
UA 128440 C2



та суміш допоміжних речовин, яка містить одну або декілька ліпофільних допоміжних речовин; одну або декілька гідрофільних поверхнево-активних речовин; та необов'язково один або декілька гідрофільних співрозчинників. Також винахід належить до кристалічної форми зазначеної сполуки.

ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ТЕТРАГІДРОІЗОХІНОЛІНОВУ СПОЛУКУ

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які є такими, які самоемуються, самомікроемуються або самонаноемуються у водному середовищі, що містять як активний інгредієнт сполуку 2-(2,2-дифтор-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он, де



Винахід відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у формі вільної основи, та до її застосування для отримання композицій відповідно до винаходу. Також винахід відноситься до застосування у фармацевтичному виробництві композицій відповідно до винаходу для запобігання/профілактики або лікування захворювань та розладів, пов'язаних з патогенетичними подіями, які опосередковані підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR.

Сполука являє собою сполуку класу II BCS, що має logP 6,9 (виміряно у октанол/фосфатному буферному сольовому розчині - pH 7,4). Одержання СПОЛУКИ, яка являє собою модулятор рецептору C5a, та її медичне застосування, особливо для запобігання/профілактики або лікування захворювань та розладів, пов'язаних з патогенетичними подіями, які опосередковані підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR, таких як васкулітні захворювання або розлади, запальні захворювання або розлади, які включають внутрішньосудинне вивільнення мікроезикаул, імунокомплексні (IC) захворювання або розлади, нейродегенеративні захворювання або розлади, обумовлені активацією комплементу запальні захворювання або розлади, бульозні захворювання або розлади, захворювання або розлади пов'язані з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, запальні захворювання або розлади кишечника, та аутоімунні захворювання або розлади; а також при контактній чутливості або запаленні, які викликані контактом зі штучними поверхнями; підвищена активація лейкоцитів та тромбоцитів (та їх інфільтрація у тканини); патологічні наслідки, пов'язані з інтоксикацією або травмою, як наприклад, травма, крововилив, шок, або хірургічне втручання, включаючи трансплантацію, такі наслідки, як поліорганна недостатність (MOF), септичний шок, шок через інтоксикацію або гостре запальне ураження легень; патологічні наслідки, пов'язані з інсулінозалежним цукровим діабетом; інфаркт міокарда або тромбоз; набряк або підвищена проникність капілярів; зниження коронарної ендотеліальної дисфункції, викликаной штучним кровообігом та/або кардіоплегією; або зловияснене новоутворення; описані у PCT/EP2019/050372.

C5aR1 (CD88) являє собою рецептор, пов'язаний з сімома трансмембранними G-білками (GPCR), що належить до сімейства родопсिनподібних, ген якого розташований на хромосомі 19. Він з'єднується з чутливим до кашлюкового токсину Galpha2, Galpha3 або нечутливим до кашлюкового токсину Galpha16 та ініціює декілька сигнальних шляхів, що лежать нижче. C5aR1 експресується на ряді типів імунних клітин, включаючи моноцити, нейтрофіли, тучні клітини, базофіли та еозинофіли. Крім того, він експресується на багатьох інших типах клітин, включаючи гепатоцити, легеневі та ендотеліальні клітини, мікроглію, нейрони та ниркові гломерулярні клітини. Описаний ряд лігандів, які зв'язуються з C5aR. До них відносяться C5a, C5adesArg та C5a+1kDa. C5a - центральна ефекторна молекула системи комплементу, яка сама собою являє собою складний ферментативний каскад, еволюціонований для критичного доповнення імунної системи проти вторгнення патогенів, однак значний обсяг доказів показує, що ненавмисна активація комплементу приводить до багатьох гострих запальних розладів та аутоімунних захворювань (Ricklin, D., et al. (2010) "Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis." Nat Immunol 11(9): 785-797) та, зокрема, було показано, що рівень C5a підвищений при ряді цих запальних та аутоімунних захворювань. Система комплементу

активується чотирма шляхами: класичний шлях та шлях лектину, що зв'язує манозу (MBL), який аналогічний класичному шляху, за виключенням етапів початкового розпізнавання та активації, які розпізнають патогени або комплекси антитіл. Альтернативний шлях активується шляхом зв'язування спонтанно активованого білку C3 комплементу (фрагмент C3b) з поверхнею патогену. Усі ці три шляхи приводять до можливого утворення C3-конвертаз, що є точкою, де сходяться 3 шляхи (Guo, R. F. and P. A. Ward (2005) *Annu Rev Immunol* 23: 821-852). Далі C3 конвертази приводять до утворення анафілатоксинів C3a та C5a разом з іншими білками комплементу, необхідними для утворення комплексу атаки на мембрану. Четвертий шлях, зовнішній шлях, включає протеази плазми (наприклад, еластаза, тромбін), які діють безпосередньо на C3 або C5, що приводить до наступного вироблення C3a та C5a. Анафілатоксин C5a приводить до залучення та активації запальних клітин вродженої та адаптивної системи, частково за рахунок посилення експресії молекул клітинної адгезії, вивільнення ферментів на основі гранул, уповільненого або посиленого апоптозу, фагоцитозу, окисного вибуху, секреції гістаміну та вивільнення та хемотаксису. Крім того, він викликає вивільнення інших прозапальних медіаторів, таких як TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, простагландини та лейкотрієни (NS Merle et al. (2015) "Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol* 6: 257), активацію ендотеліальних клітин та проникності судин, що може призвести до подій, наприкінці яких може розвинути тромботична мікроангіопатія. Отже, C5a є однією з найпотужніших запальних молекул, що виробляються під час імунних відповідей, та через свою фундаментальну біологію він потенційно залучений у дуже широкий спектр патологій (Janeway's *Immunobiology*, 8th edition (2012), Kenneth Murphy, Garland Science, p. 48-72).

C5a займає центральне місце у імунній системі та, як такий, відіграє важливу роль у ключових аспектах запалення та пошкодження тканин. Крім того, у літературі є значна кількість експериментальних даних, що вказують на причетність підвищених рівнів C5a до ряду захворювань та розладів, зокрема, до аутоімунних та запальних захворювань та розладів (Ricklin, D., et al. (2010) *Nat Immunol* 11(9): 785-797).

Існує безліч доказів того, що C5a та його рецептор C5aR сприяють васкулітам, які демонструють, що рівні C5a підвищені та викликають міграцію лейкоцитів та подальше запалення, яке потім призводить до можливого руйнування стінок судин (Charles J., et al (2013) *Semin Nephrol* 33(6): 557-564; *Vasculitis*, 2nd Edition (2008), Edited by Ball and Bridges, Oxford University Press, pp 47-53; Huang, Y. M., et al. (2015) *Arthritis Rheumatol* 67(10): 2780-2790; Kallenberg, C. G. and P. Heeringa (2015) *Mol Immunol* 68(1): 53-56). Інгібування C5aR антагоністом C5aR було ефективним при ослабленні NCGN, індукованого антимиєлопероксидазою (MPO), у мишей, що експресують людський рецептор C5a (Xiao, H. et al (2014) *J Am Soc Nephrol* 25(2): 225-231) та була підтверджена ефективність у дослідженні II фази у пацієнтів з васкулітом, асоційованим з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA). Отже, антагоніст C5a може бути корисним для лікування васкулітів, таких як ANCA-асоційований васкуліт, лейкокластичний васкуліт, гранулематоз Вегенера, мікроскопічного поліангіїту, синдрому Черджа-Стросса, пурпури Шенлейна-Геноха, вузликового поліатеріїту, швидко прогресуючого гломерулонефриту (ШПГН), криоглобулінемії, гігантоклітинного артеріїту (ГКА), хвороби Бехчета та синдрому Такаюсу (ТАК).

C5a утворюється, коли людська кров контактує зі штучними поверхнями, такими як процедури екстракорпорального кровообігу та гемодіалізу, наприклад, на штучній поверхні апарату серця та легень у поєднанні з судинною хірургією, такою як шунтування коронарної артерії або заміна серцевого клапану, або на поверхнях апарату для діалізу нирок (Howard, R. J., et al. (1988) *Arch Surg* 123(12): 1496-1501; Kirklin, J. K., et al. (1983) *J Thorac Cardiovasc Surg* 86(6): 845-857; Craddock, P. R., et al. (1977) *J Clin Invest* 60(1): 260-264; Craddock, P. R., et al. (1977) *N Engl J Med* 296(14): 769-774) або у зв'язку з контактом з іншими штучними судинами або поверхнями контейнерів (наприклад, допоміжними шлуночковими пристроями, апаратами з штучним серцем, трансфузійними трубками, мішками для зберігання крові, плазмаферезом, тромбоцитозферезом тощо). Як такі антагоністи C5aR можуть виявитися корисними для запобігання згубним наслідкам контактної чутливості та/або запалення, спричинених контактом із штучними поверхнями. Крім того, це може бути корисно при лікуванні запальних захворювань, пов'язаних з вивільненням внутрішньосудинних мікроезикал, таких як, наприклад, тромботична мікроангіопатія та серповидно-клітинна анемія (Zecher, D., et al. (2014) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(2): 313-320). Антагоніст C5aR може також виявитися корисним при деяких гематологічних захворюваннях, які пов'язані з активацією згортаючої та фібринолітичної систем, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням (ДВЗ), перніціозною анемією, тепловою та холодовою аутоімунною гемолітичною анемією (АІГА), антифосфоліпідним синдромом та пов'язаними з ним ускладненнями, артеріальним та венозним тромбозом, ускладненнями

вагітності, такими як повторний викидень та загибель плоду, прееклампсія, фетоплацентарна недостатність, затримка росту плода, ремоделювання шийки матки та передчасні пологи, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), атиповий гемолітико-уремічний синдром (аГУС), пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) та алергічні трансфузійні реакції. С5-специфічне гуманізоване антитіло екулізумаб схвалено для лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії та атипового гемолітико-уремічного синдрому (аГУС) (Wong EK, Kavanagh D, *Transl Res.* (2015) 165(2):306-20) та було показано, що він ефективний при трансплантації нирок, пов'язані й з такими ускладненнями як гостре опосередковане антитілами відторгнення ниркового алотрансплантату та хвороба холодкових аглютинінів, що додатково підтверджує потенційну роль антагоністів C5aR у цих захворюваннях.

Було описано, що при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда C5a виконує важливу функцію. Виснаження комплементу зменшило розмір інфаркту міокарда у мишей (Weisman, H. F., T. et al. (1990) *Science* 249(4965): 146-151; De Hoog, V. C., et al. (2014) *Cardiovasc Res* 103(4): 521-529) та лікування антитілами проти C5a зменшувало ушкодження у моделі ішемії-реперфузії задніх кінцівок на щурах (Bless, N. M., et al. (1999) *Am J Physiol* 276(1 Pt 1): L57-63). Реперфузійне ушкодження під час інфаркту міокарда також помітно зменшилося у свиней, яким повторно вводили моноклональний анти-C5a IgG (Amsterdam, E. A., et al. (1995) *Am J Physiol* 268(1 Pt 2): H448-457). Рекомбінантний антагоніст C5aR людини зменшує розмір інфаркту у моделі хірургічної ревазуляризації у свині (Riley, R. D., et al. (2000) *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(2): 350-358) надаючи доказ корисності антагоністу C5aR при цих захворюваннях. Крім того, захворювання, пов'язані з ішемією/реперфузійним ушкодженням, такі як, виникаючи у результаті трансплантації, включаючи трансплантацію твердих органів, де C5a, як було показано, грає важливу роль (Farrar, C. A. and S. H. Sacks (2014) *Curr Opin Organ Transplant* 19(1): 8-13), може отримати користь від антагоністу C5aR, так само як і пов'язані з ним синдроми, такі як ішемічне реперфузійне ушкодження, ішемічний коліт та ішемія серця (Mueller, M., et al. (2013) *Immunobiology* 218(9): 1131-1138).

Крім того, захворювання, у яких грає роль комплемент, такі як коронарний тромбоз (Distelmaier, K., et al. (2009) *Thromb Haemost* 102(3): 564-572), оклюзія судин, післяопераційна реоклюзія судин, атеросклероз, травматичне ушкодження центральної нервової системи, аритмогенна кардіоміопатія (Mavroidis, M., et al. (2015) *Basic Res Cardiol* 110(3): 27) and Gaucher disease (Pandey et al. (2017) *Nature* 543: 108-112) та хвороба Гоше (Pandey et al. (2017) *Nature* 543: 108-112) можуть також отримати користь від антагоністу C5aR. Таким чином, модулятори C5aR можна використовувати з профілактичною метою у пацієнта з ризиком інфаркту міокарда або тромбозу (тобто у пацієнта, у якого є один або декілька визнаних факторів ризику інфаркту міокарда або тромбозу, такі як, крім іншого, ожиріння, куріння, високий кров'яний тиск, гіперхолестеринемія, попередній або генетичний інфаркт міокарда або тромбоз у анамнезі) з метою зниження ризику інфаркту міокарда або тромбозу.

C5a викликає підвищену проникність капілярів та набряк, активацію лейкоцитів та тромбоцитів та інфільтрацію тканин, а також звуження бронхів (Sarma, J. V. and P. A. Ward (2012) *Cell Health Cytoskeleton* 4: 73-82; Czermak, B. J., et al. (1998) *J Leukoc Biol* 64(1): 40-48). Було показано, що введення моноклонального антитіла проти C5a зменшує екстракорпоральний кровообіг та коронарну ендотеліальну дисфункцію, викликану кардіоплегією (Tofukuji, M., et al. (1998) *J Thorac Cardiovasc Surg* 116(6): 1060-1068).

C5a та його рецептор також залучені у патогенез гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) (Hammerschmidt, D. E., et al. (1980) *Lancet* 1(8175): 947-949), хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ) (Marc, M. M., et al. (2004) *Am J Respir Cell Mol Biol* 31(2): 216-219), та поліорганної недостатності (ПОН) (Huber-Lang, M., et al. (2001) "Role of C5a in multiorgan failure during sepsis." *J Immunol* 166(2): 1193-1199; Heideman, M. and T. E. Hugli (1984) *J Trauma* 24(12): 1038-1043;). C5a збільшує продукцію моноцитами двох важливих прозапальних цитокінів TNF- α та IL-1, які сприяють патології при цих захворюваннях. На тваринних моделях септичного шоку також було показано, що C5a грає важливу роль у розвитку ушкодження тканин та, зокрема, ушкодження легень (Smedegard, G., et al. (1989) *Am J Pathol* 135(3): 489-497; Unnewehr, H., et al. (2013) *J Immunol* 190(8): 4215-4225). У моделях сепсису з використанням щурів, свиней та приматів, крім людини, антитіла проти C5a, які вводять тваринам до лікування ендотоксином або *E. coli*, приводили до зменшення ушкодження тканин, а також зменшення вироблення IL-6 (Horken, U., et al. (1996) *Eur J Immunol* 26(5): 1103-1109; Stevens, J. H., et al. (1986) *J Clin Invest* 77(6): 1812-1816). Було показано, що інгібування C5a поліклональними антитілами проти C5a значно покращує показники виживаності у моделі сепсису з перев'язкою сліпої кишки/пункцією у щурів (Czermak, B. J., et al. (1999) *Nat Med* 5(7): 788-792). На тій же моделі сепсису було показано, що антитіла проти C5a інгібують апоптоз тимоцитів (Guo, R. F., et al. (2000) *J Clin*

Invest 106(10): 1271-1280). Антитіла проти C5a також були захисними у моделі пошкодження легень у щурів з використанням фактору отрути кобри, а також у випадку пошкодження легень, викликаного імунним комплексом (Mulligan, M. S., et al. (1996) *J Clin Invest* 98(2): 503-512). Важливість C5a у опосередкованому імунним комплексом пошкодженні легень була також показана на мишах (Bozic, C. R., et al. (1996) *Science* 273(5282): 1722-1725). Отже, антагоніст C5aR може бути корисним при багатьох запальних захворюваннях та пов'язаних станах, включаючи нейтропенію, сепсис, септичний шок, інсульт, запалення, пов'язане з важкими опіками (Hoesel, L. M., et al. (2007) *J Immunol* 178(12): 7902-7910), остеоартроз (Yuan, G., et al. (2003) *Chin Med J (Engl)* 116(9): 1408-1412), а також гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС) (у дорослих), хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), бронхіальна астма (Pandey, M. K. (2013) *Curr Allergy Asthma Rep* 13(6): 596-606), синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), відторгнення тканинного трансплантату, надгостре відторгнення пересаджених органів тощо, а також синдром поліорганної недостатності (СПОН). Крім того, антагоністи C5aR можуть бути корисні при лікуванні патологічних наслідків, пов'язаних з інсулінозалежним цукровим діабетом, таких як діабетична хвороба нирок (Li, L., et al. (2015) *Metabolism* 64(5): 597-610), діабетична ретинопатія (Cheng, L., et al. (2013). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(13): 8191-8198), вовчакова нефропатія (Bao, L., et al. (2005) *Eur J Immunol* 35(8): 2496-2506), нефрит Хеймана, мембранозний нефрит та інші форми гломерулонефриту, такі як гломерулопатія C3, включаючи хворобу щільних депозитів (ХЩД) (Zhang et al., *Clin J Am Soc Nephrol* (2014) 9: 1876–1882). Крім того, було показано, що сполука екулізумаб потенційно корисна для лікування оптичного нейромієліту.

Антагоністи C5aR суттєво знижують індукований овальбуміном (OVA) притік загальних клітин (60 %), нейтрофілів (66 %) та еозинофілів (65 %) при відборі проб промивної рідини, що дозволяє припустити, що блокада C5aR може являти собою новий терапевтичний агент для зниження астматичних наслідків (Staab, E. B., et al. (2014) *Int Immunopharmacol* 21(2): 293-300).

Система комплементу і, зокрема, C5a сприяють розвитку багатьох бульозних захворювань, серед іншого, за рахунок активації вроджених клітин, включаючи тучні клітини та нейтрофіли (наприклад, бульозний пемфігоїд, набутий бульоз, листовидна пухирчатка та звичайна пухирчатка). Вважається, що відшарування епідермальних базальних кератиноцитів від базальної мембрани, що лежить нижче, викликане аутоантитілами до кератиноцитів на шкірній базальній мембрані, що призводить до утворення пухирців та високого притоку нейтрофілів як у верхні шари дерми, так і у порожнини пухирців. У експериментальних моделях зменшення кількості нейтрофілів або відсутність комплементу (загального або C5-селективного) може інгібувати утворення субепідермальних пухирів (Heimbach, L., et al. (2011) *J Biol Chem* 286(17): 15003-15009; Gammon, W. R. (1989) *Immunol Ser* 46: 509-525). Нещодавно з'явилися дані, які дозволяють припустити, що інгібування C5a може виявитися корисним при лікуванні шкірного захворювання - гнійний гідраденіт, де у відкритому клінічному дослідженні фази II було показано, що антитіло проти людського C5a покращує результат хвороби. Отже, антагоніст рецептору C5a може бути корисним при бульозних захворюваннях.

Вважається, що комплемент є важливим при патології запального захворювання кишечника (33K), та виявлено, що C5aR експресується у епітеліальних клітинах товстої кишки. (Сао, Q., et al. (2012) *Am J Physiol Cell Physiol* 302 (12): C1731-1740). Крім того, фармакологічне інгібування активності C5a пептидним антагоністом C5aR PMX205 ефективно для запобігання DSS-індукованого коліту, забезпечуючи додаткові докази того, що націлювання на CD88 у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника 33K, виразним колітом, хворобою Крона, запальним захворюванням кишечника (33K) (Johswich, K., et al. (2009) *Inflamm Bowel Dis* 15(12): 1812-1823) може мати терапевтичну користь (Woodruff, T. M., et al. (2003) *J Immunol* 171(10): 5514-5520; Jain, U., et al. (2013) *Br J Pharmacol* 168(2): 488-501).

Існує безліч доказів, що вказують на роль C5a та його рецептору у патологіях ЦНС. Експресія C5aR підвищується на реактивних астроцитах, мікроглії та ендотеліальних клітинах у запаленій центральній нервовій системі людини (O'Barr, S. A., et al. (2001) *J Immunol* 166(6): 4154-4162; Gasque, P., et al. (1997) *Am J Pathol* 150(1): 31-41) та C5a бере участь у патогенезі багатьох нейродегенеративних захворювань, таких як бічний аміотрофічний склероз (БАС) (Mantovani, S., et al. (2014) *J Neuroimmunol* 276(1-2): 213-218; Humayun, S., et al. (2009) *J Neuroimmunol* 210(1-2): 52-62; Woodruff, T. M., et al. (2008) *J Immunol* 181(12): 8727-8734), хвороба Альцгеймера (Fonseca, M. I., et al. (2013) *J Neuroinflammation* 10: 25; Ager, R. R., et al. (2010) *J Neurochem* 113(2): 389-401), хвороба Паркінсона (Wang, X. J., et al. (2007) *Neurochem Int* 50(1): 39-50) та хвороба Хантінгтона (Singhrao et al. (1999) *Experimental Neurology* 159, 362–376). Крім того, виявлено підвищення рівня C5a у спинномозковій рідині пацієнтів з синдромом Гійєна-Барре (Hartung, H. P., et al. (1987) *Neurology* 37(6): 1006-1009; Wakerley, B. R. and N. Yuki

(2015) *Expert Rev Neurother* 15(8): 847-849) та було виявлено, що антитіло проти C5 ефективно знижує невропатію у мишей (Halstead, S. K., et al. (2008) *Brain* 131 (Pt 5): 1197-1208; Basta, M. and D. R. Branch (2014) *Clin Exp Immunol* 178 Suppl 1: 87-88). Крім того, інгібування рецептору C5a полегшує експериментальний вовчак у ЦНС (Zwirner, J., et al. (1999) *Mol Immunol* 36(13-14): 877-884; Jacob, A., B. Hack, et al. (2010) *J Neuroimmunol* 221(1-2): 46-52). Отже, антагоністи C5aR, представлені у даному документі, можуть використовуватися для лікування БАС, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу, синдрому Гійєна-Барре, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, а також зниження когнітивної функції, пов'язаного з операцією в умовах штучного кровообігу та пов'язаними з нею процедурами на додаток до залучення центральної нервової системи у захворювання, такі як СЧВ, синдром Шегрена та пов'язані з ним імунологічні профілі.

При багатьох аутоімунних захворюваннях виявляються відкладення імуноглобуліну G-вмісного імунного комплексу (ІК). Вони роблять свій внесок у патофізіологію захворювань, які часто проявляються у різних органах тіла, включаючи нирки, серце, легені, печінку, кровоносні судини, нервову систему та шкіру. Існує багато таких захворювань ІК, наприклад, системний червоний вовчак (СЧВ), кріоглобулінемія, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена (Lawley, T. J., et al. (1979) *J Immunol* 123(3): 1382-1387), синдром Гудпасчера (захворювання з утворенням антитіл до базальної мембрани клубочків) та гіперчутливість. Імунні комплекси, як відомо, індують конвертази C5, які приводять до вироблення C5a, яка далі сприяє цим захворюванням (Karsten, C. M. and J. Kohl (2012) *Immunobiology* 217(11): 1067-1079). Було показано, що у моделях на тваринах, які відтворюють механізми активації комплементу ІК, важливу роль відіграє C5aR. Дослідження показують, що миші з дефіцитом C5aR та використання пептидного антагоністу C5aR приводять до захисту від пошкодження тканин, викликаного ІК (Strachan, A. J., et al. (2000) *J Immunol* 164(12): 6560-6565; Kohl, J. and J. E. Gessner (1999) *Mol Immunol* 36(13-14): 893-903; Baumann, U., et al. (2000) *J Immunol* 164(2): 1065-1070). Таким чином, інгібітори C5aR можуть бути корисні для лікування захворювань ІК, включаючи аутоімунні захворювання, ревматоїдний артрит (Jose, P. J., et al. (1990) *Ann Rheum Dis* 49(10): 747-752; Grant, E. P., et al. (2002) *J Exp Med* 196(11): 1461-1471; Yuan, G., et al. (2003) *Chin Med J (Engl)* 116(9): 1408-1412), остеоартрит, системний червоний вовчак (Porcel, J. M., et al. (1995) *Clin Immunol Immunopathol* 74(3): 283-288; Pawaria, S., et al. (2014) *J Immunol* 193(7): 3288-3295), вовчаковий нефрит (Bao, L., et al. (2005) *Eur J Immunol* 35(8): 2496-2506), вовчаковий гломерулонефрит та ІgA-нефропатія (Liu, L., et al. (2014) *J Clin Immunol* 34(2): 224-232), нефрит Хеймана, мембранозний нефрит та інші форми гломерулонефриту, васкуліту, дерматоміозиту (Fiebigler, E., et al. (1998) *J Clin Invest* 101(1): 243-251), пухирчатка, системний склероз (склеродермія) (Sprott, H., et al. (2000) *J Rheumatol* 27(2): 402-404), бронхіальна астма, аутоімунні гемолітичні та тромбоцитопенічні стани, синдром Гудпасчера (та пов'язаний з ним гломерулонефрит та легенева кровотеча) (Ma, R., et al. (2013) *J Clin Immunol* 33(1): 172-178), імуноваскуліт та опосередковані комплементом тромботичні мікроангіопатії, включаючи атипичний гемолітико-уремічний синдром (Song, D., et al. (2015) *Am J Reprod Immunol* 74(4): 345-356; Davin, J. C., N. C. van de Kar (2015) *Ther Adv Hematol* 6(4): 171-185), змішана кріоглобулінемія, атопічний дерматит (Neuber, K., R. et al. (1991) *Immunology* 73(1): 83-87; Dang, L., et al. (2015) *Mol Med Rep* 11(6): 4183-4189), та хронічна кропив'янка (Kaplan, A. P. (2004) *J Allergy Clin Immunol* 114(3): 465-474; Yan, S., et al. (2014) *J Dermatol Sci* 76(3): 240-245). Крім того, було показано, що сполука екулізумаб потенційно корисна для лікування міастенії та антифосфоліпідного синдрому.

C5a присутній у псоріатичних бляшках, та також повідомлялось про експресію C5aR при псоріазі, коли Т-клітини, тучні клітини нейтрофілів та дендритні клітини беруть участь у патогенезі захворювання та є хемотаксичними по відношенню до C5a (Diani, M., G. Altomare and E. Reali (2015) *Autoimmun Rev* 14(4): 286-292). Накопичення нейтрофілів під роговим шаром спостерігається у сильно запалених областях псоріатичних бляшок, а екстракти псоріатичних уражень (псусочок) містять сильно підвищені рівні C5a та виявляють сильну хемотаксичну активність по відношенню до нейтрофілів, ефект, який можна придушити додаванням антитіла C5a. Крім того, Т-клітини та нейтрофіли за певних умов хіміотерапевтично притягуються до C5a (Nataf, S., et al. (1999) *J Immunol* 162(7): 4018-4023; Tsuji, R. F., et al. (2000) *J Immunol* 165(3): 1588-1598; Werfel, T., et al. (1997) *Arch Dermatol Res* 289(2): 83-86; Mrowietz, U., et al. (2001) *Exp Dermatol* 10(4): 238-245), що означає, що антагоністи C5aR можуть бути корисні при лікуванні псоріазу. Крім того, комплемент бере участь у патогенезі глаукоми (Howell et al. (2011), *J. Clin. Invest.* 121(4): 1429-1444). Крім того, існують експериментальні дані, які свідчать про корисну роль антагоністів C5aR у лікуванні раку за допомогою блокаторів контрольних точок. Наприклад, повідомлялось, що антитіло проти рецептору C5aR (IPH5401) ефективне на мишачих моделях раку (web page Innate Pharma-IPH5401, 2018; <https://www.innate->

pharma.com/en/ pipeline/iph5401-first-class-anti-c5ar-mab; Zah H., et al. (2017) Oncoimmunology 6(10): e1349587; Wang Y., et al., (2016) Cancer Discovery 6(9) 1022-1035).

Отже, існує потреба у нових модуляторів невеликих органічних молекул рецептору C5a (C5aR), особливо у антагоністах C5aR, які можуть бути корисними для інгібування патогенетичних подій, пов'язаних із підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій на основі ліпідів, які є такими, що самоемуються, самомікроемуються або самонаноемуються у водному середовищі, для перорального введення СПОЛУКИ; таким чином, що утворюється система доставки лікарського засобу, яка самоемуюється, (SEDDS), система доставки лікарського засобу, яка самомікроемуюється, (SMEDDS), або система доставки лікарського засобу, яка самонаноемуюється, (SNEDDS).

Класифікація систем доставки на основі ліпідів була спочатку запропонована Pouton et al. у 2000 р. (див., наприклад, C.W. Pouton, Eur. J. Pharm. Sci. 11 (2000) S93-S98; Feeney et al.; Advanced Drug Delivery Reviews 101 (2016) 167-194), та може бути підсумована наступним чином:

Тип I Масла	Тип II SEDDS	Тип IIIA/ Тип IIIB SEDDS, SMEDDS або SNEDDS	Тип IV Без ліпідів
Ліпіди, без поверхнево-активної речовини	Відсутність водорозчинних компонентів	Включає ліпідну допоміжну речовину та водорозчинні поверхнево-активні речовини та можливо співрозчинники	Містить тільки водорозчинні поверхнево-активні речовини та співрозчинники
Відсутність дисперсії або обмежена дисперсія	Емульсія	Тип IIIA: тонка емульсія Тип IIIB: прозора дисперсія	Міцелярний розчин
Вимагається перетравлення	Буде перетравлений	Перетравлення може і не знадобитися	Обмежене перетравлення

При розведенні у водному середовищі композиції типу IIIA зазвичай демонструють деяку втрату розчинювальної здатності, особливо для композицій типів IIIB та IV, можуть спостерігатися значні фазові зміни та потенційна втрата розчинювальної здатності. Таким чином, розчинювальна здатність при розведенні може бути важлива для вибору конкретних допоміжних речовин у такій композиції для даного активного інгредієнту. Типові композиції для різних систем доставки на основі ліпідів можна підсумувати таким чином:

Допоміжні речовини у складі	Вміст складу (% мас./мас.)				
	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIB	Тип IV
Масла (тригліцериди або змішані моно- та дигліцериди)	100 %	40-80 %	40-80 %	< 20 %	-
Нерозчинні у воді поверхнево-активні речовини (HLB < 12)	-	20-60 %	-	-	0-20 %
Розчинні у воді поверхнево-активні речовини (HLB > 12)	-	-	20-40 %	20-50 %	30-80 %
Гідрофільні співрозчинники	-	-	0-40 %	20-50 %	0-50 %

Такі фармацевтичні композиції на основі ліпідів зазвичай утворюють ізотропну суміш, де зазвичай активний інгредієнт розчиняють у рідких або напівтвердих допоміжних речовинах. Таким чином, гарний профіль розчинності без осадження активного інгредієнту з допоміжних речовин, а також гарний профіль дисперсії та/або перетравлення без осадження активного інгредієнту при введенні у шлунково-кишковий тракт може вважатися важливим. Такі властивості можна перевірити за допомогою відомих аналізів in vitro. Крім того, композиція, що містить СПОЛУКУ, може бути чутлива до окислювального розпаду активного інгредієнту. Отже, підходяща фармацевтична композиція СПОЛУКИ потребує хорошої хімічної стабільності сполуки у такому складі.

Було виявлено, що сполука BCS класу II 2-(2,2-дифтор-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он може входити у склад композицій на основі ліпідів, які являють собою системи доставки лікарського засобу, які самоемуються, (SEDDS), системи доставки лікарського засобу, які самомікроемуються, (SMEDDS) або системи доставки лікарського засобу, які

самонаноемульгуються, (SMEDDS), що підходять для лікарського препарату, призначеного для запобігання/профілактики або лікування захворювань та розладів, пов'язаних з патогенетичними подіями, які опосередковані підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR. Такі фармацевтичні композиції, що самоемульгуються, самомікроемульгуються або

5 самонаноемульгуються (SEDDS, SMEDDS або SNEDDS), можуть мати такі корисні властивості, як гарна біодоступність та/або хімічна стабільність та/або фізична стабільність. Крім того, ці композиції можуть підходити для відносно високого вмісту лікарського засобу; та можуть приводити до швидкого всмоктування активного інгредієнту *in vivo*, забезпечуючи короткий початок фармакологічного ефекту, та/або до низької варіабельності всмоктування *in vivo* між

10 пацієнтами у порівнянні з альтернативними або стандартними складами.

Особливими композиціями у відповідності з даним винаходом є SEDDS, SMEDDS або SNEDDS композиції та аналогічні конкретній підмножині систем типу III, класифікованих Pouton et al.; тобто ці композиції містять одну або декілька ліпофільних допоміжних речовин, одну або декілька гідрофільних поверхнево-активних речовин, та необов'язково один або декілька

15 гідрофільних співрозчинників. Окремі кращі композиції характеризуються тим, що вони містять одну або декілька ліпофільних допоміжних речовин, які являють собою одну або декілька гідрофобних поверхнево-активних речовин, одну або декілька гідрофільних поверхнево-активних речовин, та переважно один або декілька гідрофільних співрозчинників.

Опис фігур

На Фігурі 1 показана діаграма порошкової рентгенівської дифракції СПОЛУКИ у кристалічній формі 1, як отримано з Прикладу 2. Діаграма рентгенівської дифракції показує піки, що мають відносну інтенсивність, у порівнянні з найбільш інтенсивним піком на діаграмі, у наступних відсоткових співвідношеннях (відносні інтенсивності піків приведені у дужках) у зазначених кутах рефракції 2тета (описані вибрані піки з діапазону 3-30° 2тета): 6,2° (22 %), 9,5° (100 %), 13,9° (16 %), 14,4° (42 %), 15,3° (13 %), 15,7° (35 %), 18,4° (15 %), 18,6° (28 %), 20,0° (15 %), 21,5° (8 %), 23,6° (37 %), 24,9° (13 %) та 25,8° (14 %).

25

Щоб уникнути будь-якої невизначеності, перелічені вище піки описують експериментальні результати порошкової рентгенівської дифракції, представлені на Фіг. 1. Мається на увазі, що, на відміну від наведеного вище списку піків, потрібен лише вибір характерних піків для повної та

30 однозначної характеристики СПОЛУКИ у відповідній кристалічній формі згідно з цим винаходом.

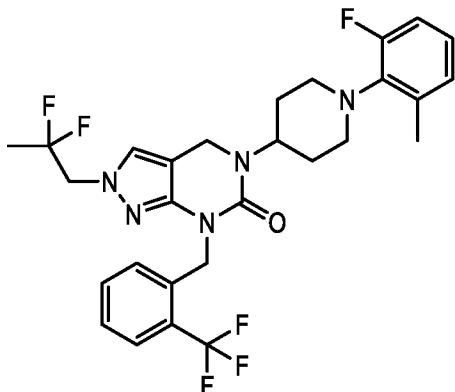
На діаграмах рентгенівської дифракції Фіг. 1 кут заломлення 2тета (2θ) представлений на горизонтальній осі та імпульси на вертикальній осі.

На Фігурі 2 показана діаграма порошкової рентгенівської дифракції СПОЛУКИ у аморфній формі, як отримано з Прикладу 1.

Докладний опис винаходу

1) Перший аспект винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які являють собою системи доставки лікарських засобів, які самоемульгуються, (SEDDS), системи доставки лікарських засобів, які самомікроемульгуються, (SMEDDS) або системи доставки лікарських засобів, які самонаноемульгуються, (SNEDDS), причому зазначені фармацевтичні композиції

40 містять сполуку 2-(2,2-дифтор-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (СПОЛУКА):



де СПОЛУКА знаходиться у формі вільної основи, або у формі фармацевтично прийнятної солі (переважно у формі вільної основи);

де зазначені фармацевтичні композиції містять суміш допоміжних речовин, яка містить

45 - одну або декілька ліпофільних допоміжних речовин (яка(і) зокрема являє(ють) собою одну або декілька гідрофобних поверхнево-активних речовин та/або одну або декілька маслоподібних допоміжних речовин);

- одну або декілька гідрофільних поверхнево-активних речовин; та
- необов'язково один або декілька гідрофільних співрозчинників.

2) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантом здійснення 1), де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

- у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % однієї або декількох ліпофільних допоміжних речовин (яка(і) зокрема являє(ють) собою одну або декілька гідрофобних поверхнево-активних речовин та/або одну або декілька маслоподібних допоміжних речовин);

- у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % однієї або декількох гідрофільних поверхнево-активних речовин; та

- у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або декількох гідрофільних співрозчинників;

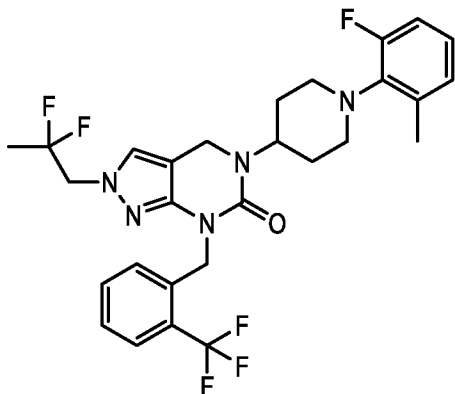
де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100;

де переважно загальна кількість гідрофільної(их) поверхнево-активної(их) речовини(речовин) є щонайменше приблизно на 10 мас. % вище, ніж загальна кількість ліпофільної(их) допоміжної(их) речовини(речовин).

Такі фармацевтичні композиції варіантів здійснення 1) або 2) переважно містять СПОЛУКУ у загальній кількості приблизно 0,05 мас. % - 5 мас. %, зокрема у загальній кількості приблизно 0,075 мас. % - приблизно 3 мас. %. Зазначена суміш допоміжних речовин переважно присутня у зазначених фармацевтичних композиціях у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. %, особливо щонайменше приблизно 90 мас. %, де загальна кількість, виражена у мас. %, зазначеної фармацевтичної композиції складає 100. Зазначені фармацевтичні композиції можуть додатково містити звичайно застосовувані інгредієнти або добавки, де зазначені звичайно застосовувані інгредієнти або добавки особливо вибрані з одного або декількох полімерів, включаючи полімерні інгібітори кристалізації, одного або декількох антиоксидантів, однієї або декількох кислот, та/або одного або декількох хелатуючих агентів; особливо одного або декількох антиоксидантів. Переважно, такі фармацевтичні композиції є хімічно та фізично стабільними впродовж певного періоду часу, особливо, наприклад, впродовж 1 року або більше.

3) Другий аспект винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, особливо до фармацевтичних композицій у відповідності з варіантами здійснення 1) або 2), які містять:

- сполуку 2-(2,2-дифтор-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он:



де СПОЛУКА знаходиться у формі вільної основи, або у формі фармацевтично прийнятної солі (переважно у формі вільної основи);

та

- суміш допоміжних речовин, яка містить:

- у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % однієї або декількох ліпофільних допоміжних речовин, де зазначена(і) ліпофільна(і) допоміжна(і) речовина(и) незалежно вибрана(і) з

- гідрофобних поверхнево-активних речовин, вибраних з 1,2-пропандіолових складних ефірів моножирних кислот із середньою довжиною ланцюгу та гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; та/або

- маслоподібних допоміжних речовин, вибраних з тригліцеридних масел із середньою довжиною ланцюгу та 1,2-пропандіолових складних діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу;

- у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % однієї або декількох гідрофільних поверхнево-активних речовин, де зазначена(і) гідрофільна(і) поверхнево-активна(і) речовина(и) незалежно вибрана(і) з поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом та

поліетиленгліколь-derivатизованих гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; та

- у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або декількох гідрофільних співрозчинників;

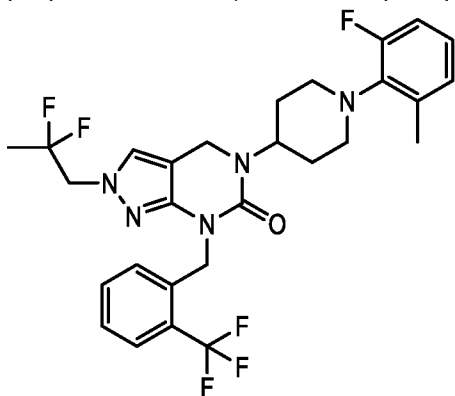
5 де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100;

де переважно загальна кількість гідрофільної(их) поверхнево-активної(их) речовини(речовин) є вище, особливо щонайменше приблизно на 10 мас. % вище (по відношенню до відповідних мас. % у суміші допоміжних речовин), ніж загальна кількість

10 відповідної(их) ліпофільної(их) допоміжної(их) речовини(речовин).

4) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де зазначені композиції містять:

- сполуку 2-(2,2-дифтор-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он:



15 де СПОЛУКА знаходиться у формі вільної основи, або у формі фармацевтично прийнятної солі (переважно у формі вільної основи);

та

- суміш допоміжних речовин, яка містить:

20 - приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина незалежно вибрана з

- гідрофобних поверхнево-активних речовин, вибраних з 1,2-пропандіолових складних ефірів моножирних кислот із середньою довжиною ланцюгу та гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; або

25 - маслоподібних допоміжних речовин, вибраних з тригліцеридних масел із середньою довжиною ланцюгу та 1,2-пропандіолових складних діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу;

- приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина незалежно вибрана з поліетиленгліколь-derivатизованих ліпідів з довгим ланцюгом та поліетиленгліколь-derivатизованих гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; та

30 - у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або декількох гідрофільних співрозчинників;

де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає

35 100; де переважно загальна кількість гідрофільної поверхнево-активної речовини є вище, особливо щонайменше приблизно на 10 мас. % вище (по відношенню до відповідних мас. % у суміші допоміжних речовин), ніж загальна кількість ліпофільної допоміжної речовини.

40 Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, допоміжних речовин, захворювань тощо використовується форма множини, це також означає одну сполуку, сіль тощо.

Будь-яке посилання на СПОЛУКУ слід розуміти як таке, що відноситься також до солей (та особливо фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, в залежності від випадку та доцільності. Переважно, СПОЛУКА відноситься до вільної основи.

45 Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність сполуки, що розглядається, та проявляють мінімальні небажані токсикологічні ефекти. Такі солі включають солі приєднання неорганічних або органічних кислот та/або основ залежно від присутності основних та/або кислотних груп у сполуці, що розглядається. Для довідки див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties,

Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters та Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Термін "що містить" означає у контексті даного винаходу, що відповідна композиція містить інгредієнт(и)/допоміжну(і) речовину(и) певного типу/сімейства (наприклад, тригліцеридне масло із середньою довжиною ланцюгу), тільки вказаний(і) інгредієнт(и)/допоміжну(і) речовину(и) (наприклад, тригліцеридне масло із середньою довжиною ланцюгу, яке являє собою гліцерил трикаприлат/капрат) у зазначених відносних діапазонах або кількостях, та не містить жодного(их) інгредієнту(ів)/допоміжної(их) речовини(речовин) одного і того ж типу/сімейства. Такі композиції, однак, можуть містити додаткові інгредієнти/допоміжні речовини, де слід розуміти, що такі додаткові інгредієнти/допоміжні речовини не повинні бути присутні у кількості, яка б суттєво змінила характерні властивості відповідної композиції. Таким чином, наприклад, буде охоплюватися додавання додаткового активного інгредієнту, або додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, таких як один або декілька полімерів, включаючи полімерні інгібітори кристалізації, один або декілька антиоксидантів, одну або декілька кислот, один або декілька хелатуючих агентів тощо. У цілому, термін "що містить" слід розуміти як такий, що відноситься до відповідної композиції, яка складається в основному з зазначеного(их) інгредієнту(ів)/допоміжної(их) речовини(речовин) у зазначеній кількості; переважно (для терміну "що містить") у кількості щонайменше 90, особливо щонайменше 95 мас. % загальної кількості зазначеної композиції; тобто додаткові інгредієнти/допоміжні речовини не будуть перевищувати 10, особливо 5 мас. % загальної кількості відповідної композиції.

Фармацевтичною композицією у відповідності з даним винаходом будуть переважно заповнювати капсули. У даному винаході може використовуватися будь-який тип капсул, який звичайно містить фармацевтичні композиції у рідкій або напівтвердій формі. Такі капсули можуть бути капсулами з гідроксипропілметилцелюлози або особливо желатиновими капсулами, такими як, наприклад, тверді желатинові капсули або м'які желатинові капсули. Переважно, такими капсулами є м'які желатинові капсули. Капсули можна заповнювати у атмосфері інертного газу (такій як атмосфера азоту, атмосфера аргону). Така атмосфера інертного газу може знизити окисний розклад активного інгредієнту. Для зазначених вище капсул можна використовувати звичайні пакувальні засоби, такі як алюмінієві блістери. У одному варіанті здійснення інертний газ (такий як азот) використовують для продувки киснем під час стадії утворення блістерів.

Композиції у відповідності з винаходом являють собою ізотропні суміші, які звичайно бувають рідкими або напівтвердими, та які містять СПОЛУКУ, переважно у формі вільної основи. До таких ізотропних сумішей відносяться, насамперед, ті, де активний інгредієнт розчиняють у суміші допоміжних речовин, де допоміжні речовини є рідкими або напівтвердими. СПОЛУКУ або її сіль можна використовувати для одержання композицій у відповідності з винаходом у аморфній формі, або у одній або декількох кристалічних формах, або у сумішах аморфних та кристалічних форм. Кристалічні форми вільної основи СПОЛУКИ, СПОЛУКИ у формі солі, або співкристали вільної основи СПОЛУКИ можуть бути безводними, або у формі сольватів або гідратів. Такі сольові форми та морфологічні форми охоплюються обсягом СПОЛУКИ. Переважно СПОЛУКУ використовують у кристалічній формі вільної основи, особливо у безводній кристалічній формі вільної основи. Композиції у відповідності з винаходом охоплюють СПОЛУКУ у основному чистій формі. Кількість СПОЛУКИ у мас. %, можливо, буде потрібно відрегулювати, щоб врахувати фактичну хімічну чистоту або наявність співкристалічного утворювача, солеутворювача, такого як кислота, сольват або гідрат.

Термін "ліпофільна допоміжна речовина" у контексті даного винаходу відноситься до гідрофобної(их) поверхнево-активної(их) речовини(речовин) та маслоподібної(их) допоміжної(их) речовини(речовин), включаючи будь-яку їх суміш, які є підходящими для складання композиції SEDDS, SMEDDS або SNEDDS. Переважно термін відноситься до гідрофобних поверхнево-активних речовин, особливо до 1,2-пропандіолових складних ефірів моножирних кислот із середньою довжиною ланцюгу.

Термін "гідрофобна поверхнево-активна речовина" у контексті даного винаходу відноситься до однієї або декількох гідрофобних поверхнево-активних речовин, які є підходящими для складання композиції SEDDS, SMEDDS або SNEDDS; та може, зокрема, бути визначений як такий, що відноситься до 1,2-пропандіолових складних ефірів моножирних кислот із середньою довжиною ланцюгу (переважно), гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу, або складних ефірів сорбітану та жирних кислот.

Термін "маслоподібна допоміжна речовина" у контексті даного винаходу відноситься до одного або декількох нерозчинних у воді масел/маслоподібної(их) допоміжної(их) речовини(речовин), які є підходящими для складання композиції SEDDS, SMEDDS або

SNEDDS; та може, зокрема, бути визначений як такий, що відноситься до тригліцеридних масел із середньою довжиною ланцюгу, або 1,2-пропандіолових складних діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу.

Термін "гідрофільна поверхнево-активна речовина" у контексті даного винаходу відноситься до однієї або декількох гідрофільних поверхнево-активних речовин, які є підходящими для складання композиції SEDDS, SMEDDS або SNEDDS; та може, зокрема, бути визначений як такий, що відноситься до поліетиленгліколь-derivatизованих ліпідів з довгим ланцюгом (переважно), поліетиленгліколь-derivatизованих гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу, або поліетиленгліколь-derivatизованих складних ефірів сорбітану та жирних кислот. Переважні приклади таких гідрофільних поверхнево-активних речовин являють собою поліетиленгліколь-derivatизовані ліпіди з довгим ланцюгом, такі як поліетиленгліколь-derivatизовані гідрогенізовані касторові масла (такі як особливо Kolliphor® RH40). Додаткові приклади поліетиленгліколь-derivatизованих ліпідів з довгим ланцюгом являють собою поліетиленгліколь-derivatизовані касторові масла (такі як, зокрема, Kolliphor™ EL), вітамін E TPGS (d-α-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат), або поліетиленгліколь-derivatизована гідроксистеаринова кислота (така як, зокрема, Solutol® HS15).

Певні допоміжні речовини, використовувані у обсязі даного винаходу, можуть бути визначені як поверхнево-активні речовини. Такі поверхнево-активні речовини можуть бути додатково визначені їх відповідним значенням гідрофільно-ліпофільного балансу (HLB). Значення HLB - це емпіричний параметр, який звичайно використовують для характеристики відносної гідрофільності та гідрофобності неіонних амфифільних сполук. Поверхнево-активні речовини з більш низьким значенням HLB (яке звичайно дорівнює або нижче приблизно 8) є більш гідрофобними (гідрофобна поверхнево-активна речовина), у той час як поверхнево-активні речовини з більш високим значенням HLB (яке звичайно дорівнює або вище приблизно 12) є більш гідрофільними та демонструють більш високу розчинність у водному середовищі (гідрофільна поверхнево-активна речовина).

Зокрема, гідрофобні поверхнево-активні речовини, які є придатними для даного винаходу, такі як, зокрема, 1,2-пропандіолові складні моноефіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу (наприклад, пропіленгліколь монокаприлат), гліцеринові складні моно- або діефіри із середньою довжиною ланцюгу жирних кислот (наприклад, гліцерил моно-/ди-каприлат), або складні ефіри сорбітану та жирних кислот, мають значення HLB приблизно 8 або нижче, особливо приблизно 6. Такі гідрофобні поверхнево-активні речовини можуть, таким чином, бути визначені як ліпофільні допоміжні речовини.

Так само, гідрофільні поверхнево-активні речовини, придатні для даного винаходу, такі як особливо поліетиленгліколь-derivatизовані ліпіди з довгим ланцюгом, поліетиленгліколь-derivatизовані гліцеринові складні моно-/діефіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу або поліетиленгліколь-derivatизовані складні ефіри сорбітану та жирних кислот, як правило мають значення HLB приблизно 12 або вище.

Переважаю, для композицій у відповідності з даним винаходом, загальна кількість гідрофільного(их) поверхнево-активного(их) речовини(речовин) є вище, особливо щонайменше приблизно на 10 мас. % вище (по відношенню до відповідних мас. % у суміші допоміжних речовин), ніж загальна кількість відповідного(их) ліпофільного(их) допоміжного(их) речовини(речовин).

Поверхнево-активні речовини, особливо комерційно доступні продукти поверхнево-активної речовини, звичайно не є чистими сполуками, але можуть являти собою досить складні суміші сполук, які містять один основний компонент основної поверхнево-активної речовини. Ці комерційно доступні поверхнево-активні речовини можуть містити різні кількості зазначеного основного компоненту - поверхнево-активної речовини, та решту кількості додаткових компонентів, таких як, наприклад, їх відповідні складні (полі-)ефіри жирних кислот, або жирні кислоти; а також різні кількості розчинників, таких як вода, або органічні розчинники, такі як етанол, або 1,2-пропандіол, або, у випадку комерційно доступних поліетиленгліколь-derivatизованих ліпідів з довгим ланцюгом, решта поліетиленгліколів (які можуть бути зв'язані з хімічним виробничим процесом). За наявності, загальна маса залишкової кількості додаткових компонентів (по відношенню до загальної маси відповідного продукту поверхнево-активної речовини) переважно є нижче приблизно 55 мас. %, особливо складає приблизно 10-30 мас. %, в залежності від відповідного комерційного продукту. Згадані вище залишкові інші компоненти охоплюються термінами "гідрофільна поверхнево-активна речовина", "ліпофільна допоміжна речовина", "гідрофобна поверхнево-активна речовина", "масло", "маслоподібна допоміжна речовина, як зазначено у даному документі.

Якщо явно не зазначено інше, мається на увазі, що поверхнево-активні речовини, використовувані у межах даного винаходу, переважно містять основний компонент головної поверхнево-активної речовини у кількості більше приблизно 45 мас. %, особливо більше приблизно 65 мас. %, особливо більше приблизно 90 мас. % від загальної маси відповідної

поверхнево-активної речовини. Зокрема, поверхнево-активні речовини практично не містять вільних жирних кислот (тобто вони містять менше 10 мас. % вільних жирних кислот на загальну масу відповідної поверхнево-активної речовини, особливо менше 5 мас. %, особливо менше 1 мас. %) та містять менше 15 мас. % (особливо менше 10 мас. %, особливо менше 5 мас. %) етанолу або води на загальну масу відповідної поверхнево-активної речовини.

Термін "жирна кислота" у даному контексті відноситься до насичених або частково ненасичених карбонових кислот з прямим ланцюгом, що містить від 6 до 28 атомів вуглецю, переважно від 8 до 20 атомів вуглецю.

Термін "ефір жирної кислоти" відноситься до складного ефіру, що складається зі спиртового компоненту, як явно зазначено [тобто гліцерину, або 1,2-пропандіолу (пропіленгліколю)]; та одного або декількох компонентів жирних кислот, як зазначено вище, та як явно зазначено у даному документі.

Термін "із середньою довжиною ланцюгу" у контексті ліпідів відноситься до ліпідів, що мають вуглецевий ланцюг довжиною від 6 до 12 атомів вуглецю. Таким чином, жирні кислоти із середньою довжиною ланцюгу можуть мати від 6 до 12 атомів вуглецю, переважно від 8 до 10 атомів вуглецю. Прикладами є каприлова кислота, капринова кислота або лауринова кислота, особливо каприлова кислота та капринова кислота.

Також термін "з довгим ланцюгом" у контексті ліпідів відноситься до ліпідів, що мають розгалужений або прямий вуглецевий ланцюг з довжиною основного ланцюгу з 14 або більше атомів вуглецю, переважно від 14 до 20 атомів вуглецю. Серед жирних кислот довголанцюгові жирні кислоти можуть бути визначені як такі, що мають 14 або більше атомів вуглецю, переважно від 14 до 20 атомів вуглецю. Прикладами є міристинова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, 12-гідроксистеаринова кислота, рицинолева кислота та арахідова кислота.

Ліпіди з довгим ланцюгом можуть бути визначені як такі, які включають довголанцюгові жирні кислоти та їх внутрішні складні ефіри (такі як, наприклад, 12-((12-гідрокси-стеароїл)окси)-стеаринова кислота), моно-, ди- та тригліцеридні складні ефіри жирних кислот з довгим ланцюгом, 1,2-пропандіолові складні моно- та діефіри жирних кислот з довгим ланцюгом, довголанцюгові воски, та довголанцюгові жиророзчинні вітаміни (такі як зокрема вітамін Е, у тому числі сукцинат вітаміну Е).

Термін "1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу" відноситься до гідрофобної поверхнево-активної речовини, особливо у вигляді комерційно доступного продукту, що містить у якості головного основного компоненту моно-пропіленгліколят, що складається зі спиртового компоненту 1,2-пропандіолу (пропіленгліколь) та одного фрагменту жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (тобто друга гідроксигрупа 1,2-пропандіолу незаміщена). Прикладом є пропіленгліколь монокаприлат [такий як Capryol™ (особливо Capryol™ 90)]. Для уникнення невизначеності, термін "1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу" включає продукти, які містять зазначений первинний основний компонент, а у якості вторинного компоненту - невелику фракцію відповідного складного діефіру. 1,2-Пропандіолові складні моноєфіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу містять зазначений головний основний компонент у кількості більше, ніж приблизно 45 %, особливо більше, ніж приблизно 75 мас. %, особливо більше, ніж приблизно 90 мас. % на загальну масу допоміжної речовини. Пропіленгліколь монокаприлат, доступний від комерційних постачальників, використовують для даного винаходу, переважно у вигляді Capryol™ (особливо Capryol™ 90) від Gattefossé.

Альтернативними комерційними продуктами є, наприклад, Lauroglycol™ від Gattefossé.

Термін "гліцериновий складний моно-/діефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу" відноситься до гідрофобної поверхнево-активної речовини, особливо у вигляді комерційно доступного продукту, що містить у якості головного основного компоненту моно-та/або ди-гліцерат, що складається зі спиртового компоненту гліцерину (пропан-1,2,3-триол) та одного або двох фрагментів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу (тобто одна або дві гідроксигрупи гліцерину є незаміщеними). Кращими прикладами гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу є комерційно доступні моно-/ди-каприлати гліцерину (такі як Capmul® MCM виробництва Abitec). У той час як усі марки лінійки продуктів Capmul® MCM підходять для використання у даному винаході, може бути бажано використовувати сорт за European Pharmacopoeia (EP), оскільки він включає 3 % гліцерину, тоді

як сорт за US National Formulary (NF) включає 7 % гліцерину. Альтернативними комерційними продуктами є, наприклад, Capmul® MCM C8 або Capmul® MCM C10, які виробляються Abitec; Imwitor® 742 або Imwitor® 988 виробництва Sasol Germany GMBH.

Термін "складні ефіри сорбітану та жирних кислот" відноситься до гідрофобної поверхнево-активної речовини, особливо у вигляді комерційно доступного продукту, що містить у якості головного основного компоненту сорбітан, який етерифікований (як правило, моноетерифікований) жирними кислотами з більшою, ніж середня, довжиною ланцюгу (наприклад, C₁₂) або з довгим ланцюгом. Монолаурат сорбітану, монопальмітат сорбітану, моностеарат сорбітану, моноолеат сорбітану є типовими комерційними продуктами, наприклад, які виробляються Croda International, такими як Span® 20, Span® 40, Span® 60 та, відповідно, Span® 80.

Термін "тригліцеридне масло із середньою довжиною ланцюгу" (масло MCT) відноситься до маслоподібних допоміжних речовин, особливо у вигляді комерційно доступного продукту, що містить у якості головного основного компоненту гліцериновий складний триєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу, тобто гліцерин, який етерифікований на кожній з його трьох гідроксигруп жирною кислотою із середньою довжиною ланцюгу, де слід розуміти, що жирні кислоти із середньою довжиною ланцюгу, приєднані до однієї і тієї ж молекули гліцерину, можуть бути однаковими або різними; та де слід розуміти, що термін охоплює суміші різних гліцеринових складних ефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу. Такі суміші можуть бути присутні у деяких комерційних продуктах. Кращим прикладом такого гліцеринового складного триєфіру жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу є гліцерил трикаприлат/капрат. Гліцериновий складний триєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу, доступний від комерційних постачальників, являє собою, як правило, масла Captex® MCT (такі як, наприклад, Captex® 300, Captex® 350, Captex® 355 виробництва Abitec), Miglyol®810, Miglyol®812, або Miglyol®8108 виробництва Sasol Germany GMBH; Neobee® M5 від компанії Stepan Company; Crodamol® GTC/C виробництва Croda Inc; та Labrafac® Lipophile WL 1349 виробництва Gattefossé Group. Кращим є Miglyol®812.

Термін "1,2-пропандіоловий складний дієфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу" відноситься до маслоподібної допоміжної речовини, особливо у вигляді комерційно доступного продукту, що містить у якості головного основного компоненту дипропіленгліколят, що складається з спиртового компоненту 1,2-пропандіолу (пропіленегліколь) та двох фрагментів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу (тобто обидві гідроксигрупи 1,2-пропандіолу етерифіковані жирною кислотою із середньою довжиною ланцюгу, де слід розуміти, що жирні кислоти із середньою довжиною ланцюгу, приєднані до тієї ж молекули 1,2-пропандіолу, можуть бути однаковими або різними; та де слід розуміти, що термін охоплює суміші різних 1,2-пропандіолових складних ефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу). Такі суміші можуть використовуватися у деяких комерційних продуктах. Кращим прикладом такого 1,2-пропандіолового складного дієфіру жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу є пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат. 1,2-пропандіоловий складний дієфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу, доступний від комерційних постачальників, переважно являє собою Labrafac™ PG виробництва Gattefossé Group та Captex® 200 виробництва Abitec Corporation.

Термін "поліетиленгліколь-дериватизований ліпід з довгим ланцюгом" відноситься до гідрофільної поверхнево-активної речовини, особливо у вигляді комерційно доступного продукту, що містить у якості головного основного компоненту ліпід з довгим ланцюгом (такий як довголанцюгові жирні кислоти, включаючи гідроксизаміщені довголанцюгові жирні кислоти, такі як 12-гідроксистеаринова кислота або суміш 12-гідроксистеаринової кислоти та 12-((12-гідроксистеароїл)окси)-стеаринової кислоти, сукцинат вітаміну Е, касторове масло, або особливо гідрогенізоване касторове масло), де зазначений ліпід з довгим ланцюгом, у свою чергу, дериватизується (звичайно шляхом хімічної реакції з етиленоксидом) на одній або декількох вільних гідрокси- та/або карбонових кислотних групах, як це може бути, з поліетиленгліколем. Прикладами є поліетиленгліколь-дериватизована 12-гідроксистеаринова кислота, поліетиленгліколь-дериватизований сукцинат вітаміну Е, поліетиленгліколь-дериватизовані касторові масла та, особливо, поліетиленгліколь-дериватизовані гідрогенізовані касторові масла. Поліетиленгліколь-дериватизовані ліпіди з довгим ланцюгом, які підходять для даного винаходу, звичайно мають значення HLB приблизно 12 або вище, особливо між приблизно 12 та 15. Зазначені значення HLB можуть бути характерними для відповідного продукту та звичайно відрізняються для різних комерційних продуктів, навіть якщо вони містять одну й ту саму поверхнево-активну речовину як головний основний компонент. Дериватизація поліетиленгліколю складається переважно з 5-60 моль PEG на моль ліпиду, особливо 10-50

моль PEG на моль відповідного ліпиду з довгим ланцюгом. Звичайно комерційно доступні поліетиленгліколь-дериватизовані ліпіди з довгим ланцюгом можуть містити різні кількості вільного поліетиленгліколю.

Кращим прикладом таких поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом є "поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло", термін якого відноситься до неіонної гідрофільної поверхнево-активної речовини, особливо до комерційно доступної поверхнево-активної речовини у вигляді продукту, що містить у якості головного основного компоненту поверхнево-активної речовини гідрогенізоване касторове масло, 1,2,3-пропантриоловий складний триєфір жирної кислоти (тригліцерид), що складається зі спиртового компоненту 1,2,3-пропантриолу та трьох фрагментів рицинолевої кислоти, які, у свою чергу, гідрують та тригліцерид дериватизується поліетиленгліколем. Дериватизація поліетиленгліколю складається, зокрема, з 5-60 моль PEG на моль тригліцериду, особливо 20-50, особливо 25-45 моль PEG на моль тригліцериду. Прикладами таких поліетиленгліколь-дериватизованих гідрогенізованих касторових масел є гідрогенізоване касторове масло PEG-20-, PEG-25-, PEG-30-, PEG-40-, PEG-45-, PEG-50- або PEG-60; комерційно доступні, наприклад, як Kolliphor® RH, що раніше називався варіантами Cremophor® RH, які включають гідрогенізоване касторове масло, таке як особливо гідрогенізоване касторове масло PEG-40: Kolliphor® RH40 або його еквіваленти. Поліетиленгліколь-дериватизовані гідрогенізовані касторові масла переважно містять зазначений головний основний компонент поверхнево-активної речовини у кількості, більше, ніж приблизно 45 мас. %, особливо більше, ніж приблизно 75 мас. %, особливо більше, ніж приблизно 90 мас. % на загальну масу допоміжної речовини. PEG-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло, доступне від комерційних постачальників, використовують для даного винаходу; переважно гідрогенізоване касторове масло PEG-40 (таке як Kolliphor® RH40, яке раніше називалося Cremophor® RH40 від BASF) використовують для даного винаходу.

Інший приклад поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом являє собою "поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло" (макрогліцерин рицинолеат або поліоксилкасторове масло), комерційно доступне, наприклад, як Kolliphor® EL, що раніше називався варіантами Cremophor® EL, що включає касторове масло, таке як особливо касторове масло PEG-35: Kolliphor® EL або його еквіваленти.

Інший приклад поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом являє собою поліетиленгліколь-дериватизовану 12-гідроксистеаринову кислоту. Комерційно доступна поліетиленгліколь-дериватизована 12-гідрокси-стеаринова кислота містить у якості основного поверхнево-активного компоненту суміш поліетиленгліколевих складних ефірів 12-гідроксистеаринової кислоти та поліетиленгліколевих складних ефірів 12-((12-гідроксистеароїл)окси)стеаринової кислоти. Крім того, такі комерційно доступні поліетиленгліколь-дериватизовані 12-гідроксистеаринові кислоти можуть містити різні кількості (наприклад, приблизно 30 мас. % у Kolliphor® HS15) вільного поліетиленгліколю. Крім того, можуть бути присутні невеликі кількості 12-гідроксистеаринової кислоти, етерифікованої по 12-гідроксигрупі поліетиленгліколем. Переважно комерційно доступним є Kolliphor® HS15 (що раніше називався Solutol® HS15), який отримують при реакції приблизно 15 моль етиленоксиду з 1 моль 12-гідроксистеаринової кислоти.

Іншим прикладом ліпідів з довгим ланцюгом є вітамін E TPGS (сукцинат d- α -токоферилполіетиленгліколю 1000).

Термін "поліетиленгліколь-дериватизовані гліцеринові складні моно-/дієфіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу" відноситься до гідрофільної поверхнево-активної речовини, особливо у вигляді комерційно доступного продукту, який містить у якості головного основного компоненту ліпід гліцеринового складного моно-/дієфіру жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (такої як гліцерилмоно-/ди-каприлат/капрат), де зазначений ліпід складного моно-/дієфіру жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу у свою чергу, дериватизується (звичайно шляхом хімічної реакції з етиленоксидом) на одній або декількох вільних гідрокси групах та/або групах карбонових кислот, в залежності від випадку, поліетиленгліколем. Поліетиленгліколь-дериватизовані гліцеринові складні моно-/дієфіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу, що підходять для даного винаходу, звичайно мають значення HLB приблизно 12 або більше, особливо між приблизно 12 та 15. Зазначені значення HLB можуть бути характерними для відповідного продукту та звичайно варіюються між різними комерційними продуктами, навіть якщо вони містять один і той же основний поверхнево-активний компонент. Дериватизація поліетиленгліколю переважно складається з 5-20 моль PEG на моль ліпиду, особливо 5-10 моль PEG на моль відповідного ліпиду із середньою довжиною ланцюгу. Як правило, комерційно доступні поліетиленгліколь-дериватизовані гліцеринові складні моно-/дієфіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу можуть містити різні

кількості вільного поліетиленгліколю. Поліетиленгліколь-дериватизовані гліцеринові складні моно-/діефіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу переважно містять зазначену первинну основну поверхнево-активну речовину у кількості, що перевищує приблизно 45 мас. %, особливо більше приблизно 75 мас. %, особливо більше приблизно 90 мас. % від загальної маси допоміжної речовини. Такі поліетиленгліколь-дериватизовані гліцеринові складні моно-/діефіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу комерційно доступні, наприклад, як продукти, які складаються в основному з гліцеринових складних моно- та діефірів PEG-8 каприлової (C8) та/або капринової (C10) кислоти та невеликої фракції моно-, ди- та тригліцеридів, наприклад, Labrasol® ALF від Gattefossé або його еквівалентів.

Термін "поліетиленгліколь-дериватизовані складні ефіри сорбітану та жирних кислот" відноситься до гідрофільної поверхнево-активної речовини, особливо у вигляді комерційно доступного продукту, який містить у якості головного основного компоненту поліетиленгліколь-дериватизований сорбітан, який, у свою чергу, є етерифікованим (звичайно моноетерифікованим) жирною кислотою з більшою, ніж середня, довжиною ланцюгу (наприклад, C₁₂) або з довгим ланцюгом. Дериватизація поліетиленгліколю переважно складається з 20 моль поліетиленгліколю на моль сорбітану, де полісорбат 20 (поліоксиетилен (20) сорбітанмонолаурат), полісорбат 40 (поліоксиетилен (20) сорбітанмонопальмітат), полісорбат 60 (поліоксиетилен (20) сорбітанмоностеарат), полісорбат 80 (поліоксиетилен (20) сорбітанмоноолеат) є традиційними комерційними продуктами, наприклад, такими як продукція Croda International, як, наприклад, товари Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60 та, відповідно, Tween® 80.

Поліетиленгліколь (PEG) відноситься до олігомеру або полімеру етиленоксиду та його звичайно отримують полімеризацією етиленоксиду. Числа, які звичайно включають у назви PEG, вказують на їх середню молекулярну масу (наприклад, PEG із середньою молекулярною масою приблизно 400 дальтон буде позначений як PEG 400). Як правило, PEG включають молекули з розподілом молекулярних мас (тобто вони полідисперсні). Рідкі або напівтверді поліетиленгліколи, як правило, являють собою PEG з більш низькою молекулярною масою, такі як PEG 400/макрогол 400, та можуть використовуватися у якості гідрофільних співрозчинників.

Допоміжні речовини, використовувані у межах даного винаходу, являють собою рідину при температурі приблизно від 40 до 50 °C. Зокрема, композиція варіанту здійснення 1) утворює рідку та чисту ізотропну суміш (звичайно розчин) при температурі приблизно 40-50 °C. У іншому варіанті здійснення винаходу, у випадку, коли фармацевтичною композицією заповнюють м'які желатинові капсули, композиція варіанту здійснення винаходу 1) утворює рідку та чисту ізотропну суміш (звичайно розчин) при температурі між кімнатною температурою та приблизно 40 °C (особливо між приблизно 30 °C та приблизно 38 °C, особливо при приблизно 35 °C).

Для уникнення яких-небудь непорозумінь, кількості у мас. % відносяться до загальної кількості відповідної (комерційно доступної) допоміжної речовини, (комерційно доступного) гідрофільного співрозчиннику тощо, яку додають до суміші допоміжних речовин/фармацевтичної композиції; та їх розраховують по відношенню до загальної маси суміші допоміжних речовин/загальної маси фармацевтичної композиції (в залежності від обставин). Таким чином, слід розуміти, що для розрахунку кількості у мас. % певної допоміжної речовини, будь-які залишкові поліетиленгліколи/розчинники/інші хімікати (такі як вітамін E), які можуть бути присутні у такій речовині (наприклад, у гідрофільній поверхнево-активній речовині) розглядаються як частина зазначеної допоміжної речовини та входять у мас. % такої допоміжної речовини. Так само, кількість у мас. % гідрофільних співрозчинників розрахована на основі масової кількості гідрофільного співрозчиннику, доданого до суміші інших допоміжних речовин/інгредієнтів композиції.

Для уникнення яких-небудь непорозумінь, слід розуміти, що фармацевтична композиція, визначена у будь-якому з варіантів здійснення винаходу 1) - 36), може додатково містити додаткові звичайно застосовувані допоміжні речовини, інгредієнти та/або добавки, які можна використовувати окремо або у комбінації (*quantum satis*, тобто де може бути потрібно зменшити максимальні кількості зазначених додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок та/або максимальні кількості відповідних допоміжних речовин, щоб скласти загальну кількість, виражену у мас. %, з 100).

Додаткові допоміжні речовини, які можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу, являють собою звичайно застосовувані інгредієнти або добавки, такі як, зокрема, полімери та/або антиоксиданти, та/або хелатуючі агенти та/або кислоти, які можна використовувати окремо або у комбінації. Дане посилання на докладну літературу по цим та іншим фармацевтично прийнятним допоміжним речовинам та методикам, згаданим у даному документі, див., наприклад, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of

Pharmaceutical Excipients, 5th edition, Pharmaceutical Press 2006; Remington, Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]. У контексті даного винаходу такі звичайно застосовувані інгредієнти або добавки вважаються допоміжними речовинами, тобто у випадку, якщо присутні такі звичайно застосовувані інгредієнти або добавки, їх відповідні мас. % звичайно слід розглядати по відношенню до загальної маси допоміжних речовин.

У контексті даного винаходу суміш допоміжних речовин, зокрема, містить один або декілька антиоксидантів.

Термін "антиоксидант" охоплює усі види фармацевтично прийнятних антиоксидантів, здатних інгібувати окислення інших молекул. Такі антиоксиданти, які підходять для використання у фармацевтичних композиціях, добре відомі у даній галузі. У комбінації можна використовувати більше одного з таких антиоксидантів.

У випадку, коли використовують більше одного антиоксиданту, переважно використовують суміш одного поглинача кисню та одного агенту, що перериває ланцюг. Один або декілька антиоксидантів можна використовувати у поєднанні з хелатуючим агентом. Поглиначі кисню, агенти, що переривають ланцюг, та/або хелатуючі агенти можна використовувати окремо або у будь-якій комбінації; та їх спільне використання може мати додатковий ефект.

Підгрупою антиоксидантів є поглиначі кисню. Такі поглиначі кисню, які підходять для використання у фармацевтичних композиціях, добре відомі у даній галузі техніки. Прикладами є, зокрема, аскорбінова кислота (E300) та/або її складні ефіри. Кращим прикладом є аскорбілпальмітат (AP). Поглинач кисню, при його наявності, міститься у композиції (по відношенню до загальної маси фармацевтичної композиції) у кількості нижче приблизно 2 мас. % (особливо приблизно 0,1-1 мас. %, особливо приблизно 0,5-1 мас. %, зокрема приблизно 0,1 мас. %, приблизно 0,5 мас. %, або приблизно 1 мас. %).

Іншою підгрупою антиоксидантів є (радикальні) агенти, які переривають ланцюг. Такі агенти, які переривають ланцюг, здатні переривати радикальні ланцюгові реакції та підходять для використання у фармацевтичних композиціях, добре відомі у даній галузі техніки. Кращими є ті, які утворюють ізотропну суміш (звичайно розчиняються у ній) з сумішшю допоміжних речовин у відповідності з даним винаходом. Прикладами є пропілгалат (PG, E310), третинний бутилгідрокінон (TBHQ), бутильований гідрокситолуол, такий як 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (BHT, E321); та бутильований гідроксианізол, такий як ізомерна суміш 2-трет-бутил-4-гідроксианізолу та 3-трет-бутил-4-гідроксианізолу (BHA, E320). Кращим є пропілгалат (PG, E310). Іншими кращими прикладами є сполуки сімейства вітамінів Е/токоферолів, такі як альфа-токоферол (E306). У деяких випадках допоміжна речовина, основана на вітаміні Е (наприклад, Vitamin E TPGS), може містити достатню кількість вільного вітаміну Е, при якому не потрібно додаткового антиоксиданту/поглинача кисню. Кращим прикладом таких перериваючих ланцюг агентів сімейства вітаміну Е є DL-альфа-токоферилацетат (ацетат вітаміну Е).

Кращими поглиначами кисню є ті, які утворюють ізотропну суміш (звичайно розчиняються у ній) із сумішшю допоміжних речовин у відповідності з даним винаходом. Такі перериваючі ланцюг агенти також можуть використовуватися у комбінації. Перериваючий ланцюг агент, за наявності, міститься у композиції (по відношенню до загальної маси фармацевтичної композиції) у кількості нижче приблизно 0,3 мас. % (особливо приблизно 0,01-0,2 мас. %, особливо приблизно 0,05-0,1 мас. %, зокрема приблизно 0,1 мас. % (наприклад, для PG, BHT, або BHA), або приблизно 0,05 мас. % (наприклад, для DL-альфа-токоферилацетату, BHT, або BHA)).

Хелатуючі агенти, які підходять для використання у фармацевтичних композиціях, добре відомі у даній галузі. Кращим прикладом є гістидин та етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA) або їх солі, такі як, наприклад, EDTA ди-натрію. Такі хелатуючі агенти також можуть використовуватися у комбінації. Хелатуючий агент за наявності міститься у композиції (по відношенню до загальної маси фармацевтичної композиції) у загальній кількості нижче приблизно 0,1 мас. %, особливо у загальній кількості нижче приблизно 0,01 мас. %. Переважно хелатуючий агент не присутній.

Іншими прикладами таких звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок є полімери. Полімери можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу, наприклад, як полімерні інгібітори кристалізації (PCI) для стабілізації перенасиченого стану та уповільнення процесу осадження лікарського засобу. PCI адсорбують на поверхні ядер та перешкоджають утворенню кристалічних ядер/гратки [див. наприклад: Simonelli, Mehta, Higuchi; "Inhibition of Sulfathiazole Crystal Growth by Polyvinyl Pyrrolidone.", J.Pharm.Sci., 59, 633-638 (1970). Umesh S. Kestur, Lynne S. Taylor; "Role of polymer chemistry in influencing crystal growth rates from amorphous felodipine"; CrystEngComm, 2010, 12, 2390-2397]. За наявності,

загальна кількість полімерів, таких як особливо PCI (по відношенню до загальної маси фармацевтичної композиції) є нижче приблизно 15 мас. %, особливо складає приблизно 4-7 мас. %. Приклади звичайно використовуваних полімерних інгібіторів кристалізації (PCI) являють собою похідні целюлози з різними молекулярними масами та різним заміщенням, такі як

гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), метилцелюлоза (MC), ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMC-AS), ацетатбутирати целюлози (CAB), гідроксипропілцелюлоза (HPC), полівінілацетат (PVA) або, особливо, похідні полівінілпіролідону (PVP) з різними молекулярними масами. Переважно у композиції у відповідності з винаходом не використовуються полімери.

Іншими прикладами таких звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок є кислоти. Кислоти можуть використовуватися (частково) для протонування основного азоту молекули активного інгредієнту і, таким чином, також можуть підвищувати хімічну стабільність активного інгредієнту у композиції. Прикладами таких кислот є лимонна кислота, пропіонова кислота та молочна кислота. За наявності, загальна маса кислот (по відношенню до загальної маси суміші допоміжних речовин) складає нижче приблизно 5 мас. %, особливо приблизно 0-2 мас. %. Переважно кислота відсутня.

Абсолютні кількості кожної фармацевтично прийнятної допоміжної речовини та кількості відносно інших фармацевтично прийнятних допоміжних речовин залежать від бажаних властивостей капсули та можуть бути вибрані методом звичайного експериментування.

Термін "гідрофільний співрозчинник" відноситься до одного або декількох гідрофільних співрозчинників, які можуть використовуватися у суміші допоміжних речовин, таких як вода, або переважно гідрофільних органічних розчинників, таких як особливо триетилцитрат (наприклад, Citrofol® Al), етанол, або моноетиловий ефір діетиленгліколю (наприклад, Transcutol® HP); або крім того, диметилацетамід (DMA), диметилсульфоксид (ДМСО), гліцерилтриацетат (триацетин), N-метил-піролідинон (NMP), диметилізосорбід (DMI), або 1,2-пропандіол (пропіленгліколь). Крім того, композиції у відповідності з винаходом можуть містити рідкі або напівтверді поліетиленгліколи у якості гідрофільних співрозчинників [як наприклад PEG 300 або PEG 400], які використовуються окремо або у комбінації з одним або декількома іншими гідрофільними співрозчинниками, як зазначено вище. Кращими гідрофільними співрозчинниками є триетилцитрат (наприклад, Citrofol® Al), етанол, моноетиловий ефір діетиленгліколю (наприклад, Transcutol® HP) або будь-яка їх суміш. Найкращим є триетилцитрат.

Загальна кількість гідрофільних співрозчинників, додана до композиції, складає від 0 до 25 мас. %. Особливо, коли додають гідрофільний співрозчинник, тоді додають приблизно від 10 до 25 мас. % (особливо приблизно 20 мас. %) гідрофільного співрозчиннику; де зазначений гідрофільний співрозчинник являє собою органічний розчинник, як визначено вище, особливо триетилцитрат.

За наявності, загальна кількість води та/або етанолу, додана до суміші допоміжних речовин, у даному конкретному випадку накопичених із залишковою водою та/або етанолом, які можуть міститися у частині поверхнево-активних речовин суміші допоміжних речовин, складає нижче приблизно 20 мас. %. Для уникнення яких-небудь непорозумінь, наприклад, у конкретному випадку, коли гідрофільні співрозчинники вода та/або етанол присутні у суміші допоміжних речовин у кількості приблизно 20 мас. %, поверхнево-активні речовини суміші допоміжних речовин можуть не містити додаткової залишкової води та/або етанолу.

Загальний масовий відсоток (мас. %) фармацевтичної композиції складає 100.

Якщо не використовується у відношенні температур, термін "приблизно", зазначений перед числовим значенням "X", відноситься у цьому застосуванні до інтервалу від X мінус 10 % від X до X плюс 10 % від X, та переважно до інтервалу від X мінус 5 % від X до X плюс 5 % від X (де слід розуміти, що значення нижче 0 % та відповідно вище 100 % не застосовні). У випадку, якщо термін "приблизно" зазначений перед діапазоном, відповідний інтервал повинен застосовуватися до обох значень діапазону. Зокрема, у випадку температур термін "приблизно", зазначений перед температурою "Y", у даній заявці відноситься до інтервалу, що простягається від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C; та переважно, у випадку, якщо температура складає щонайменше 30 °C, до інтервалу від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C; або, якщо температура нижче 30 °C, до інтервалу від Y мінус 2 °C до Y плюс 2 °C. У випадку, якщо така температура відноситься до температури плавлення, термін "приблизно" відноситься до інтервалу від Y мінус 3 °C до Y плюс 3 °C. Під кімнатною температурою мається на увазі температура приблизно 25 °C. Коли у даній заявці термін n еквіваленту(ів) використовують, де n - число, у межах даної заявки мається на увазі, що n відноситься до приблизного числа n, переважно n відноситься до точного числа n.

Коли слово "між" або "від та до" використовують для опису числового діапазону, слід розуміти, що кінцеві точки зазначеного діапазону явно включені у діапазон. Наприклад: якщо описаний діапазон температур від 40°C до 80°C (або від 40°C до 80°C), це означає, що кінцеві точки 40°C та 80°C включені у діапазон; або якщо змінна визначена як ціле число між 1 та 4 (або від 1 до 4), це означає, що змінна є цілим числом 1, 2, 3 або 4.

Термін "який складається в основному з" у контексті даного винаходу означає, що відповідна композиція складається з щонайменше 90, особливо щонайменше 95, особливо щонайменше 99, та особливо у кількості 100 мас. % (тобто у значенні "що складається з") відповідної композиції у кількості, яка явно зазначена у відповідному варіанті здійснення винаходу. Термін "яка містить" переважно слід розуміти у значенні "яка складається в основному з".

Термін "по суті", наприклад, коли він використовується у терміні, такому як "по суті чистий", розуміється у контексті даного винаходу як такий, що означає, зокрема, що відповідна композиція/сполука і т. д. складається з щонайменше 90, особливо щонайменше 95, та особливо щонайменше 99 мас. % відповідної чистої композиції/сполуки тощо.

При визначенні наявності піку, наприклад, у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції, загальний підхід полягає у тому, щоб робити це з точки зору співвідношення S/N (S = сигнал, N = шум). У відповідності з цим визначенням, коли йдеться, що пік повинен бути присутнім у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції, слід розуміти, що пік у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції визначається співвідношенням S/N (S = сигнал, N = шум), яке вище, ніж x (x - числове значення, яке становить більше 1), звичайно вище 2, особливо вище 3.

У контексті того, що кристалічна форма по суті показує картину порошкової рентгенівської дифракції, як показано на Фіг. 1, відповідно термін "по суті" означає, що щонайменше основні піки діаграми, зображеної на зазначених фігурах, тобто ті, які мають відносну інтенсивність більше 10 %, особливо більше 20 %, у порівнянні з найбільш інтенсивним піком на діаграмі, мають бути присутніми. Однак фахівець у галузі порошкової рентгенівської дифракції зрозуміє, що відносні інтенсивності у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції можуть зазнавати сильних змін інтенсивності через ефекти переважної орієнтації.

Вираз "мас. %" відноситься до відсоткового вмісту за масою порівняно із загальною масою аналізованої композиції. Якщо явно не зазначено інше (наприклад, посилання на загальну масу суміші допоміжних речовин, яка є композицією без активного інгредієнту), вважається, що загальна маса - це загальна маса фармацевтичної композиції, яка являє собою композицію, що включає активний інгредієнт. Вираз (мас./мас.), що відноситься до співвідношення, відноситься до масового співвідношення відповідних компонентів. Слід розуміти, що загальна кількість, виражена у "мас. %" певної композиції, дорівнює 100.

Вираз (мас./мас), що відноситься до співвідношення, відноситься до масового співвідношення відповідних компонентів.

У випадку, якщо певне значення задано як значення у %, за відсутності додаткових вказівок таке значення відноситься до мас. %, або, якщо у контексті чистоти, площа%, виміряна за допомогою ВЕРХ.

Також вираз об./об. відноситься до об'ємного співвідношення двох компонентів, що розглядаються. Вираз "об." означає об'єми (у "л", наприклад, розчиннику) у перерахунку на масу (у "кг", наприклад, реактиву). Наприклад, 7 об. означає 7 літрів (розчиннику) на кг (наприклад, реактиву).

Термін "розділення твердої та рідкої фази" відноситься до звичайних методів розділення твердої та рідкої фаз, добре відомим фахівцеві (див., наприклад, Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7-е видання, Perry, R.H.; Green, D.W. McGraw-Hill 1997). Зокрема, термін включає такі методи, як фільтрація, центрифугування та осадження під дією сили тяжіння; особливо фільтрацію.

Далі представлені додаткові варіанти здійснення винаходу:

5) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 4), де

- зазначена(і) ліпофільна(і) допоміжна(і) речовина(и) незалежно вибрана(і) з гідрофобних поверхнево-активних речовин, вибраних з 1,2-пропандіолових складних ефірів моножирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; та

зазначена(і) гідрофільна(і) поверхнево-активна(і) речовина(и) незалежно вибрана(і) з поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом та поліетиленгліколь-дериватизованих гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; або

- зазначена(i) ліпофільна(i) допоміжна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з маслоподібних допоміжних речовин, вибраних з тригліцеридних масел із середньою довжиною ланцюгу та 1,2-пропандіолових складних діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; та

5 зазначена(i) гідрофільна(i) поверхнево-активна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом.

6) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 4), де

10 - зазначена(i) ліпофільна(i) допоміжна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з гідрофобних поверхнево-активних речовин, вибраних з 1,2-пропандіолових складних ефірів моножирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; та

зазначена(i) гідрофільна(i) поверхнево-активна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом; або

- зазначена(i) ліпофільна(i) допоміжна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з маслоподібних допоміжних речовин, вибраних з тригліцеридних масел із середньою довжиною ланцюгу; та

15 зазначена(i) гідрофільна(i) поверхнево-активна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом;

- зазначена(i) ліпофільна(i) допоміжна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з гідрофобних поверхнево-активних речовин, вибраних з 1,2-пропандіолових складних ефірів моножирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; та

20 - зазначена(i) гідрофільна(i) поверхнево-активна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з поліетиленгліколь-дериватизованих гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; або

- зазначена(i) ліпофільна(i) допоміжна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з маслоподібних допоміжних речовин, вибраних з 1,2-пропандіолових складних діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюгу; та

25 зазначена(i) гідрофільна(i) поверхнево-активна(i) речовина(и) незалежно вибрана(i) з поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом.

7) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 4), де

30 - зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гідрофобну поверхнево-активну речовину, яка являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Carpyol™ 90); та

35 зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); або

40 - зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гідрофобну поверхнево-активну речовину, яка являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Carpyol™ 90); та

зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); або

45 - зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гідрофобну поверхнево-активну речовину, яка являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Carpyol™ 90); та

50 - зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизований гліцериновий складний моно-/діефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо PEG-8 гліцериновий складний моно- та діефір каприлової та/або капринової кислоти, зокрема Labrasol® ALF); або

- зазначена ліпофільна допоміжна речовина є маслоподібною речовиною, яка являє собою гліцериновий складний триефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо гліцерил трикаприлат/капрат, зокрема Miglyol®812); та

55 зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40);

60 - зазначена ліпофільна допоміжна речовина є маслоподібною речовиною, яка являє собою гліцериновий складний триефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо гліцерил трикаприлат/капрат, зокрема Miglyol®812); та

зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); або

- зазначена ліпофільна допоміжна речовина є маслоподібною речовиною, яка являє собою 1,2-пропандіоловий складний діефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат, зокрема Labrafac™ PG); та

- зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL).

8) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення винаходу 4), де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гідрофобну поверхнево-активну речовину, яка являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Carpyol™ 90); та зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40).

9) Третій аспект винаходу відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), які містять:

- у загальній кількості приблизно 0,05-5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. %, особливо приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. %, або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та

- у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % (особливо щонайменше приблизно 90 мас. %) [у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції] суміші допоміжних речовин, як визначено у будь-якому з варіантів здійснення винаходу 1) - 8);

де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.

Щоб уникнути невизначеності, мас. % активного інгредієнту, наведені для фармацевтичної композиції варіанту здійснення винаходу 9) (та *mutatis mutandis* для варіантів здійснення винаходу 10) - 36), представлених нижче), відповідають зокрема вмісту лікарського засобу 0,5 мг - 30 мг, переважно 0,5 мг - 20 мг СПОЛУКИ у формі вільної основи (наприклад, СПОЛУКА може використовуватись у безводній кристалічній або аморфній формі), у перерахунку на капсулу (наприклад, желатинову капсулу розміром 5-16, особливо розміром 8,5, 10 або 12) (зокрема 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг або 20 мг). У випадку, коли СПОЛУКУ використовують у формі солі або у формі сольовату або співкристалу, мас. % активного інгредієнту слід розуміти, як такі, що відносяться до активного інгредієнту у відповідній формі, яку безпосередньо використовують, тобто до солі, до гідратної кристалічної форми, у співкристалічній формі. Тому відповідні мас. %, необхідні для досягнення певного вмісту лікарського засобу (0,5 мг, 1 мг і т. д.), можуть варіюватися в залежності від форми, у якій використовується активний інгредієнт. Переважно використовують СПОЛУКУ у формі (безводної) вільної основи.

Крім того, слід розуміти, що фармацевтичні композиції, як визначено у даному документі, можуть, якщо явно не зазначено інше, включати звичайно застосовувані інгредієнти або добавки (*quantum satis*, тобто де кількості суміші допоміжних речовин можуть потребувати корегування до кількості зазначених звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, присутніх у фармацевтичній композиції для одержання загальної кількості, вираженої у мас. % 100, фармацевтичної композиції). Переважно загальна кількість таких додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок складає від 0 мас. % до загальної максимальної кількості приблизно 5 мас. % (особливо від 0 мас. % до у загальній кількості приблизно 2 мас. %), або, у випадку присутності полімерів, таких як PCl, від 0 мас. % до загальної максимальної кількості приблизно 20 мас. %.

Таким чином, у випадку, де така фармацевтична композиція варіанту здійснення винаходу 9) [та аналогічно 10) - 36), представлених нижче] містить у загальній кількості приблизно 0,05-5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. %, особливо приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. % або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ, переважно сума у мас. % загальної кількості зазначеної суміші допоміжних речовин, та, за наявності, загальної кількості зазначених додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок у мас. % складає 100 мас. % мінус відповідні мас. % СПОЛУКИ [зокрема приблизно 95-99,95 мас. % (особливо приблизно 94,5-99,925 мас. %, особливо приблизно 97-99,925 мас. %, зокрема приблизно 99,925 мас. %, 99,85 мас. %, 99,25 мас. %, 98,5 мас. % або 97 мас. %); де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100].

У ілюстративному прикладі, така фармацевтична композиція у відповідності з даним винаходом містить у загальній кількості приблизно 0,75 мас. % СПОЛУКИ, поглинач кисню у загальній кількості приблизно 1 мас. %, та перериваючий ланцюг агент у загальній кількості приблизно 0,05 мас. % (та не містить ніяких додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, таким чином, загальна кількість зазначених додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок складає приблизно 1,05 мас. %). У результаті, отримана загальна кількість зазначеної суміші допоміжних речовин у відповідності з варіантом здійснення винаходу 9) складає приблизно (100-0,75)-1,05) мас. % = 98,2 мас. %.

10) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 1), яка містить:

- у загальній кількості приблизно 0,05-5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. %, особливо приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. %, або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та

- у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % (особливо щонайменше приблизно 90 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) суміші допоміжних речовин; де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

- у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);

- у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); та

- у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників;

- у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);

- у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); та

- у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників;

- у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);

- у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизований гліцериновий складний моно-/дієфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо PEG-8 гліцериновий складний моно- та дієфір каприлової та/або капринової кислоти, зокрема Labrasol® ALF); та

- у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників;

- у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гліцериновий складний триєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо гліцерил трикаприлат/капрат, зокрема Miglyol®812);

- у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); та

- у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників;

- у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гліцериновий складний триєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо гліцерил трикаприлат/капрат, зокрема Miglyol®812);

- у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); та
- 5 - у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; або
 - у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний діефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь
 - 10 дикаприлат/дикапрат, зокрема Labrafac™ PG);
 - у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); та
 - 15 - у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та
 - де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.
 - 20 11) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 1), яка містить:
 - у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. % або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та
 - 25 - у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % (особливо щонайменше приблизно 90 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) суміші допоміжних речовин; де зазначена суміш допоміжних речовин містить:
 - у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір
 - 30 жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);
 - у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове
 - 35 масло, зокрема Kolliphor® RH40); та
 - не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; особливо вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю;
 - у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір
 - 40 жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);
 - у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL);
 - 45 та
 - не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; особливо вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю;
 - 50 - у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);
 - у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини,
 - 55 де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизований гліцериновий складний моно-/діефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо PEG-8 гліцериновий складний моно- та діефір каприлової та/або капринової кислоти, зокрема Labrasol® ALF); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; особливо вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю;

5 - у загальній кількості приблизно 30-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гліцериновий складний триєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо гліцерил трикаприлат/капрат, зокрема Miglyol®812);

10 - у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; особливо вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю; або

15 - у загальній кількості приблизно 35-45 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний дієфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат, зокрема Labrafac™ PG);

20 - у загальній кількості приблизно 40-60 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); та

25 - не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; особливо вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю;

де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та

де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.

30 12) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 1), яка містить:

- у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. % або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та

35 - у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % (особливо щонайменше приблизно 90 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) суміші допоміжних речовин; де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

40 - у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);

45 - у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (особливо 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу);

50 - у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);

55 - у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизований гліцериновий складний моно-/дієфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо PEG-8 гліцериновий складний моно- та дієфір каприлової та/або капринової кислоти, зокрема Labrasol® ALF); та

60 - не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з

триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (особливо 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу);

- у загальній кількості приблизно 30-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гліцериновий складний триєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо гліцерил трикаприлат/капрат, зокрема Miglyol®812);

- у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (зокрема не містить гідрофільного співрозчиннику, або містить 10-20 мас. % моноетилового ефіру діетиленгліколю); або

- у загальній кількості приблизно 35-45 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний дієфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат, зокрема Labrafac™ PG);

- у загальній кількості приблизно 40-60 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване касторове масло (особливо PEG-35 касторове масло, зокрема Kolliphor® EL); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (зокрема не містить гідрофільного співрозчиннику, або 10-20 мас. % етанолу або моноетилового ефіру діетиленгліколю);

де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та

де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.

13) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 1), яка містить:

- у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. % або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та

- у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % (особливо щонайменше приблизно 90 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) суміші допоміжних речовин; де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

- у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Carpyol™ 90);

- у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (особливо 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу); або

- у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Carpyol® 90);

- у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизований гліцериновий складний моно-/дієфір жирної кислоти із середньою довжиною

ланцюгу (особливо PEG-8 гліцериновий складний моно- та діефір каприлової та/або капринової кислоти, зокрема Labrasol® ALF); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (зокрема 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу);

де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та

де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.

14) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 1), яка містить:

- у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. %, або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та

- у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % (особливо щонайменше приблизно 90 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) суміші допоміжних речовин; де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

- у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Carpyol™ 90);

- у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (зокрема 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу);

де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та

де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.

15) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 11), де зазначена суміш допоміжних речовин не містить гідрофільного співрозчиннику, або зазначена суміш допоміжних речовин містить один або два гідрофільні співрозчинники, де зазначений(і) гідрофільний(і) співрозчинник(и) незалежно вибраний(і) з триетилцитрату, етанолу, моноетилового ефіру діетиленгліколю, диметилацетаміду (DMA), диметилсульфоксиду (ДМСО), гліцерилтриацетату (триацетин), N-метил-піролідінону (NMP), диметилізосорбіду (DMI), 1,2-пропандіолу (пропіленгліколь) та рідкого або напівтвердого поліетиленгліколю.

16) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 11), де зазначена суміш допоміжних речовин не містить гідрофільного співрозчиннику, або зазначена суміш допоміжних речовин містить один або два гідрофільні співрозчинники (особливо один гідрофільний співрозчинник), де зазначений(і) гідрофільний(і) співрозчинник(и), незалежно вибраний(і) з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю.

17) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14), де зазначена суміш допоміжних речовин не містить гідрофільного співрозчиннику.

18) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14), де зазначена суміш допоміжних речовин містить один гідрофільний співрозчинник, який являє собою триетилцитрат, етанол або моноетиловий ефір діетиленгліколю; особливо триетилцитрат.

19) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 1), яка складається в основному з:

- у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. % або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та

- у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % (особливо щонайменше приблизно 90 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) суміші допоміжних речовин; де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

5 - у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);

10 - у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); та

15 - не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (зокрема 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу); або

- у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);

20 - у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизований гліцериновий складний моно-/дієфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо PEG-8 гліцериновий складний моно- та дієфір каприлової та/або капринової кислоти, зокрема Labrasol® ALF); та

25 - не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (зокрема 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу);

30 де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та

35 - необов'язково одного або декількох додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, вибраних з одного або декількох антиоксидантів, одного або декількох полімерних інгібіторів кристалізації, однієї або декількох кислот, та/або одного або декількох хелатуючих агентів (особливо одного або декількох антиоксидантів, одного полімерного інгібітору кристалізації, та/або одного хелатуючого агента, зокрема одного або двох антиоксидантів, які являють собою один поглинач кисню та/або один перериваючий ланцюг агент);

де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100;

40 [де переважно сума загальної кількості зазначеної суміші допоміжних речовин, вираженої у мас. %, та, за наявності, загальної кількості зазначених звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, вираженої у мас. %, дорівнює 100 мас. % мінус відповідна мас. % СПОЛУКИ; таким чином, сума загальної кількості зазначеної суміші допоміжних речовин та загальної кількості зазначеного одного або двох антиоксидантів зокрема складає приблизно 95,5-99,925 мас. %; особливо приблизно 97-99,925 мас. %, зокрема приблизно 99,925 мас. %, 99,85 мас. %, 99,25 мас. %, 98,5 мас. % або 97 мас. %].

45 20) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 1), яка складається в основному з:

50 - у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. % або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та

- у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % (особливо щонайменше приблизно 90 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) суміші допоміжних речовин; де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

55 - у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноєфір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Capryol™ 90);

- у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-

дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (зокрема 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу);

де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та

- необов'язково одного або декількох додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, вибраних з одного або декількох антиоксидантів, одного або декількох полімерних інгібіторів кристалізації, однієї або декількох кислот, та/або одного або декількох хелатуючих агентів (особливо одного або декількох антиоксидантів, одного полімерного інгібітору кристалізації, та/або одного хелатуючого агента, зокрема одного або двох антиоксидантів, які являють собою один поглинач кисню та/або один перериваючий ланцюг агент);

- де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100;

[де переважно сума загальної кількості зазначеної суміші допоміжних речовин, вираженої у мас. %, та, за наявності, загальної кількості зазначених звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, вираженої у мас. %, дорівнює 100 мас. % мінус відповідна мас. % СПОЛУКИ; таким чином, сума загальної кількості зазначеної суміші допоміжних речовин та загальної кількості зазначеного одного або двох антиоксидантів зокрема складає приблизно 95,5-99,925 мас. %; особливо приблизно 97-99,925 мас. %, зокрема приблизно 99,925 мас. %, 99,85 мас. %, 99,25 мас. %, 98,5 мас. % або 97 мас. %].

21) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення 1), яка складається в основному з:

- у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % (особливо у загальній кількості приблизно 0,075-3 мас. %, зокрема приблизно 0,075 мас. %, 0,15 мас. %, 0,75 мас. %, 1,5 мас. % або 3 мас. %) (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) СПОЛУКИ; де СПОЛУКА - переважно у формі вільної основи; або у формі фармацевтично прийнятної солі; та

- у загальній кількості щонайменше приблизно 90 мас. % (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) суміші допоміжних речовин; де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

- у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний монофір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюгу (особливо пропіленгліколь монокаприлат, зокрема Carguol™ 90);

- у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизоване гідрогенізоване касторове масло (особливо PEG-40 гідрогенізоване касторове масло, зокрема Kolliphor® RH40); та

- не містить гідрофільного співрозчиннику; або містить переважно у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю (зокрема 10-20 мас. % триетилцитрату або етанолу);

де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та

- необов'язково один або два звичайно застосовуваних інгредієнту або добавок, вибраних з одного або двох антиоксидантів, вибраних з

- одного поглинача кисню у кількості нижче приблизно 2 мас. % (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) (особливо приблизно 0,1-1 мас. %, особливо приблизно 0,5-1 мас. %, зокрема приблизно 1 мас. %), та/або

- одного перериваючого ланцюг агента у кількості нижче приблизно 0,3 мас. % (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції) (особливо приблизно 0,05-0,2 мас. %, особливо приблизно 0,05-0,1 мас. %, зокрема приблизно 0,05 мас. % або 0,1 мас. %);

- [де переважно сума загальної кількості зазначеної суміші допоміжних речовин, вираженої у мас. %, та, за наявності, загальної кількості зазначених звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, вираженої у мас. %, дорівнює 100 мас. % мінус відповідна мас. % СПОЛУКИ; таким чином, сума загальної кількості зазначеної суміші допоміжних речовин та загальної кількості зазначеного одного або двох антиоксидантів зокрема складає приблизно 95,5-99,925 мас. %; особливо приблизно 97-99,925 мас. %, зокрема приблизно 99,925 мас. %, 99,85 мас. %, 99,25 мас. %, 98,5 мас. % або 97 мас. %];

де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.

22) У іншому варіанті здійснення, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 21), де зазначена фармацевтична композиція складається з

- 5 - СПОЛУКИ,
- зазначеної суміші допоміжних речовин (у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1) - 21)), та

- необов'язково одного або декількох звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок (у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21) або у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 23) - 28), приведених нижче);

де

- загальна кількість СПОЛУКИ складає приблизно 0,07-0,08 мас. %; або
- загальна кількість СПОЛУКИ складає приблизно 0,14-0,16 мас. %; або
- загальна кількість СПОЛУКИ складає приблизно 0,7-0,8 мас. %; або
- 15 - загальна кількість СПОЛУКИ складає приблизно 1,4-1,6 мас. %; або
- загальна кількість СПОЛУКИ складає приблизно 2,8-3,2 мас. %;

[де мається на увазі, що, як наслідок, сума у мас. %:

i. загальної кількості зазначеної суміші допоміжних речовин, виражена у мас. %, та

- 20 ii. за наявності, загальної кількості зазначеного одного або декількох звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок

складає 100 мас. % мінус відповідна мас. % СПОЛУКИ, як визначено у цьому варіанті здійснення винаходу 22); таким чином, зазначена сума складає, відповідно, приблизно 99,92-99,93 мас. %; або приблизно 99,84-99,86 мас. %; або приблизно 99,2-99,3 мас. %; або приблизно 98,4-98,6 мас. %; або приблизно 96,8-97,2 мас. %];

- 25 де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.

Кількості, приведені у варіанті здійснення винаходу 22), призначені для досягнення вмісту лікарського засобу 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг або, відповідно, 20 мг СПОЛУКИ у формі вільної основи, де зокрема СПОЛУКУ у кристалічній формі вільної основи у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 37) - 42), приведених нижче, використовують для одержання такої композиції.

- 30 Нижче приведені додаткові варіанти здійснення винаходу, які відносяться до композицій варіантів винаходу 1) - 22). Для уникнення якої-небудь невизначеності слід розуміти, що фармацевтичні композиції, як визначено у варіантах здійснення винаходу 1) - 22), можуть додатково містити звичайно застосовувані інгредієнти або добавки, де зазначені звичайно застосовувані інгредієнти або добавки вибрані з одного або декількох полімерів, включаючи полімерні інгібітори кристалізації, одного або декількох антиоксидантів, однієї або декількох кислот, та/або одного або декількох хелатуючих агентів, за виключенням випадків, коли явно зазначено інше (quantum satis, тобто де максимальні кількості суміші допоміжних речовин можуть потребувати коригування до кількості зазначених полімерів, кислот та/або антиоксидантів для одержання загальної кількості 100 мас. % фармацевтичної композиції, за аналогією з прикладом, приведеним у варіанті здійснення винаходу 9)).

- 45 23) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 22), де зазначена фармацевтична композиція додатково містить додаткові звичайно застосовувані інгредієнти або добавки, де зазначені звичайно застосовувані інгредієнти або добавки особливо вибрані з одного або декількох полімерів, які являють собою полімерні інгібітори кристалізації, одного або декількох антиоксидантів, однієї або декількох кислот, та/або одного або декількох хелатуючих агентів.

- 50 У підваріанті здійснення винаходу зазначена фармацевтична композиція складається в основному зі СПОЛУКИ, суміші допоміжних речовин, як чітко визначено (тобто вона не містить яких-небудь звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок). У іншому підваріанті здійснення винаходу зазначена фармацевтична композиція переважно складається в основному зі СПОЛУКИ, суміш допоміжних речовин, як чітко визначено, та, додатково, звичайно застосовувані інгредієнти або добавки, вибрані з одного або декількох полімерів, які являють собою полімерні інгібітори кристалізації, одного або декількох антиоксидантів, однієї або декількох кислот, та/або одного або декількох хелатуючих агентів (особливо одного або двох антиоксидантів та необов'язково хелатуючого агенту) (тобто які не являють собою зазначені звичайно застосовувані інгредієнти або добавки, у особливості один або два антиоксиданти та необов'язково хелатуючий агент, зазначена фармацевтична композиція не містить яких-небудь додаткових звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок).

24) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 22), де зазначена фармацевтична композиція

- не містить хелатуючого агенту; кислоти; полімеру; та полімерного інгібітору кристалізації (PCI); та

- не містить антиоксидантів, або містить один або два антиоксиданти.

25) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 24), де зазначена фармацевтична композиція містить максимальну кількість одного або двох антиоксидантів (особливо одного поглинача кисню та/або одного перериваючого ланцюг агенту).

У підваріанті здійснення винаходу зазначена фармацевтична композиція складається зі СПОЛУКИ, суміші допоміжних речовин, як чітко зазначено, та, додатково, одного або двох антиоксидантів (одного поглинача кисню та/або одного перериваючого ланцюг агенту); тобто які не являють собою зазначені антиоксиданти, вона не містить яких-небудь інших звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок.

26) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 25), де зазначена фармацевтична композиція містить

- один поглинач кисню; або

- суміш одного поглинача кисню та одного перериваючого ланцюг агенту.

27) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 26), де, за наявності, зазначений поглинач кисню (який переважно являє собою аскорбілпальмітат) присутній по відношенню до загальної маси фармацевтичної композиції у кількості нижче приблизно 2 мас. % (особливо приблизно 0,1-1 мас. %, особливо приблизно 0,5-1 мас. %, зокрема приблизно 1 мас. %).

28) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 27), де, за наявності, перериваючий ланцюг агент (який переважно являє собою DL-альфа-токоферилацетат, пропілгалат, ВНТ, або ВНА, особливо пропілгалат або DL-альфа-токоферилацетат) присутній по відношенню до загальної маси фармацевтичної композиції у кількості нижче приблизно 0,3 мас. % (особливо приблизно 0,05-0,2 мас. %, особливо приблизно 0,05-0,1 мас. %, зокрема приблизно 0,05 мас. % або 0,1 мас. %).

29) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 28), якою заповнюють капсули (особливо м'які желатинові капсули, зокрема м'які желатинові капсули розміром 5-16, зокрема розміром 8,5, 10 або 12).

30) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантом здійснення винаходу 29), де зазначені капсули заповнюються у атмосфері інертного газу (такій як, у особливості, атмосфера азоту або атмосфера аргону).

31) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з варіантами здійснення винаходу 29) або 30), де фармацевтичною композицією заповнюють капсули, особливо м'які желатинові капсули, при температурі між кімнатною температурою та приблизно 50 °C (особливо між приблизно 30-40 °C, особливо при приблизно 35 °C).

32) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 28), де фармацевтична композиція являє собою рідину при температурі між кімнатною температурою та приблизно 60 °C (особливо між приблизно 30-50 °C, особливо при приблизно 35 °C).

33) У іншому варіанті здійснення винаходу, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 32), де, у випадку, коли фармацевтичною композицією заповнюють м'які желатинові капсули, зазначеною фармацевтичною композицією заповнюють зазначені м'які желатинові капсули при температурі між кімнатною температурою та приблизно 40 °C (особливо між приблизно 30 °C та 38 °C, особливо при приблизно 35 °C); та фармацевтична композиція являє собою рідину при температурі між кімнатною температурою та приблизно 40 °C (особливо між приблизно 30 °C та 38 °C, особливо при приблизно 35 °C).

34) У четвертому аспекті, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 33), де зазначена СПОЛУКА використовується у

кристалічній формі, особливо у по суті чистій кристалічній формі, для одержання зазначеної композиції.

Слід розуміти, що кристалічна форма, використовувана у відповідності з варіантом здійснення винаходу 34), містить СПОЛУКУ у кристалічній формі, яка може бути кристалічною формою СПОЛУКИ у формі вільної основи; кристалічною формою СПОЛУКИ у формі вільної основи, де зазначена кристалічна форма являє собою співкристал, або кристалічною формою СПОЛУКИ у формі фармацевтично прийнятної солі, або сольвату будь-якої з цих форм. Крім того, зазначені кристалічні форми можуть містити некоординований та/або координований розчинник. Координований розчинник використовується у даному документі як термін для позначення кристалічного сольвату. Так само, некоординований розчинник використовується у даному документі як термін для позначення фізіосорбованого або фізично захопленого розчиннику (визначення у відповідності з Polymorphism in Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J. Griesser: Importance of Solvats). Така кристалічна форма може являти собою у особливості ангідрат, тобто вона не містить значної кількості скоординованої води; або гідрат (такий як напівгідрат, моногідрат або дигідрат), тобто вона містить, наприклад, приблизно 0,5-2 еквівалентів координованої води (у особливості, наприклад, 0,5, 1 або 2 екв. води), та може містити додатковий некоординований розчинник, такий як ізопропанол, етанол та/або вода, особливо вода.

35) У іншому варіанті здійснення, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 34), де СПОЛУКУ у формі вільної основи використовують для одержання зазначеної композиції.

36) У іншому варіанті здійснення, винахід відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 34), де зазначену СПОЛУКУ у формі вільної основи використовують у кристалічній формі, особливо у по суті чистій кристалічній формі, для одержання зазначеної композиції.

У переважному підваріанті здійснення винаходу, така кристалічна форма СПОЛУКИ у формі вільної основи у відповідності з варіантом здійснення винаходу 36) являє собою ангідрат.

У іншому підваріанті здійснення винаходу, така кристалічна форма СПОЛУКИ у формі вільної основи у відповідності з варіантом здійснення винаходу 36) являє собою гідрат, який містить приблизно 0,5-2 екв. (особливо приблизно 1 екв.) координованої води.

37) У четвертому аспекті, винахід відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ, яка відрізняється присутністю піків у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах рефракції 2θ : $6,2^\circ$, $9,5^\circ$ та $14,4^\circ$.

38) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення винаходу 37), яка відрізняється присутністю піків у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах рефракції 2θ : $6,2^\circ$, $9,5^\circ$, $14,4^\circ$, $15,7^\circ$ та $18,6^\circ$.

39) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з варіантом здійснення винаходу 37), яка відрізняється присутністю піків у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах рефракції 2θ : $6,2^\circ$, $9,5^\circ$, $13,9^\circ$, $14,4^\circ$, $15,3^\circ$, $15,7^\circ$, $18,6^\circ$, $20,0^\circ$, $21,5^\circ$ та $23,6^\circ$.

Для уникнення яких-небудь непорозумінь, кожен раз, коли один з вищезазначених варіантів здійснення відноситься до "піків у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах рефракції 2θ ", зазначену діаграму порошкової рентгенівської дифракції отримують шляхом використання комбінованого випромінювання $\text{Cu K}\alpha_1$ та $\text{K}\alpha_2$, без видалення $\text{K}\alpha_2$; та слід розуміти, що точність значень 2θ , приведених у даному документі, знаходиться у діапазоні $\pm 0,1$ - $0,2^\circ$. У особливості, при заданні кута рефракції 2θ для піку у варіантах здійснення винаходу та формулі винаходу, приведені значення 2θ слід розуміти як інтервал від зазначеного значення мінус $0,2^\circ$ до зазначеного значення плюс $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); та переважно від зазначеного значення мінус $0,1^\circ$ до зазначеного значення плюс $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

40) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 37) - 39), яка по суті показує картину порошкової рентгенівської дифракції, як показано на Фіг. 1.

41) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 37) - 40), яка має температуру плавлення приблизно 163°C , як визначено за допомогою диференційної скануючої калориметрії, наприклад, використовуючи метод, як описано у даному документі (де слід розуміти, що термін "температура плавлення" відноситься до пікової температури, що спостерігається у DSC).

42) Інший варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 37) - 41), де зазначену форму отримують шляхом:

- a) змішування СПОЛУКИ як аморфної речовини з приблизно 7 об. етанолу;
- b) нагрівання до ІТ (внутрішня температура) приблизно 78 °С (з утворенням чистого розчину);
- c) охолодження до ІТ приблизно 0 °С та перемішування впродовж щонайменше 1 год. (особливо щонайменше приблизно 10 год.) при 0 °С;
- d) фільтрування та промивання залишку на фільтрі за допомогою 2 об. холодного етанолу;
- e) сушки продукту (особливо при приблизно 40 °С) при зниженому тиску (особливо при приблизно 10 мбар).

43) Додатковий аспект винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 37) - 42), для застосування для виготовлення фармацевтичної композиції, де зазначена фармацевтична композиція містить у якості активного інгредієнту СПОЛУКУ та щонайменше одну фармацевтично прийнятну речовину-носії. Зокрема, цей варіант здійснення винаходу 43) відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 37) - 42), для застосування для виготовлення фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 36).

Для уникнення яких-небудь непорозумінь, аспекти варіанту здійснення винаходу 43) відносяться до кристалічної форми у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 37) - 42), яка є підходящою для виготовлення фармацевтичної композиції/яку використовують як кінцеву стадію виділення СПОЛУКИ (наприклад, для відповідності вимогам чистоти фармацевтичної продукції), тоді як кінцева фармацевтична композиція у відповідності з варіантом здійснення винаходу 43) не містить зазначену кристалічну форму (оскільки початкову кристалічну форму СПОЛУКИ розчиняють у фармацевтично прийнятній(их) речовині(ях)-носії(ях); таким чином, у кінцевій фармацевтичній композиції, СПОЛУКА присутня у розчиненій формі). Будь-яке посилання на кристалічну форму СПОЛУКИ для застосування у виготовленні певної фармацевтичної композиції слід розуміти також як таку, що відноситься до застосування зазначеної кристалічної форми для одержання зазначеної фармацевтичної композиції, та способу одержання зазначеної фармацевтичної композиції, який включає застосування зазначеної кристалічної форми СПОЛУКИ.

44) Додатковий варіант здійснення винаходу, таким чином, відноситься до фармацевтичної композиції, що містить у якості активного інгредієнту СПОЛУКУ [особливо до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 36)], де зазначену фармацевтичну композицію отримують, використовуючи кристалічну форму СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 37) - 42), та щонайменше одну фармацевтично прийнятну речовину-носії.

Загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції, як визначено у будь-якому з варіантів здійснення винаходу 1) - 36) та 44), складає 100.

Термін "фармацевтична композиція" є взаємозамінним з термінами "склад", або "композиція".

Фармацевтична композиція у відповідності з даним винаходом вважається фізично "стабільною", якщо впродовж певного періоду часу щонайменше 70 %, переважно щонайменше 80 % та найбільш переважно щонайменше 95 % початкового вмісту СПОЛУКИ зберігається впродовж зазначеного періоду часу у розчиненому стані. Крім того, зовнішній вигляд можна розглядати як критерій для визначення фізичної стабільності композиції. Фізична стабільність фармацевтичних композицій може бути протестована звичайним способом, наприклад, шляхом вимірювання зовнішнього вигляду композиції та/або вмісту у ній води; наприклад, після зберігання при певній температурі та відносній вологості впродовж певних періодів часу.

Хімічна стабільність фармацевтичних композицій може бути перевірена звичайним способом, наприклад, шляхом вимірювання СПОЛУКИ та продуктів її розкладу. Вміст СПОЛУКИ та продуктів її розкладу можна оцінити за допомогою традиційної ВЕРХ.

Фармацевтична композиція вважається хімічно "стабільною", якщо впродовж певного періоду часу щонайменше 80 %, особливо щонайменше 95 %, особливо щонайменше 98 %, та переважно щонайменше 99 % початкового вмісту СПОЛУКИ зберігається впродовж зазначеного періоду часу без розкладання.

Переважно, фармацевтичні композиції даного винаходу будуть хімічно та фізично "стабільні" впродовж щонайменше 6, переважно впродовж щонайменше 12 місяців при

підтриманні температури 5 °C-50 °C та відносній вологості приблизно 75 % або нижче. Більш переважно, вони будуть стабільні впродовж щонайменше 6 або переважно впродовж 12 місяців при підтриманні температури 15 °C-45 °C та відносній вологості приблизно 75 % або нижче. Найбільш переважно, вони будуть стабільні впродовж щонайменше 6 або переважно впродовж 12 місяців при підтриманні температури 25 °C-40 °C та відносній вологості приблизно 75 % або нижче, особливо при 40 °C та відносній вологості 75 %.

У більш переважному варіанті здійснення винаходу, фармацевтичні композиції є хімічно та фізично стабільними впродовж певного періоду часу, такого як 1 рік, та переважно 2 роки.

Хімічна та фізична стабільність фармацевтичних композицій може бути перевірена звичайним способом, наприклад, шляхом вимірювання СПОЛУКИ та продуктів її розпаду; розчинення; часу розпаду; зовнішнього вигляду та/або мікроскопії, наприклад, після зберігання при 25°C та відносній вологості (RH) 60 %, та/або зберігання при 40°C та відносній вологості (RH) 75 % протягом певних періодів часу; та шляхом вимірювання здатності складу підтримувати солюбілізацію лікарського засобу та запобігати осадженню при дисперсії та перетравленні. Вміст СПОЛУКИ та продуктів її розпаду можна оцінити за допомогою традиційної ВЕРХ.

Фармацевтичні композиції у відповідності з даним винаходом можуть бути отримані з використанням традиційних способів. Способи інкапсуляції у м'який гель або тверду оболонку добре відомі у даній галузі техніки. Методи, які можна використовувати, є звичайно застосовними та добре відомими у даній галузі або основані на таких добре відомих методиках, наприклад, описаних у USP 23, General Information, Pharmaceutical Dosage Forms 1151: 1942-1943 (1995); E.T. Cole, "Liquid Filled Hard Gelatine Capsules", Pharm. Technol. Int., Sept./Oct. 1989; H. Seager, Soft Gelatine Capsules: a Solution to Many Tableting Problems, Pharm. Tech. 9 (1985).

Капсули можуть відрізнятися за розміром та можуть мати, залежно від вмісту цільового лікарського засобу та одержуваної кількості необхідної композиції, будь-який розмір від розміру 2 до 16. Переважними є капсули розміром 7,5, 8,5, 10 та 12, наприклад, у формі овальних капсул. Капсули згідно винаходу можуть бути пофарбовані та/або позначені, щоб надати індивідуального вигляду та зробити їх миттєво впізнаваними.

Фармацевтичні композиції у відповідності з винаходом можна використовувати у якості лікарського засобу.

45) Шостий аспект винаходу, таким чином, відноситься до фармацевтичних композицій у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 36) або 44), для запобігання/профілактики або лікування захворювань та розладів, пов'язаних з патогенетичними подіями, які опосередковані підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR.

Такими захворюваннями та розладами, які пов'язані з патогенетичними подіями, які опосередковані підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR, зокрема є:

- васкулітні захворювання або розлади,
- запальні захворювання або розлади, які включають внутрішньосудинне вивільнення мікровезикул,
- імунотоксичні (IC) захворювання або розлади,
- нейродегенеративні захворювання або розлади,
- обумовлені активацією комплементу запальні захворювання або розлади,
- бульозні захворювання або розлади,
- захворювання або розлади, пов'язані з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням,
- запальні захворювання або розлади кишечника,
- аутоімунні захворювання або розлади, або, на додаток до перерахованого вище,
- злоякісне новоутворення.

Окрім перерахованих вище захворювань та розладів, іншими захворюваннями та розладами, які пов'язані з патогенетичними подіями, які опосередковані підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR, є:

- інші запальні захворювання або розлади, пов'язані з підвищеним рівнем C5a та/або з активацією C5aR, такі як нейтропенія, сепсис, септичний шок, інсульт, запалення, пов'язане з важкими опіками, остеоартрит, гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС) (у дорослих), хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), астма (особливо бронхіальна астма), синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), відторгнення тканинного трансплантату, надгостре відторгнення пересаджених органів, синдром поліорганної недостатності (СПОН), діабетична ретинопатія, оптиконевромієліт та гломерулонефрит, включаючи нефрит Хеймана/мембранозний гломерулонефрит, хворобу Бергера (IgA нефропатію) та інші форми гломерулонефриту, такі як С3-гломерулопатія, включаючи хворобу щільних депозитів;

а також

- гематологічні захворювання, які пов'язані з активацією коагулюючої та фібринолітичної систем, дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ), перніціозна анемія, теплова та холодова аутоімунна гемолітична анемія (АІГА), антифосфоліпідний синдром та пов'язані з ним ускладнення, артеріальний або венозний тромбоз, ускладнення вагітності, такі як повторний викидень та загибель плоду, прееклампсія, плацентарна недостатність, затримка росту плода, ремоделювання шийки матки та передчасні пологи, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), атипичний гемолітико-уремічний синдром (аГУС), пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ), алергічні трансфузійні реакції, гостре антитіло-опосередковане відторгнення алотрансплантату нирки, хвороба холодкових аглютинінів та глаукома.

Дані сполуки можуть, крім того, бути корисними для

- запобігання або лікування згубних наслідків контактної чутливості та запалення, викликаних контактом із штучними поверхнями;

- запобігання або лікування підвищеної активації лейкоцитів та тромбоцитів (та їх проникнення у тканини);

- запобігання або лікування патологічних наслідків (таких як, зокрема, запобігання або лікування розвитку ушкодження тканини, особливо пошкодження легеневої тканини), пов'язаних з інтоксикацією або ушкодженням, таким як травма, кровотеча, шок або хірургічне втручання, включаючи трансплантацію, включаючи поліорганну недостатність (ПОН), септичний шок, шок через інтоксикацію (наприклад, шок через зміїну отруту) або гостре запальне ушкодження легень;

- запобігання або лікування патологічних наслідків, пов'язаних з інсулінозалежним цукровим діабетом;

- запобігання/зниження ризику інфаркту міокарда або тромбозу; запобігання або лікування набряків або підвищеної проникності капілярів;

- запобігання/зменшення коронарної ендотеліальної дисфункції, викликаной екстракорпоральним кровообігом та/або кардіоплегією.

Васкулітні захворювання або розлади включають, зокрема, васкуліт, АНЦА-асоційований васкуліт та гломерулонефрит (ГН, особливо швидко прогресуючий ГН), пов'язаний з АНЦА-асоційованим васкулітом, лейкокластичний васкуліт, гранулематоз з поліангіїтом (ГПА, що також називається гранулематозом Вегенера), мікроскопічний поліангіїт, синдром Черджа-Стросса, пурпура Шенлейна-Геноха, вузликовий поліартеріїт, криоглобулінемія, гігантоклітинний артеріїт (ГКА), хвороба Бехчета та синдром Такаюсу (ТАК).

Запальні захворювання або розлади, пов'язані з вивільненням внутрішньосудинних мікроезикал, включають, зокрема, тромботичну мікроангіопатію та серповидно-клітинну анемію.

Захворювання або розлади імунного комплексу (ІК) включають, зокрема, криоглобулінемію, синдром Шегрена (та пов'язані з ним імунологічні профілі), синдром Гудпасчера (хвороба антигломерулярних базальних антитіл) та гломерулонефрит (ГН, особливо швидко прогресуючий ГН) або легенева кровотеча, пов'язана з синдромом Гудпасчера, та гіперчутливість.

Нейродегенеративні захворювання та розлади включають, зокрема, бічний аміотрофічний склероз (БАС), хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, синдром Гійєна-Барре, невропатію та зниження когнітивної функції, пов'язане з операцією в умовах штучного кровообігу та супутніми процедурами.

Запальні захворювання або розлади, пов'язані з комплементом, включають, зокрема, коронарний тромбоз, оклюзію судин, післяопераційну повторну оклюзію судин, атеросклероз, травматичне ушкодження центральної нервової системи, аритмогенну кардіоміопатію, бронхоспазм, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ), комплемент-опосередковані тромботичні мікроангіопатії, включаючи атипичний гемолітико-уремічний синдром та хворобу Гоше.

Бульозні захворювання або розлади включають, зокрема, бульозний пемфігоїд, набутий бульоз, листовидну пухирчатку, звичайну пухирчатку, субепідермальні пухирі та гнійний гідраденіт.

Захворювання або розлади, пов'язані з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, включають, зокрема, ішемічне реперфузійне ушкодження (включаючи ішемічне-реперфузійне ушкодження міокарда та ішемічне/реперфузійне ушкодження у результаті трансплантації, включаючи трансплантацію солідного органу), ішемічний коліт та ішемію серця.

Запальні захворювання або розлади кишечника включають, зокрема, синдром подразненого кишечника, виразковий коліт, хворобу Крона та запальне захворювання кишечника (ЗЗК).

Аутоімунні захворювання або розлади включають, зокрема, такі як ревматоїдний артрит, остеоартрит, системний червоний вовчак (СЧВ) та гломерулонефрит (ГН, особливо швидко прогресуючий ГН), пов'язаний з червоним вовчаком (вовчаковий нефрит), вовчак центральної нервової системи (ЦНС), дерматоміозит, пухирчатка, системний склероз (склеродермія), аутоімунні гемолітичні та тромбоцитопенічні стани, імуноваскуліт, змішана кріоглобулінемія, атопічний дерматит, хронічна кропив'янка, псоріаз, міастенія гравіс та антифосфоліпідний синдром.

Інші запальні захворювання або розлади, пов'язані з підвищеним рівнем С5а та/або з активацією С5аR, включають, зокрема, нейтропенію, сепсис, септичний шок, інсульт, запалення, пов'язане з важкими опіками, остеоартрит, гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС) (у дорослих), хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ), астму, особливо бронхіальну астму, синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), відторгнення тканинного трансплантату, надгостре відторгнення пересаджених органів, синдром поліорганної недостатності (СПОН), діабетичну ретинопатію, оптиконевромієліт та гломерулонефрит, включаючи нефрит Хеймана/мембранозний гломерулонефрит, хворобу Бергера (IgA нефропатію) та інші форми гломерулонефриту, такі як С3-гломерулопатія, включаючи хворобу щільних депозитів.

Термін "злоякісне новоутворення", зокрема, відноситься до раку шкіри, включаючи меланому, включаючи метастатичну меланому; раку легень, включаючи недрібноклітинний рак легень; раку сечового міхуру, включаючи рак сечового міхуру, уротеліально-клітинну карциному; карциноми нирок, включаючи нирково-клітинну карциному, метастатичну нирково-клітинну карциному, метастатичну світлоклітинну карциному нирок; раку шлунково-кишкового тракту, включаючи колоректальний рак, метастатичний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз (САП), рак стравоходу, рак шлунку, рак жовчного міхуру, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному та рак підшлункової залози, такий як аденокарцинома підшлункової залози або протокова карцинома підшлункової залози; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки; нейробластоми; раку простати, включаючи кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; пухлини головного мозку, включаючи метастази у головний мозок, злоякісні гліоми, мультиформну гліобластому, медулобластому, менингіоми; раку молочної залози, включаючи потрійний негативний рак молочної залози; пухлини порожнини рота; пухлини носоглотки; раку грудної клітки; раку голови та шиї; лейкози, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, Т-клітинний лейкоз дорослих; карциноми; аденокарциноми; карциному щитовидної залози, включаючи папілярну карциному щитовидної залози; хоріокарциному; саркому Юінга; остеосаркому; рабдоміосаркому; саркому Капоши; лімфому, включаючи лімфому Беркїтта, лімфому Ходжкіна, лімфому MALT; множинні мієломи; або пухлини, індуковані вірусами.

При використанні для запобігання/профілактики або лікування раку таке використання включає використання даних сполук у якості окремих терапевтичних агентів та їх застосування у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними агентами та/або променевою терапією та/або таргетною терапією (особливо у комбінації з таргетною терапією).

Терміни "радіотерапія" або "променева терапія" або "променева онкологія" відносяться до медичного застосування іонізуючого випромінювання для запобігання/профілактики (ад'ювантна терапія) та/або лікування раку; включаючи зовнішню та внутрішню променеву терапію.

Термін "таргетна терапія" відноситься до запобігання/профілактики (ад'ювантна терапія) та/або лікування раку одним або декількома протипухлинними агентами, такими як невеликі молекули або антитіла, які діють на певні типи ракових клітин або стромальних клітин. Деякі методи таргетної терапії блокують дію певних ферментів, білків або інших молекул, що беруть участь у рості та розповсюдженні ракових клітин. Інші види таргетної терапії допомагають імунній системі вбивати ракові клітини (імунотерапія); або пригнічувати ангіогенез, ріст та утворення нових кровоносних судин у пухлині; або доставлять токсичні речовини прямо до ракових клітин та вбивають їх. Прикладом таргетної терапії, яка, зокрема, підходить для поєднання зі сполуками відповідно до даного винаходу, є імунотерапія, особливо імунотерапія, направлена на рецептор 1 програмованої смерті клітин (рецептор PD-1) або його ліганд PD-L1.

При використанні у поєднанні з даними сполуками термін "таргетна терапія" особливо відноситься до таких агентів, як:

а) Інгібітори рецептору епідермального фактору росту (EGFR) або блокуючі антитіла (наприклад, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib, Lapatinib, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab та Cetuximab);

б) Інгібітори шляху RAS/RAF/MEK (наприклад, Вемурафеніб, Сорафеніб, Дабрафеніб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, Траметиніб (GSK1120212), Кобіметиніб (GDC-0973/XL518), Бініметиніб (MEK162, ARRY-162), Селуметиніб (AZD6244));

с) Інгібітори ароматази (наприклад, Екземестан, Летрозол, Анастрозол, Ворозол, Форместан, Фадрозол);

д) Інгібітори ангіогенезу, особливо інгібітори передачі сигналів VEGF, такі як Бевакузумаб (Авастин), Рамуцирумаб, Сорафеніб або Акситиніб;

5 е) Інгібітори імунних контрольних точок (наприклад: антитіла проти PD1, такі як Пембролізумаб (Ламбролізумаб, МК-3475), Ніволумаб, Підилізумаб (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; білки злиття, націлені на PD-1, такий як AMP-224; низькомолекулярні агенти проти PD1, такі як, наприклад, сполуки, описані у WO2015/033299, WO2015/044900 та WO2015/034820; антитіла проти PD1L, такі як BMS-936559, атезолізумаб (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); антитіла проти PDL2, такі як AMP224; антитіла проти CTLA-4, такі як іпілімумаб, тремілілумаб; антитіла проти гену активації лімфоцитів 3 (LAG-3), такі як BMS-986016, IMP701, МК-4280, ImmuFact IMP321; антитіла проти Т-клітинного імуноглобуліну муцину-3 (TIM-3), такі як MBG453; антитіла проти CD137/4-1BB, такі як BMS-663513/урелумаб, PF-05082566; антитіла
10 проти Т-клітин імунорецептору з доменами Ig та ITIM (TIGIT), такі як RG6058 (анти-TIGIT, MTIG7192A);

ф) Підходи до вакцинації (наприклад, вакцинація дендритними клітинами, пептидна або білкова вакцинація (наприклад, пептидом gp100 або пептидом MAGE-A3);

г) Повторне введення отриманих від пацієнта або алогенних (чужих) ракових клітин, генетично модифікованих для секреції імуномодуючих факторів, таких як гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF) ген-трансфікованої вакцини проти пухлинних клітин (GVAX) або Fms-споріднена тирозинкіназа 3 (Flt-3) вакцини проти пухлинних клітин, трансфікована лігандним геном (FVAX), або вакцина на основі пухлинних клітин GM-CSF, посилена Toll-подібним рецептором (TEGVAX);

25 h) Адоптивні імунотерапії на основі Т-клітин, включаючи Т-клітини, сконструйовані за допомогою химерного рецептору антигену (CAR) (наприклад, CTL019);

і) Терапія на основі цитокінів або імуноцитокінів (наприклад, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гамма, інтерлейкін 2, інтерлейкін 15);

30 j) Агоністи Toll-подібних рецепторів (TLR) (наприклад, резиквімод, іміквімод, глюкопіранозил ліпід А, олігодезоксинуклеотиди CpG);

к) Аналоги талідоміду (наприклад, Леналідомід, Ромалідомід);

l) Інгібітори індоліамін-2,3-діоксигенази (IDO) та/або триптофан-2,3-діоксигенази (TDO) (наприклад, RG6078/NLG919/GDC-0919; Індоксимод/ 1MT (1-метилтриптофан), INCB024360/Епакадостат, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

35 m) Активатори костимулюючих рецепторів Т-клітин (наприклад, анти-OX40/CD134 (суперсімейство рецепторів фактору некрозу пухлини, член 4, такі як RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), анти-OX40-ліганд/CD252); ген, пов'язаний з сімейством TNFR, індукований антиглюкокортикоїдами (GITR) (такі як TRX518, MEDI1873, МК-4166, BMS-986156), анти-CD40 (член 5 суперсімейства рецепторів TNF) антитіла (такі як Дацетузумаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); антитіла проти CD40-ліганду (такі як BG9588); антитіла проти CD27, такі як Варлілумаб);

40 n) Молекули, що зв'язують пухлиноспецифічний антиген, а також маркер Т-клітинної поверхні, такі як біспецифічні антитіла (наприклад, RG7802, націлені на CEA та CD3) або фрагменти антитіл, білки-міметики антитіл, такі як сконструйовані білки з анкіриновими повторами (DARPINS), приваблюючий Т-клітини біспецифічний активатор (BITE, наприклад, AMG103, AMG330);

о) Антитіла або низькомолекулярні інгібітори, націлені на рецептор колонієстимулюючого фактору-1 (CSF-1R) (наприклад, Емактузумаб (RG7155), Кабіралізумаб (FPA-008), PLX3397);

р) Агенти, націлені на контрольні точки імунних клітин на природних клітинах-кілерах, такі як антитіла проти імуноглобуліноподібних рецепторів кілерних клітин (KIR), наприклад Лірилумаб (IPH2102/BMS-986015);

45 q) Агенти, націлені на аденозинові рецептори або ектонуклеази CD39 та CD73, які перетворюють АТФ у аденозин, такі як MEDI9447 (антитіло проти CD73), PBF-509; CPI-444 (антагоніст аденозинових рецепторів A2a).

55 При використанні у поєднанні з даними сполуками кращими є інгібітори імунних контрольних точок, особливо ті, які націлені на рецептор PD-1 або його ліганд PD-L1.

Винахід також відноситься до способу модуляції (особливо пригнічення) наслідків активації комплементу (особливо шляхом активації вроджених клітин) у суб'єкта, який цього потребує [особливо у суб'єкта, що має захворювання або розлад, пов'язаний з патогенними подіями, пов'язаними з підвищеними рівнями C5a та/або з активацією C5aR; зокрема, у суб'єкта, що
60

страждає на васкуліт або васкулітний розлад, запальне захворювання або розлад, що включає вивільнення внутрішньосудинних мікроезидкул, захворювання або розлад імунного комплексу (IC), нейродегенеративне захворювання або розлад, запальне захворювання або розлад, пов'язаний з комплементом, бульозне захворювання або розлад, захворювання або розлад, пов'язаний з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, запальне захворювання або розлад кишечника або аутоімунне захворювання або розлад; або у суб'єкта, що має контактну чутливість або запалення, викликане контактом із штучними поверхнями; підвищена активація лейкоцитів та тромбоцитів (та їх проникнення у їх тканини); патологічні наслідки, пов'язані з інтоксикацією або ушкодженням, таким як травма, кровотеча, шок або операція, включаючи трансплантацію, включаючи поліорганну недостатність (ПОН), септичний шок, шок через інтоксикацію (такий як шок через зміну отруту), або гостре запальне ушкодження легень; патологічні наслідки, пов'язані з інсулінозалежним цукровим діабетом; інфаркт міокарда або тромбоз; набряк або підвищена проникність капілярів; або зниження коронарної ендотеліальної дисфункції, викликані штучним кровообігом та/або кардіоплегією], що включає введення зазначеному суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів реалізації винаходу з 1) по 50). Для уникнення невизначеності, термін "модуляція активації комплементу" слід розуміти як пригнічення/зменшення ампліфікації імунної відповіді та пригнічення/зниження активації комплексу атаки мембрани, що вбиває клітини, особливо шляхом активації вроджених клітин.

Для уникнення яких-небудь непорозумінь, якщо сполуки/композиції описані як корисні для запобігання або лікування певних захворювань або розладів, такі сполуки/композиції також підходять для використання при приготуванні лікарського засобу для запобігання або лікування зазначених захворювань; та підходить для використання у способі профілактики або лікування зазначених захворювань, що включає введення суб'єкту (особливо ссавцю, особливо людині), який цього потребує, фармацевтично активної кількості зазначеної сполуки/композиції.

Термін "запобігати", "запобігання" або "запобігаючий", використовуваний у відношенні захворювання, означає або те, що зазначене захворювання не виникає у пацієнта або тварини, або що, хоча тварина або пацієнт уражені захворюванням, частково або повністю симптоми захворювання або зменшені, або відсутні. Термін "запобігання" можна також розуміти як такий, що означає "профілактика".

Термін "лікувати" або "лікування" або "лікуючий", використовуваний у відношенні захворювання, означає або те, що зазначене захворювання виліковано у пацієнта або тварини, або те, що, хоча тварина або пацієнт залишається ураженим захворюванням, частково або повністю симптоми хвороби або зменшуються, або усуваються.

Фармацевтична композиція у відповідності з даним винаходом може бути складена у вигляді капсули. Капсули з дозуванням 0,5 мг - 20 мг активної речовини (наприклад (м'які желатинові) капсули (овальні, розміром 12) з розрахунку на капсулу 667 мг) можна отримати наступним чином:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА (кількості для вільної основи)	0,5-20	0,075-3	Активний інгредієнт
Допоміжні речовини			
Capryol™ 90	180-210	27-31,5	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	310-340	46,5-51	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	120-140	18-21	Гідрофільний співрозчинник
Необов'язкові звичайно застосовувані інгредієнти або добавки			
Аскорбілпальмітат	0,5-10	0,075-1,5	Антиоксидант/поглинач кисню
DL-альфа-токоферилацетат	0,1-0,5	0,015-0,075	Антиоксидант/перериваючий ланцюг агент
Загальна кількість	quantum satis до загальної кількості 667	quantum satis: загальна кількість, виражена у мас. %, складає 100	

Особливий приклад (м'якої желатинової) капсули (овальної, розміром 12) з розрахунку на капсулу 667 мг, яка має вміст лікарського засобу приблизно 5 мг, можна отримати наступним чином:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА (кількості для вільної основи)	5	0,75	Активний інгредієнт
Capryol™ 90	196,5	29,46	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	327,5	49,10	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	131	19,64	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	6,7	1	Антиоксидант/поглинач кисню
DL-альфа-токоферилацетат	0,3	0,05	Антиоксидант/перериваючий ланцюг агент
Загальна кількість	667	100	

5

Особливий приклад (м'якої желатинової) капсули (овальної, розміром 12) з розрахунку на капсулу 667 мг, яка має вміст лікарського засобу приблизно 10 мг, можна отримати наступним чином:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА (кількості для вільної основи)	10	1,5	Активний інгредієнт
Capryol™ 90	195	29,235	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	325	48,725	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	130	19,49	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	6,7	1	Антиоксидант/поглинач кисню
DL-альфа-токоферилацетат	0,3	0,05	Антиоксидант/перериваючий ланцюг агент
Загальна кількість	667	100	

10

Кількості допоміжних речовин можна регулювати для забезпечення чистоти активного інгредієнту, що може привести до збільшення кількості СПОЛУКИ. Спосіб одержання фармацевтичної композиції у формі капсул у відповідності з даним винаходом можна, зокрема, здійснити за аналогією з Прикладами. Він може включати наступні стадії: стадія 0 (одержання), стадія 1 (одержання розчинів для масового заповнення капсул), стадія 2 (процес заповнення капсул), стадія 3 (процес запечатування капсул), стадія 4 (сортування капсул за масою), та стадія 5 (упаковка); та можна здійснювати, наприклад, у відповідності з наступною технологічною схемою:

15

Стадія	Речовина	Процес	Обладнання
0		Попереднє нагрівання допоміжних речовин	Піч
		Зважування всіх інгредієнтів	
		Змішування при нагріванні та перемішуванні	
1		Солюбілізація при нагріванні та перемішуванні	Ємкість з нержавіючої сталі з системою нагрівання
		Солюбілізація при нагріванні та перемішуванні	
	СПОЛУКА	Солюбілізація при нагріванні та перемішуванні	
		Розчин для масового заповнення капсул	

2	М'які желатинові капсули	Масове змішування та нагрівання при заповненні капсул рідиною	
3		Запечаткування капсул та сушка	Автоматична машина для заповнення капсули
		Вакуум для візуальної перевірки	Обладнання для запечаткування інкапсульованої рідини мікророзпиленням
		Неупаковані капсули	Вакуумна камера
4		Сортування капсул за масою	
5	Поліетиленові пакети або алюмінієві блістери	Упаковка	Сортувальник капсул

Наступні приклади приведені для додаткової ілюстрації винаходу. Ці приклади є тільки ілюстративними та ніяким чином не повинні розглядатися як обмежуючі винахід.

ПРИКЛАДИ

5 Сирі речовини можна придбати у комерційних постачальників. Зокрема: гідрогенізоване касторове масло PEG 40 (Kolliphor® RH 40) можна придбати у BASF. Пропіленгліколь монокаприлат (Capryol™ 90), Gelucire® 48/16, Labrafac™ PG, Labrasol® ALF, Моноетиловий ефір діетиленгліколю (Transcutol®): Gattefossé. Тригліцериди середнього ланцюгу (Miglyol® 812): Hanseler AG. ВНА (бутильований гідроксизаніол): Merck. Триетилцитрат: Jungbunzlauer. Gattefossé. Kolliphor® EL, Вітамін Е TPGS, Етанол, Пропілгаллат, EDTA (Етилендіамінтетраоцтова кислота), Аскорбілпальмітат та Токоферилацетат: Sigma.

Усі температури зазначені у°С. Комерційно доступні вихідні речовини можна використовувати у тому вигляді, у якому вони отримані, без додаткового очищення.

Характеристика сполук

15 Сполуки, описані у винаході, можуть бути охарактеризовані даними РХ-МС (час утримання t_R зазначено у хвилинах) та/або ЯМР з використанням умов, описаних нижче.

Аналітична РХ-МС:

РХ-МС (Метод I): система Waters Acquity UPLC i-Class з бінарним насосом Waters i-Class BSM, МС-детектором Thermo MSQ Plus та детектором Waters Acquity PDA. Елюенти (кислотні умови): А: H₂O+0,04 % ТФОК; В: MeCN; градієнт: 5 % В → 95 % В; час виконання: 1,2 хвил.; потік: 0,8 мл/хвил.; детектування: УФ/Vis + МС

Колонка Agilent Zorbax RRHD SB-aq, 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм

РХ-МС (Метод II): система Dionex Ultimate 3000 з бінарним насосом Dionex HPG-3200RS, детектором Thermo MSQ Plus MS та детектором Dionex DAD-3000RS PDA.

25 Елюенти (кислотні умови): А: H₂O+0,04 % ТФОК; В: MeCN; градієнт: 5 % В → 95 % В; час виконання: 1,5 хвил.; потік: 4,5 мл/хвил.; детектування: УФ/Vis + МС

Колонка Agilent Zorbax SB-aq, 4,6 × 50 мм, 3,5 мкм

ВЕРХ 1

Зразки аналізували безпосередньо за допомогою ВЕРХ без розведення (очікувана концентрація 1000 мкг/мл). Площу ВЕРХ кожного обробленого зразку порівнювали з площею ВЕРХ еталонних зразків.

Система ВЕРХ: змішуюча при високому тиску Shimadzu Prominence (ВЕРХ_08_DAD); Потік: 1,5 мл/хвил.; Температура колонки: 50 °С; Температура автосамплеру: 25 °С; Об'єм інжекції: 3,0 мкл; Колонка: Waters XBridge BEH C18 2,5 мкм 2,1*50 мм Column XP; Довжина хвилі: DAD 260 нм

Розчинник А: вода + 0,05 % мурашиної кислоти (об./об.)

Розчинник В: Ацетонітрл + 0,05 % мурашиної кислоти (об./об.)

Градієнт:

Час (хвил.)	% розчинник А	% розчинник В	Час (хвил.)	% розчинник А	% розчинник В
0,0	80	20	2,5	36	64
3,5	33	67	4,5	2	98
4,9	2	98	5,0	80	20
5,2	80	20			

ЯМР спектроскопія:

Спектрометр Bruker Avance HD з 500 МГц Ultrashield™ Magnet та криозондом 5 мм DCH або спектрометр Bruker Avance II з 400 МГц Ultrashield™ Magnet та головою зонду BBO 5 мм.

Хімічні зсуви (δ) зазначені у мільйонних частках (м.ч.) відносно протонних резонансів, що виникають у результаті неповного дейтерування ЯМР розчиннику, наприклад, для диметилсульфоксиду δ (H) 2,49 м.ч., для хлороформу δ (H) 7,24 м.ч... Скорочення s, d, t, q та m відносяться до синглету, дублету, триплету, квартету, мультиплету, відповідно та br - широкий.

5 Константи взаємодії J зазначені у Гц.

Аналіз з використанням порошкової рентгенівської дифракції (XRPD)

Порошкові рентгенівські дифрактограми отримували на рентгенівському дифрактометрі Bruker D8 Advance, обладнаному детектором Lynxeye, що працює з $\text{CuK}\alpha$ -випромінюванням у режимі відбиття (зв'язані два тета/тета). Звичайно рентгенівська трубка працювала при 40 кВ/40
10 мА. Застосовувались розмір кроку $0,02^\circ$ (2θ) та час кроку 76,8 с у діапазоні сканування від 3 до 50° у 2θ . Щілини розбіжності були встановлені на фіксовані $0,3^\circ$. Порошки злегка пресували у тримач зразків з монокристалу кремнію глибиною 0,5 мм та під час вимірювання зразки повертали у власній площині. Дифракційні дані приведені без застосування видалення $\text{K}\alpha_2$. Приведена у даному документі точність значень 2θ знаходиться у діапазоні $\pm 0,1$ - $0,2^\circ$, як це
15 звичайно буває для традиційно записаних порошкових рентгенівських дифрактограм.

Аналіз гравіметричної сорбції парів (GVS)

Вимірювання проводять на багатопроцесорному приладі SPS-100n (ProUmid, Ulm, Germany), що працює у покроковому режимі при 25°C . Зразку дають врівноважитися при відносній вологості 40 % перед запуском програми попередньо заданої вологості (40-0-95-0-95-
20 40 % відносна вологість, кроки 5 % ΔRH та з максимальним часом урівноважування 24 години на крок). Використовують приблизно від 20 до 30 мг кожного зразку. Гігроскопічна класифікація зроблена на основі Технічної настанови Європейської фармакопеї (1999, стор. 86), наприклад, негігроскопічний: збільшення маси менше 0,2 % мас/мас; незначно гігроскопічний: збільшення маси менше 2 % та дорівнює або більше 0,2 % мас/мас; гігроскопічний: збільшення маси менше
25 15 % та дорівнює або більше 2 % мас/мас. Зміна маси між відносною вологістю 40 % та відносною вологістю 80 % враховується при першому скануванні адсорбції.

Диференційна скануюча калориметрія (DSC)

Дані DSC збирали на системі Mettler Toledo STARe (модуль DSC822e, вимірювальна комірка з керамічним датчиком та версія програмного забезпечення STAR 13.00), оснащений 34-
30 позиційним автосамплером. Прилад був відкалібрований за енергією та температурою з використанням сертифікованого індію. Звичайно 2 мг кожного зразку у автоматично перфорованому алюмінієвому посуді Mettler об'ємом 40 мкл нагрівали при 10°C хвил. $^{-1}$, від -20°C до 320°C . Над зразком підтримували продувку азотом при 20 мл/хвил. $^{-1}$.

Очищення сполук

35 Сполуки можна очистити або колонковою хроматографією на силікагелі, або преп. PX-MC з використанням умов, описаних нижче.

Колонкова хроматографія

Колонкова хроматографія (KX) може бути виконана з використанням попередньо упакованих картриджів (SNAP UltraTM, SNAP KP-SILTM, SNAP KP-NHTM, IsoluteTM Silica II або IsoluteTM
40 NH2) від Biotage.

Препаративна PX-MC:

Gilson 333/334 Prep-Scale BEPX насос з автосамплером Gilson LH215, дегазатор Dionex SRD-3200, підживлюваний насос Dionex ISO-3100A, детектор Dionex DAD-3000 DAD та детектор Thermo MSQ Plus Single Quadrupole MS. Потік: 75 мл/хвил. Детектування: УФ/Vis та/або MS.

45 Додаткова інформація щодо очищення надана у таблиці нижче з наступними визначеннями:

XBridge: колонка Waters XBridge C18, 10 мкм, 30×75 мм

Zorbax: колонка Agilent Zorbax SB-aq, 5 мкм, 30×75 мм

Atlantis: колонка Waters Atlantis T3, 10 мкм, 30×75 мм

Кислотний: елюент: A= H_2O з 0,5 % HCOOH , B= MeCN

50 Основний: елюент: A= H_2O з 0,125 % NH_4OH , B= MeCN

Дуже ліпофільний градієнт: 50 % B $\rightarrow$ 95 % B впродовж 4 хвил., потім 95 % B впродовж 2 хвил.

Ліпофільний градієнт: 30 % B $\rightarrow$ 95 % B впродовж 4 хвил., потім 95 % B впродовж 2 хвил.

Нормальний градієнт: 20 % B $\rightarrow$ 95 % B впродовж 4 хвил., потім 95 % B впродовж 2 хвил.

55 Полярний градієнт: 10 % B $\rightarrow$ 95 % B впродовж 4 хвил., потім 95 % B впродовж 2 хвил.

Дуже полярний градієнт: 5 % B $\rightarrow$ 50 % B впродовж 3 хвил., потім 50 % B $\rightarrow$ 95 % B впродовж 1 хвил., та у кінці 95 % B впродовж 2 хвил.

	XBridge		Zorbax	Atlantis
	кислотний	основний	кислотний	основний
Дуже ліпофільний градієнт	Метод 10	Метод 8	Метод 9	Метод 6
Ліпофільний градієнт	Метод 4	Метод 5	Метод 2	
Нормальний градієнт	Метод 3	Метод 1	Метод 11	
Полярний градієнт		Метод 7		
Дуже полярний градієнт		Метод 12		

Композиція середовища для перетравлення:

FaSSIF (pH 6,5)	FeSSIF (pH 5,0)	FaSSGF (pH 1,6)
Таурохолат натрію: 3 мМ	Таурохолат натрію: 10,00 мМ	Таурохолат натрію: 0,08 мМ
Лецитин 0,75 мМ	Лецитин 2,00 мМ	Лецитин 0,02 мМ
Хлорид натрію 105,90 мМ	Моноолеат гліцерину 5,00 мМ	Хлорид натрію 34,20 мМ
Одноосновний фосфат натрію 28,40 мМ	Олеат натрію 0,80 мМ	Хлороводнева кислота 25,10 мМ
Гідроксид натрію 8,70 мМ	Хлорид натрію 125,50 мМ	
	Гідроксид натрію 81,65 мМ	
	Малеїнова кислота 55,02 мМ	

5

Скорочення (використовувані вище або далі):

Ас	ацетил
АсОН	оцтова кислота
водн.	водний
Вос	трет-бутилоксикарбоніл
KX	колонкова хроматографія
CDI	карбонілдіімідазол
CDT	1,1'-карбоніл-ди-(1,2,4-триазол)
ДХМ	дихлорметан
діоксан	1,4-діоксан
DIPEA	діізопропілетиламін
DMA	диметилацетамід
ДМФА	диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
DSC	Диференційна скануюча калориметрія
екв.	еквівалент(и)
Et	етил
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
Et ₂ O	діетиловий ефір
г	грам(и)
ІТ	внутрішня температура
год.	година(и)
Hept	гептан
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
іо	іонізація
PX-МС	рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
мг	міліграм(и)
хвил.	хвилина(и)
мл	мілілітр(и)
ммоль	мілімоль(и)
МС	мас-спектроскопія
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборгідрид натрію
ЯМР	спектроскопія ядерного магнітного резонансу

ОАс	ацетат
орг.	органічний
впрод.ночі	впродовж ночі
преп.	препаративна
QuadraPure® МРА	полістиролові кульки, функціоналізовані меркаптофеніламіногрупами
рац.	рацемічний
КТ	кімнатна температура
реакц.	реакція
насич.	насичений
SEM	2-(триметилсиліл)етоксиметил
р-н.	розчин
TEA	триетиламін
ТФОК	трифтороцтова кислота
TFE	трифторетанол
ТГФ	тетрагідрофуран
t _R	час утримання
XRPD	Рентгенівська порошкова дифракція

1. Хімія

Синтез СПОЛУКИ та її біологічна активність у якості модулятора рецептору C5a описана у РСТ/EP2019/050372.

5 Якщо вона не є комерційно доступною (як, наприклад, 2-(трифторметил)бензилбромід), структурні блоки отримують у відповідності з методиками, описаними нижче.

Синтез складного метилового ефіру 5-нітро-1Н-піразол-4-карбонової кислоти або складного метилового ефіру 3-нітро-1Н-піразол-4-карбонової кислоти

10 До розчину 3-нітро-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (1 екв.) у безводн. MeOH (4 мл/ммоль) додають AcCl (3 екв.) та реакційну суміш перемішують впродовж 2,5 год. при 80 °C. MeOH упарюють та залишок розділяють на частини між насич. водн. розчином NaHCO₃ та EtOAc. Органічну фазу промивають 10 % водн. розчином Na₂CO₃ та сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 0,55 (l); m/z [M+H]⁺ без іонізації.

15 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 14,34 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

Синтез складного метилового ефіру 3-нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти

20 До суспензії складного метилового ефіру 5-нітро-1Н-піразол-4-карбонової кислоти або складного метилового ефіру 3-нітро-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (1 екв.) та SEM-Cl (1,3 екв.) у ДХМ (3,5 мл/ммоль) краплями додають DIPEA (1,5 екв.) при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при 0 °C впродовж 0,5 год. та гасять насич. водн. розчином NaHCO₃. Суміш екстрагують ДХМ, органічну фазу промивають насич. водн. розчином NaHCO₃, сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Непт/EtOAc.

25 t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 1,00 (l); m/z [M+H]⁺ 302,15.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,80 (s, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,61 (m, 2 H), 0,87 (m, 2 H), -0,03 (s, 9 H).

Синтез [3-нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-піразол-4-іл]-метанолу

30 До розчину складного метилового ефіру 3-нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (1 екв.) у суміші ТГФ (6,3 мл/ммоль) та MeOH (0,8 мл/ммоль) порціями додають NaBH₄ (4-8 екв.) при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при 0 °C впродовж 3,5 год., виливають у водн. насич. розчин NH₄Cl та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Непт/EtOAc.

35 t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 0,89 (l); m/z [M+H]⁺ без іонізації.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,06 (s, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 5,39 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 4,66 (dd, J=5,4 Гц, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 0,87 (m, 2 H), -0,03—0,01 (m, 9 H).

Синтез 3-нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-піразол-4-карбальдегіду

40 До розчину [3-нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-піразол-4-іл]-метанолу (1 екв.) у безводн. ДХМ (10 мл/ммоль) порціями додають MnO₂ (9-10 екв.) при КТ та реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 18 год. Суміш фільтрують через подушку целіту та фільтрат концентрують у вакуумі.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 1,00 (I); m/z $[M+H]^+$ без іонізації.

^1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 10,14 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 0,88 (m, 2 H), -0,02 (m, 9 H).

Синтез складного трет-бутилового ефіру [1-(2-фтор-6-форміл-феніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти

До розчину 4-(Вос-аміно) піперидину (1 екв.) та 2,3-дифтор-бензальдегіду (1,1 екв.) у $DMCO$ (0,9-1,5 мл/ммоль) додають K_2CO_3 (2 екв.) та суміш нагрівають до 100 °С та перемішують впродовж 18 год. Суміш гасять водою та екстрагують за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивають водою та сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням ДХМ/MeOH.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 0,93 (II); m/z $[M+H]^+$ 323,20.

Синтез складного трет-бутилового ефіру [1-(2-фтор-6-гідроксиметил-феніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти

Суспензію складного трет-бутилового ефіру [1-(2-фтор-6-форміл-феніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти (1 екв.) у безводн. MeOH (2 мл/ммоль) охолоджують до 0 °С та порціями додають $NaBH_4$ (1,2-1,3 екв.) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують впродовж 1 год. при 0 °С для досягнення завершення. Суміш обережно гасять шляхом додавання краплями води при 0 °С та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивають водою та сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$ та концентрують у вакуумі.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 0,82 (II); m/z $[M+H]^+$ 325,24.

Синтез складного 2-(4-трет-бутоксикарбоніламіно-піперидин-1-іл)-3-фтор-бензилового ефіру оцтової кислоти

Розчин складного трет-бутилового ефіру [1-(2-фтор-6-гідроксиметил-феніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти (1 екв.) та TEA (1,5 екв.) у ДХМ (0,5-5 мл/ммоль) охолоджують до 0 °С та $AcCl$ (1,5 екв.) краплями додають при 0 °С. Реакційну суміш перемішують впродовж 1 год. при 0 °С для досягнення завершення. Суміш розбавляють ДХМ та промивають 10 % водн. розчином лимонної кислоти, насич. водн. розчином $NaHCO_3$ та сольовим розчином. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Hept/EtOAc.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 0,97 (II); m/z $[M+H]^+$ 367,25.

Синтез складного трет-бутилового ефіру [1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти

Складний 2-(4-трет-бутоксикарбоніламіно-піперидин-1-іл)-3-фтор-бензиловий ефір оцтової кислоти (1 екв.) розчиняють у суміші MeOH (6 мл/ммоль) та EtOAc (2 мл/ммоль) та колбу тричі вакуумують та повторно наповнюють азотом. Вологий Pd/C (0,08 екв.) додають та колбу тричі вакуумують та повторно наповнюють воднем. Суспензію гідрують при атмосферному тиску впродовж 3 год. та фільтрують через подушку целіту. Осад на фільтрі промивають EtOAc та MeOH та фільтрат концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Hept/EtOAc.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 1,00 (II); m/z $[M+H]^+$ 309,16.

Синтез 1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іламіну

До розчину складного трет-бутилового ефіру [1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти (1 екв.) у ДХМ (4 мл/ммоль) краплями додають ТФОК (1 мл/ммоль) та реакційну суміш перемішують впродовж 1 год.-18 год. при КТ. Суміш підлучують 1М водн. розчином NaOH до досягнення значення pH 12-13 та екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$ та концентрують у вакуумі.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 0,62 (I); m/z $[M+H]^+$ 209,21.

Синтез [1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-[3-нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-ілметил]-аміну

До розчину 3-нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-карбальдегіду (1 екв.) та 1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іламіну (1-1,15 екв.) у ТГФ (4-8 мл/ммоль) додають $AcOH$ (1,5 екв.) та реакційну суміш перемішують впродовж 20 хвил. при КТ. Додають порціями $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.) та реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. За необхідності для досягнення завершення реакції при КТ додають додаткову порцію $NaBH(OAc)_3$ (1 екв.). Суміш розділяють на частини між EtOAc та насич. водн. розчином $NaHCO_3$. Органічну фазу промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Hept/EtOAc/MeOH.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 0,94 (I); m/z $[M+H]^+$ 464,25.

Синтез [3-аміно-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-ілметил]-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-аміну

До розчину [1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-[3-нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-ілметил]-аміну (1 екв.) у EtOH (3,5-7,4 мл/ммоль) додають 10 % Pd/C, зволожений ~50 % води (0,02 екв.) та реакційну суміш гідрують при КТ при атмосферному тиску впродовж 18 год. Суміш фільтрують через подушку целіту та фільтрат концентрують у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням ДХМ/MeOH.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 0,85 (I); m/z [M+H]⁺ 434,10.

Синтез 5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону

До розчину [3-аміно-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-ілметил]-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-аміну (1 екв.) у MeCN (3,7-10 мл/ммоль) додають CDI (1,2-2 екв.) та реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 1,5 год. За необхідності для досягнення завершення реакції додають додаткову кількість CDI (0,5-1 екв.). Розчинник упарюють та залишок розділяють на частини між EtOAc або ДХМ та водою. Органічну фазу промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Hept/EtOAc.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 1,16 (I); m/z [M+H]⁺ 460,26.

Синтез 5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону

До розчину 5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-триметил-силаніл-етоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону (1 екв.) у суміші безводн. ТГФ (3-7,3 мл/ммоль) та безводн. ДМФА (0-0,7 мл/ммоль) додають NaH (1,5-10 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) при 0 °C. Суспензію перемішують впродовж 10 хвил. та додають 2-(трифторметил)бензилбромід (1,1-1,5 екв.) при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 24 год. За необхідності для досягнення завершення реакції додають додаткову кількість NaH (0,5 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) та/або броміду (0,5 екв.). Суміш гасять водою або насич. водн. розчином NaHCO₃ та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Hept/EtOAc.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 1,31 (I); m/z [M+H]⁺ 618,38.

Синтез 5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону

Стадія А (обробка ТФОК):

До розчину SEM-захищеної проміжної сполуки 5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону (1 екв.) у ДХМ (2-4 мл/ммоль) краплями додають ТФОК (4-6 мл/ммоль). Розчин перемішують при КТ впродовж 2,5 год., гасять при 0 °C за допомогою 32 % або 1M водн. розчину NaOH до досягнення значення рН 7-8 та екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі.

Стадія В (додаткова обробка):

Сирий продукт розчиняють у ТГФ (5-10 мл/ммоль) та обробляють етилендіаміном (3 екв.) впродовж 30 хвил.-1 год. при 60 °C. Реакційну суміш розділяють на частини між ДХМ та водою та органічну фазу промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Hept/EtOAc.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 1,14 (I); m/z [M+H]⁺ 488,24.

Приклад 1: Синтез 2-(2,2-дифтор-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону (СПОЛУКА у аморфній формі)

До суміші 5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону (1 екв.) та 2,2-дифторпропанолу (1,5-2 екв.) у толуолі (6-12 мл/ммоль) додають 1M розчину (трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу у толуолі (2 екв.) у атмосфері аргону. Реакційну суміш нагрівають до 110 °C та перемішують впродовж 5 год. Суміш гасять водою та екстрагують за допомогою EtOAc або ДХМ. Об'єднані органічні фази промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою КХ з використанням Hept/EtOAc.

t_R [хвил] (Метод РХ/МС): 1,24 (I); m/z [M+H]⁺ 566,14.

XRPD-діаграма: див. Фіг. 2.

Приклад 2: Синтез 2-(2,2-дифтор-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону у кристалічній формі 1

СПОЛУКУ у аморфній формі, як її отримано у Прикладі 1 (20 г), суспендують EtOH (7 об.) та суспензію нагрівають до $IT=78^{\circ}C$ з утворенням чистого розчину. Розчин охолоджують до $IT=0^{\circ}C$ та перемішують при $IT=0^{\circ}C$ впродовж 11 год. Продукт фільтрують, промивають за допомогою 2 об. холодного EtOH та сушать у вакуумі при $40^{\circ}C$. 16,5 г 2-(2,2-дифтор-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону у кристалічній формі 1 отримують з виходом 82 %. Температура плавлення: $163^{\circ}C$.

XRPD-діаграма: див. Фіг. 1.

Гігроскопічність СПОЛУКИ у кристалічній формі 1 за вимірюваннями GVS: негігроскопічна.

Тестування стабільності СПОЛУКИ у кристалічній формі 1:

Умови зберігання Приблизно 10 мг порошку у 4 мл білій скляній пробірці	ВЕРХ 1 площа у порівнянні з еталоном, який зберігався при -20 °C впродовж того ж часу (при 260 нм на діодно- матричному детекторі)	
	Форма 1	Аморфна
Закрита пробірка впродовж 30 днів при кімнатній температурі та денному світлі	100 %	57 %
Закрита пробірка впродовж 30 днів при $40^{\circ}C$ та відносній вологості 75 % у сховищі	100 %	79 %

II. Біологічний аналіз

Приклад 3: аналіз *in vitro*

Адгезивні клітини (лінія клітин бета-аррестину CHO-K1 C5AR1, DiscoverX, Каліфорнія, США) промивають PBS, відділяють шляхом інкубації за допомогою буферу для дисоціації клітин (Gibco Cat # 13151-014, 2 мл на 165 cm^2 чашку) впродовж 3 хвилин, потім промивають 10 мл PBS (без Mg^{++} та Ca^{++}) та підраховують. Висівають 7×10^5 клітин/384-лунок у 384-лункові планшети (планшет для культивування клітин MTP384 white Polystyrene, Corning, Cat# 3570) по 20 мкл/лунку з середовищем для посіву клітин (F12 HAMs/10 % FCS/1 % P/S) та інкубують при $37^{\circ}C/5\% CO_2/24$ години.

5 мкл Антагоністу при 6-кратній кінцевій концентрації або контроль ДМСО додають у середовище для аналізу, а потім 5 мкл 1-10 нМ агоністу C5a при 6-кратній кінцевій концентрації. Клітини центрифугують впродовж 1 хвил. при 1000 об/хвил. та інкубують впродовж 1,5 год. при $37^{\circ}C$. Планшети врівноважують при кімнатній температурі впродовж декількох хвилин до додавання 12 мкл/лунку реагенту (PathHunter Detection Kit, DiscoverX, Cat # 93-0001). Планшети центрифугують впродовж 1 хвил. при 1000 об/хвил. та інкубують впродовж 45 хвил. при КТ перед вимірюванням на Fluostar Optima, BMG Labtech. Значення IC_{50} розраховують з діапазону серійних розведень антагоністу з використанням власного програмного забезпечення та представляють у нмоль/л.

Розраховані значення IC_{50} можуть коливатися в залежності від щоденних результатів клітинного аналізу. Коливання такого роду відомі спеціалістам у даній галузі техніки. Середні значення IC_{50} з декількох вимірювань представлені як середні геометричні значення.

Антагоністична активність СПОЛУКИ тестувалась у цьому тесті при 11 нМ.

III. Одержання фармацевтичних композицій

СПОЛУКУ використовують у наступних Прикладах у кристалічній формі 1 Прикладу 2.

Волога желатинова оболонка для вищезазначених капсул може, наприклад, бути складена наступним чином: де слід розуміти, що невеликі зміни у відповідних кількостях можуть мати місце від партії до партії:

Речовина	(мг/капсула)	(мас. %)	Функція
Желатин	170,7	42,3	Оболонка
Полісорб 85/70/00	98,0	24,3	Пластифікатор
Очищена вода	126,4	31,4	Розчинник
Діоксид титану	7,9	2,0	Замутнювач
приблизна загальна маса вологої оболонки	403	100	

Допоміжні засоби для обробки являють собою тригліцериди із середньою довжиною ланцюгу та лецитин, які використовуються у якості змащувальних матеріалів.

5 Відповідна суха желатинова оболонка, наприклад, складена наступним чином:

Речовина	(мг/капсула)
Желатин	171
Полісорб 85/70/00	98
Очищена вода	-
Діоксид титану	8
приблизна загальна маса сухої оболонки	277

Альтернативно, волога желатинова оболонка для вищезазначених капсул може, наприклад, складатися з наступного:

10

Речовина	(мг/капсула)	(мас. %)	Функція
Желатин	169,9	42,15	Оболонка
Полісорб 85/70/00	42,3	10,5	Пластифікатор
Гліцерин	44,5	11,0	
Очищена вода	138,5	34,35	Розчинник
Діоксид титану	7,9	2,0	Замутнювач
приблизна загальна маса вологої оболонки	403	100	

Допоміжні засоби для обробки являють собою тригліцериди із середньою довжиною ланцюгу та лецитин, які використовуються у якості змащувальних матеріалів.

Відповідна суха желатинова оболонка, наприклад, складена наступним чином:

15

Речовина	(мг/капсула)
Желатин	170
Полісорб 85/70/00	42
Гліцерин	45
Очищені вода	-
Діоксид титану	8
приблизна загальна маса сухої оболонки	265

Приклад 4: М'які желатинові капсули (овальні, розміром 12) з розрахунку на капсулу 667 мг отримують наступним чином:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	0,5	0,075	Активний інгредієнт
Capryol™ 90	197,87	29,67	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	329,77	49,44	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	131,87	19,77	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	6,67	1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0,334	0,05	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

Приклад 4а:

Альтернативно, м'які желатинові капсули (овальні, розміром 12) з розрахунку на капсулу 667 мг отримують наступним чином:

5

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	0,5	0,075	Активний інгредієнт
Carpyol™ 90	199,65	29,933	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	332,75	49,888	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	133,10	19,955	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	0,667	0,100	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0,334	0,050	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

Капсули Прикладу 4 або Прикладу 4а отримують у відповідності з наступною методикою:

Зважують необхідні для одержання сирі речовини. Кожну допоміжну речовину зважують у одному або декількох окремих та ідентифікованих контейнерах. Kolliphor® RH40, тверда речовина при кімнатній температурі перетворюється у рідину у тепловому тунелі при 55 °C до повного розрідження перед зважуванням.

10

Потім наповнення здійснюють на закритій системі змішувача-гомогенізатору (Besomix RW15) у відповідності з наступними стадіями:

15

- Перенос Kolliphor® RH40, Триетилцитрату та Carpyol™ 90 шляхом аспірації у попередньо нагріту закриту систему змішувача-гомогенізатору.

- Змішування допоміжних речовин під вакуумом при 45 °C до візуально однорідної маси. Здійснюється візуальний контроль на однорідність суміші допоміжних речовин.

- Охолодження наповнення при 35 °C.

- Одержання попередньої суміші антиоксидантів/триетилцитрату.

20

- Вакуумний перенос попередньої суміші антиоксидантів/триетилцитрату у закриту систему змішувача-гомогенізатору.

- Змішування складу під вакуумом при 35 °C до візуально однорідної маси. Через 1 годину перемішування проводять блокуючу мікроскопію для підтвердження солюбілізації антиоксидантів.

25

- Зважування СПОЛУКИ здійснюють у захисному обладнанні (ізоляторі або еквіваленті), попередньо змішаної з частиною аліквоти Carpyol™ 90. Цю суміш перемішують одноразовим шпателем до одержання однорідної суміші вологого порошку.

- Попередню суміш СПОЛУКА/ Carpyol™ 90 переносять шляхом аспірації у закриту систему змішувача-гомогенізатору та промивають попередню суміш рештою Carpyol™ 90. Здійснюється візуальний контроль повного переносу СПОЛУКИ у закриту систему змішувача-гомогенізатору.

30

- Перенос ополіскування Carpyol™ 90 у закриту систему змішувача-гомогенізатору.

- Перенос Carpyol™ 90 у закриту систему змішувача-гомогенізатору шляхом аспірації для промивання гнучких труб.

- Змішування заповнюючого складу до повного розчинення СПОЛУКИ. Здійснюється візуальна перевірка на відсутність кристалів у речовині та блокуюча ІРС для підтвердження аналізом солюбілізації СПОЛУКИ.

35

- Деаерація заповнюючого розчину під вакуумом. Проводиться візуальний контроль на відсутність пухирців повітря у наповнювачі.

- Наповнення заливної суміші у ресивер через фільтр 100 мкм.

40

- Покриття ємкості для зберігання азотом у очікуванні інкапсуляції.

Стадія інкапсуляції

- Машина для інкапсуляції являє собою машину типу ротаційного штампу. Вона забезпечує безперервну операцію формування, заповнення та закупорки.

- Машина живиться від двох ресиверів. Один містить розплавлену гелеву масу для утворення оболонки, інший містить наповнювач. Температура желатинового ресиверу підтримується у межах 50 та 65 °C.

45

- Розплавлена гелева маса тече через нагріті трубки та попадає у дві розподільчі коробки, які підігрівають, (розплавлену гелеву масу фільтрують через нейлоновий фільтр 200 мкм). Розподільчі коробки одночасно відливають желатинову масу у дві стрічки, які змішують тригліцеридом із середньою довжиною ланцюгу (0,3 % соєвого лецитину додають до МСТ для змащення зовнішньої поверхні стрічки) та доставляють у ротаційні штампи.

- Дві (2) гелеві стрічки подаються між двома (2) ротаційними штампами. Штампи містять парні кишені (12 овал.), які утворюють форму капсули та забезпечують механізм герметизації.

- У цей момент, коли дві половини ротаційних штампів співпадають, заповнююча речовина вводиться через клин для інкапсуляції між желатиновими смужками (заповнююча речовина під дією сили тяжіння тече у бункер на вхід інкапсулюючого насоса. Наповнювач доставляється до місця заповнення за рахунок прямого витіснення поршневого насоса). Наповнення виконують під азотом у посудину та дозатор впродовж всього інкапсулювання.

- Ущільнення утворюється у результаті тиску між штампами та тепла, прикладеного інкапсулюючим клином.

- Перше сушіння відбувається відразу після інкапсуляції у ротаційній сушарці, яка фізично прикріплена до інкапсулюючої машини при $32^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (сухе повітря). Капсули сушать у барабанній сушарці впродовж попередньо визначеного періоду часу.

За аналогією з Прикладом 4, м'які желатинові капсули (овальні, розміром 12) з розрахунку на капсулу 667 мг отримують наступним чином:

Приклад 5:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	1	0,15	Активний інгредієнт
Capryol™ 90	197,73	29,65	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	329,47	49,40	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	131,8	19,76	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	6,67	1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0,334	0,05	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

Приклад 6:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	5	0,75	Активний інгредієнт
Capryol™ 90	196,50	29,46	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	327,50	49,10	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	131	19,64	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	6,67	1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0,334	0,05	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

Приклад 7:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	20	3	Активний інгредієнт
Capryol™ 90	192,0	28,79	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	320	47,98	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	128	19,19	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	6,67	1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0,334	0,05	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

5 Приклад 7а:

Альтернативно, м'які желатинові капсули (овальні, розміром 12) з розрахунку на капсулу 667 мг отримують наступним чином:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	20	3	Активний інгредієнт
Capryol™ 90	193,80	29,06	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	323,00	48,43	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	129,20	19,37	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	0,667	0,1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0,334	0,05	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

10 Приклад 8:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	1	0,15	Активний інгредієнт
Capryol™ 90	199,5	29,91	Ліпофільна допоміжна речовина/гідрофобна поверхнево-активна речовина
Kolliphor® RH40	332,5	49,85	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Триетилцитрат	133	19,94	Гідрофільний співрозчинник
Аскорбілпальмітат	0,667	0,1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0,334	0,05	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

Приклад 9:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	20	3	Активний інгредієнт
Labrafac™ PG	258,529	38,76	Ліпофільна допоміжна речовина/маслоподібна допоміжна речовина
Kolliphor® EL	323,162	48,45	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
етанол	64,632	9,69	Гідрофільний співрозчинник
пропілгаллат	0,667	0,1	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

5 Приклад 10:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	20	3	Активний інгредієнт
Labrafac™ PG	258,529	38,76	Ліпофільна допоміжна речовина/маслоподібна допоміжна речовина
Kolliphor® EL	323,162	48,45	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Transcutol® HP	64,632	9,69	Гідрофільний співрозчинник
пропілгаллат	0,667	0,1	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

Приклад 11:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	15	2,25	Активний інгредієнт
Miglyol® 812	260,53	39,06	Ліпофільна допоміжна речовина/маслоподібна допоміжна речовина
Kolliphor® EL	325,696	48,83	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
Transcutol® HP	65,099	9,76	Гідрофільний співрозчинник
пропілгаллат	0,667	0,1	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

10

Приклад 12:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	15	2,25	Активний інгредієнт
Labrafac™ PG	260,530	39,06	Ліпофільна допоміжна речовина/маслоподібна допоміжна речовина
Vit E TPGS	390,795	58,59	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
пропілгаллат	0,667	0,1	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

Приклад 13:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	15	2,25	Активний інгредієнт
Labrafac™ PG	260,530	39,06	Ліпофільна допоміжна речовина/маслоподібна допоміжна речовина
Gelucire® 48/16	390,795	58,59	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
пропілгаллат	0,667	0,1	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

5 Приклад 14:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	10	1,5	Активний інгредієнт
Miglyol® 812	262,531	39,36	Ліпофільна допоміжна речовина/маслоподібна допоміжна речовина
Kolliphor® EL	393,797	59,04	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
пропілгаллат	0,667	0,1	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

Приклад 15:

Речовина	Одинична доза (мг/капсула)	Відсотковий вміст (мас. %)	Функція
СПОЛУКА	15	2,25	Активний інгредієнт
Labrafac™ PG	260,530	39,06	Ліпофільна допоміжна речовина/маслоподібна допоміжна речовина
Kolliphor® EL	390,795	58,59	Гідрофільна поверхнево-активна речовина
пропілгаллат	0,667	0,1	Антиоксидант
Загальна кількість	667	100	

IV. Фізична та хімічна характеристика композицій Прикладів:

Провокаційні випробування

Для всіх провокаційних тестів початкова точка часу вказується після повної солюбілізації СПОЛУКИ.

Дослідження дисперсії

Дослідження дисперсії проводять для перевірки поведінки складів при розведенні (відсутність осадження СПОЛУКИ). Дослідження дисперсії з вибраними складами СПОЛУКИ проводять у FaSSGF (pH1,6), FaSSIF (pH6,5) та FeSSIF (pH 5,0). Приблизно 5 мл середовища поміщають у колбу та приблизно 200 мг заповнюючого складу додають до середовища при кімнатній температурі. Отримана суміш є вихровою у початковій точці часу, а потім періодично інвертованою. Осадження лікарського засобу перевіряють впродовж шести (6) годин під мікроскопом.

Дослідження температурного циклу

Дослідження температурного циклу проводять для оцінки у прискорених умовах осадження СПОЛУКИ та розділення фаз у складі при зміні температури. Приблизно 5 г відібраних складів СПОЛУКИ альтернативно зберігаються 24 години при 2-8 °C та 37 °C, впродовж щонайменше шести (6) днів. Зразки оглядають візуально на предмет прозорості, твердих частинок та фазового розділення.

Дослідження часу витримування

Дослідження часу витримування проводять для перевірки будь-яких фізичних змін зовнішнього виду складу з часом при кімнатній температурі. Відібрані наповнюючі склади СПОЛУКИ зберігаються при кімнатній температурі впродовж, щонайменше, семи (7) днів. Зразки досліджують мінімум один раз на день, наприклад, для перевірки прозорості, осадження лікарського засобу, кристалізації лікарського засобу та розділення фаз. Цей тест є індикаторним у відношенні короткочасної фізичної стабільності складу. Крім того, можна візуально перевірити фізичні характеристики вмісту капсули.

Водне провокаційне випробування

Водне провокаційне випробування проводиться для перевірки відсутності осадження СПОЛУКИ при максимальному вмісті води, який може бути присутній у заповнюючому складі під час виробництва та зберігання продукту (воду не додають у склад у якості інгредієнту, хоча оболонка капсули може містити до 8 % води, деякі з яких потенційно можуть перейти у склад заповнювача). Відібрані зародкові склади СПОЛУКИ перевіряються провокаційним випробуванням шляхом додавання приблизно від 6,5 % до 10 % води до складу в залежності від поведінки СПОЛУКИ у складі. Приблизно 2,7 г води відважують у колбу та приблизно 0,3 г води додають для досягнення 10 % води у наповнювачі. Колбу струшують впродовж десяти (10) секунд та залишають при умовах навколишнього середовища для відстоювання впродовж періоду до 10 днів. Проводяться візуальні та мікроскопічні спостереження (осадження лікарського засобу, розділення фаз, фізичний аспект).

Провокаційне випробування пластифікатору

Провокаційне випробування пластифікаторів проводять для перевірки відсутності осадження СПОЛУКИ при гіршому випадку, коли вміст пластифікаторів може бути присутній у складі заповнювача через їх попадання з оболонки капсули. Відібрані заповнюючі склади СПОЛУКИ піддають випробуванню шляхом додавання приблизно 3 % пластифікатору у склад. Приблизно 2,9 г наповнювача відважують у колбу та додають приблизно 0,1 г пластифікатору. Оцінюються гліцерин та полісорб. Колбу струшують впродовж десяти (10) секунд та залишають в умовах навколишнього середовища для осадження впродовж 10 днів. Проводять візуальні та мікроскопічні спостереження (осадження лікарського засобу, розділення фаз, фізичний аспект).

Тест на перетравлення

Експерименти на перетравлення *in vitro* можуть бути виконані аналогічно описаний у літературі методиці (Cuiñé J. et al. 2008. Evaluation of impact of surface-active substance digestion on bioavailability of danazol after oral administration of lipidic self-emulsifying formulations to dogs. J. Pharm. Sci. 97 (2), 995-1012). Тест на перетравлення проводять для перевірки відсутності осадження СПОЛУКИ після перетравлення складу "in-vitro". Приблизно 0,5 г вибраного заповнюючого складу СПОЛУКИ розчиняють у 50 мл SIF розчину. Отриману суміш перемішують магнітною мішалкою при 37 °C впродовж 3 год. Для перевірки осадження СПОЛУКИ проводять мікроскопічні спостереження. Тест на перетравлення також проводиться на складі плацебо (без СПОЛУКИ) паралельно у якості еталону. Відсотковий вміст СПОЛУКИ, солюбілізованої у водній фазі перетравних аліквот, взятих під час експериментів щодо перетравлення, може бути визначено за допомогою ВЕРХ.

Оцінка стабільності розчинів допоміжних речовин

Зразки складів для наступного дослідження фізичної та хімічної стабільності можуть бути приготовані та протестовані на хімічну та фізичну стабільність при зберіганні, наприклад, при 40 °C/відносній вологості 75 % у колбах з бурштинового скла впродовж 1 місяця, 3 місяців або 12 місяців; з використанням аналізів під контролем мікроскопічних досліджень та ВЕРХ.

Оцінка стабільності м'яких желатинових капсул

Стабільність при 25 °C/відносній вологості 60 % та 40 °C/відносній вологості 75 % капсул, що містять партії Прикладів, оцінюють за допомогою ВЕРХ для визначення вмісту та відповідних речовин з використанням наступного аналітичного методу:

ВЕРХ система: Waters UPLC Acquity H-Class або еквівалент; Потік: 1,5 мл/хвил.; Температура колонки: 50 °C; Температура автосамплера: 25 °C; Об'єм інжекції: 3,0 мкл; Колонка: Waters Cortecs Shield RP18 1,6 мкм 2,1*150 мм; Довжина хвилі: 250 нм; Концентрація зразку 20 мкг/мл; Розчинник А: вода + 0,05 % ТФОК (об./об.); Розчинник В: Ацетонітрил + 0,05 % ТФОК (об./об.); Градієнт:

Час (хвил.) %	Розчинник А %	Розчинник В
0,0	98	2
20,0	5	95
20,5	0	100
27,0	0	100
27,5	98	2
32,0	98	2

Композиції Прикладів 7, 7а та 8 демонструють збільшення вмісту домішок менше ніж на 0,1 мас. % при 25 °С/ відносній вологості 60 % у точки часу 1, 3, 6, 9 та 12 місяців.

Композиції Прикладів 7, 7а та 8 демонструють збільшення вмісту домішок менше ніж на 0,1 мас. % при 40 °С/відносній вологості 75 % у точки часу 1, 3 та 6 місяців.

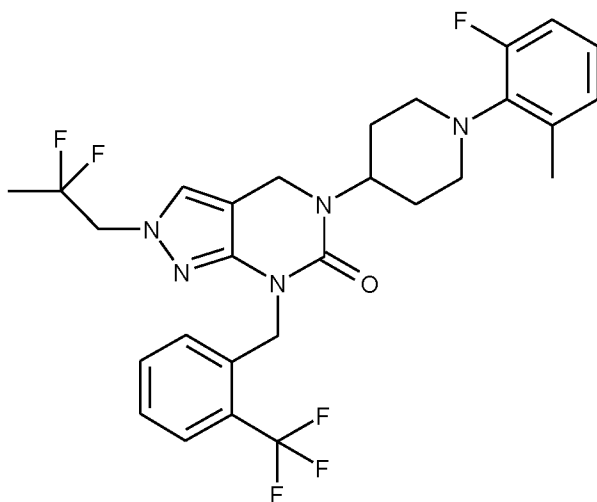
Композиції Прикладів 7, 7а та 8 демонструють стабільні результати щодо вмісту при 25 °С/відносній вологості 60 % у точки часу 1, 3, 6, 9 та 12 місяців.

Композиції Прикладів 7, 7а та 8 демонструють стабільні результати щодо вмісту при 40 °С/відносній вологості 75 % у точки часу 1, 3 та 6 місяців.

Тому, капсули всіх досліджених партій можна вважати стабільними щонайменше 12 місяців при 25 °С /відносній вологості 60 % та щонайменше 6 місяців при 40 °С/відносній вологості 75 %.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка являє собою систему доставки лікарського засобу, яка самоемульгується (SEDDS), систему доставки лікарського засобу, яка самомікроемульгується (SMEDDS), або систему доставки лікарського засобу, яка самонаноемульгується (SNEDDS); причому зазначена фармацевтична композиція містить сполуку 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он:



де зазначена сполука знаходиться у формі вільної основи або у формі фармацевтично прийнятної солі;

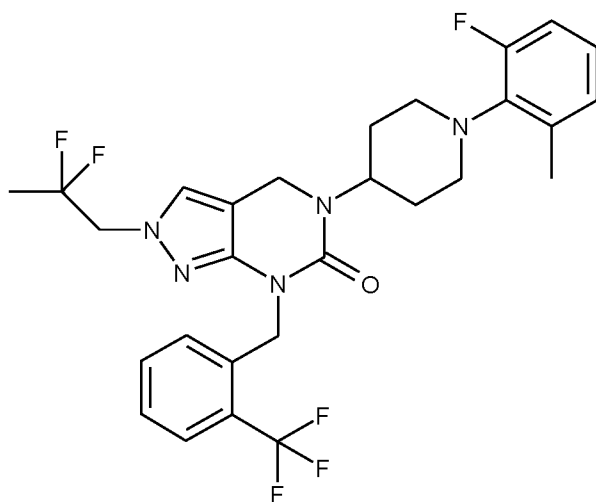
де зазначена фармацевтична композиція містить суміш допоміжних речовин, яка містить:

одну або декілька ліпофільних допоміжних речовин;

одну або декілька гідрофільних поверхнево-активних речовин; та необов'язково один або декілька гідрофільних співрозчинників.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить:

сполуку 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он:



де зазначена сполука знаходиться у формі вільної основи або у формі фармацевтично прийнятної солі;

5 та

суміш допоміжних речовин, яка містить:

у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % однієї або декількох ліпофільних допоміжних речовин, де зазначена(і) ліпофільна(і) допоміжна(і) речовина(и) незалежно вибрана(і) з наступних:

10 гідрофобні поверхнево-активні речовини, вибрані з 1,2-пропандіолових складних моноефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюга та гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюга; та/або

маслоподібні допоміжні речовини, вибрані з тригліцеридних масел із середньою довжиною ланцюга та 1,2-пропандіолових складних діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюга;

15 у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % однієї або декількох гідрофільних поверхнево-активних речовин, де зазначена(і) гідрофільна(і) поверхнево-активна(і) речовина(и) незалежно вибрана(і) з поліетиленгліколь-дериватизованих ліпідів з довгим ланцюгом та поліетиленгліколь-дериватизованих гліцеринових складних моно-/діефірів жирних кислот із середньою довжиною ланцюга; та

20 у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або декількох гідрофільних співрозчинників, де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить:

у загальній кількості приблизно 0,05-5 мас. % 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-ону у формі вільної основи; та

у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % суміші допоміжних речовин, де зазначена суміш допоміжних речовин містить:

у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга;

у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизовану гідрогенізовану рицинову олію; та

35 у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників;

у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга;

у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизовану рицинову олію; та

у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників;

у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга;

45

- у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизований гліцериновий складний моно-/діефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга; та
- 5 у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гліцериновий складний триефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга;
- 10 у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизовану гідрогенізовану рицинову олію; та у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою гліцериновий складний триефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга;
- 15 у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизовану рицинову олію; та у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; або
- 20 у загальній кількості приблизно 20-50 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний діефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга; у загальній кількості приблизно 30-80 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизовану рицинову олію; та
- 25 у загальній кількості приблизно 0-25 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників; де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.
- 30 4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка містить: у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-ону у формі вільної основи; та у загальній кількості щонайменше приблизно 80 мас. % суміші допоміжних речовин; де
- 35 у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга; у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де
- 40 зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизовану гідрогенізовану рицинову олію; та не містить гідрофільного співрозчинника або містить у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю;
- 45 де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.
- 50 5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка складається загалом з: у загальній кількості приблизно 0,075-4,5 мас. % 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-ону у формі вільної основи; та у загальній кількості щонайменше приблизно 90 мас. % суміші допоміжних речовин у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції, де зазначена суміш допоміжних речовин містить:
- 55 у загальній кількості приблизно 20-40 мас. % ліпофільної допоміжної речовини, де зазначена ліпофільна допоміжна речовина являє собою 1,2-пропандіоловий складний моноефір жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга; у загальній кількості приблизно 40-70 мас. % гідрофільної поверхнево-активної речовини, де
- 60 зазначена гідрофільна поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленгліколь-дериватизовану гідрогенізовану рицинову олію; та

не містить гідрофільного співрозчинника або містить у загальній кількості приблизно 10-20 мас. % одного або двох гідрофільних співрозчинників, вибраних з триетилцитрату, етанолу та моноетилового ефіру діетиленгліколю;

де загальна кількість, виражена у мас. %, допоміжних речовин у зазначеній суміші складає 100; та

необов'язково одного або двох звичайно застосовуваних інгредієнтів або добавок, вибраних з одного або двох антиоксидантів, вибраних з:

одного поглинача кисню у кількості нижче приблизно 2 мас. % у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції, та/або

одного перериваючого ланцюг агента у кількості нижче приблизно 0,3 мас. % у перерахунку на загальну масу фармацевтичної композиції;

де загальна кількість, виражена у мас. %, фармацевтичної композиції складає 100.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, де зазначений поглинач кисню присутній відносно загальної маси фармацевтичної композиції у кількості приблизно 0,1-1 мас. %.

7. Фармацевтична композиція за п. 5 або 6, де зазначений перериваючий ланцюг агент присутній відносно загальної маси фармацевтичної композиції у кількості приблизно 0,05-0,2 мас. %.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, де зазначеною фармацевтичною композицією заповнюють м'які желатинові капсули.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, де 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он у кристалічній формі використовують для одержання зазначеної композиції.

10. Кристалічна форма 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-ону, яка характеризується наявністю піків у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах рефракції 2θ : $6,2^\circ$, $9,5^\circ$ та $14,4^\circ$; де зазначену діаграму порошкової рентгенівської дифракції отримують за допомогою комбінованого випромінювання $\text{Cu K}\alpha_1$ та $\text{K}\alpha_2$, без видалення $\text{K}\alpha_2$; та точність значень 2θ знаходиться у діапазоні $2\theta \pm 0,2^\circ$.

11. Кристалічна форма 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-ону за п. 10, яка характеризується наявністю піків у діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах рефракції 2θ : $6,2^\circ$, $9,5^\circ$, $14,4^\circ$, $15,7^\circ$ та $18,6^\circ$; де зазначену діаграму порошкової рентгенівської дифракції отримують за допомогою комбінованого випромінювання $\text{Cu K}\alpha_1$ та $\text{K}\alpha_2$, без видалення $\text{K}\alpha_2$; та точність значень 2θ знаходиться у діапазоні $2\theta \pm 0,2^\circ$.

12. Кристалічна форма 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-ону за п. 11, яка має температуру плавлення приблизно 163°C , як визначено за допомогою диференційної скануючої калориметрії.

13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9 для застосування як лікарського засобу.

14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9 для застосування для запобігання/профілактики або лікування захворювань та розладів, пов'язаних з патогенетичними подіями, які пов'язані з підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR .

15. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9 для застосування для запобігання/профілактики або лікування захворювань та розладів, вибраних з наступних: васкулітні захворювання або розлади, запальні захворювання або розлади, які включають внутрішньосудинне вивільнення мікроезигул, імунокомплексні (IC) захворювання або розлади, нейродегенеративні захворювання або розлади, обумовлені активацією комплементу запальні захворювання або розлади, бульозні захворювання або розлади, захворювання або розлади, пов'язані з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, запальні захворювання або розлади кишечника, аутоімунні захворювання або розлади та злоякісне новоутворення.

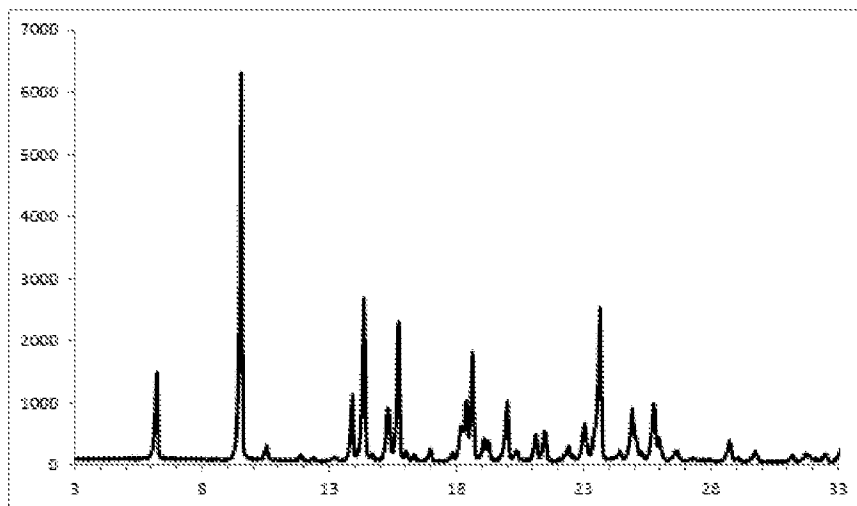


Fig. 1

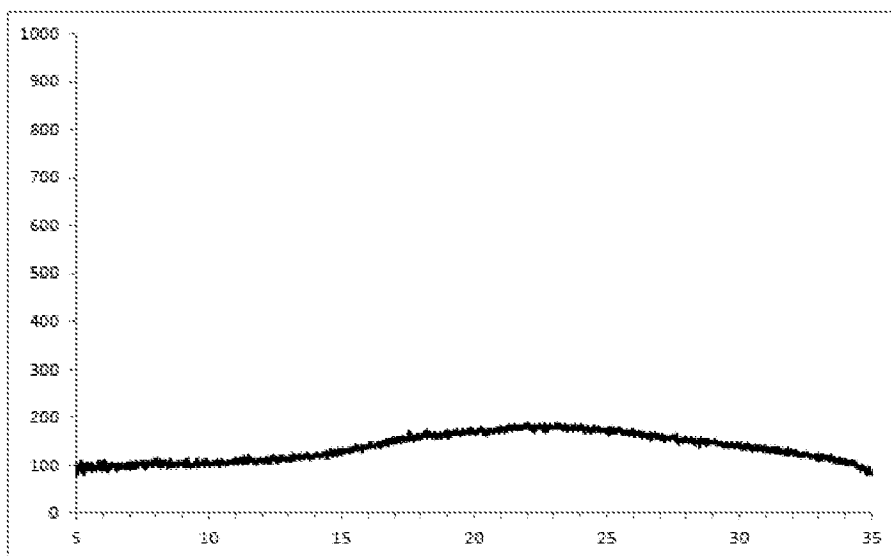


Fig. 2