



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 128186

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/569 (2006.01)

A61K 47/14 (2017.01)

A61P 25/28 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2020 03834	(72) Винахідник(и):	Альхадеф Пауль (SE), Доверског Магнус (SE), Йохансон Мая (SE), Мейєр Томас (SE), Схіппер Ніколаас (SE)
(22) Дата подання заявки:	27.11.2018	(73) Володілець (володільці):	УМЕКРАЙН КОГНІШН АБ, Karolinska Institutet Science Park Nanna Svartz väg 6A, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	02.05.2024	(74) Представник:	Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	62/590,757	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2015/114308 A1, 06.08.2015 WO 2016/033556 A1, 03.03.2016 COLIN CREWS ET AL: "Quantitation of the Main Constituents of Some Authentic Sesame Seed Oils of Different Origin", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 54, no. 17, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 6266-6270
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	27.11.2017		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.10.2020, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	01.05.2024, Бюл.№ 18		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2018/082727, 27.11.2018		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ 3 α -ЕТИНІЛ-3 β -ГІДРОКСІАНДРОСТАН-17-ОНУ ОКСИМУ**(57) Реферат:**

Даний винахід спрямований на нову фармацевтичну композицію, яка включає 3 α -етиніл-3 β -гідроксіандростан-17-ону оксим у кількості 0,1-10 мас. % від загальної маси композиції; і носій, який містить (а) 45-100 % складного моноефіру; (b) за необхідності до 51 % складного диефіру; і (с) за необхідності приблизно до 10 % складного триефіру. Також заявлений спосіб лікування медичних станів, таких як гіперсомнія й печінкова енцефалопатія, з використанням заявленої фармацевтичної композиції.

UA 128186 C2

Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нової фармацевтичної композиції, до її застосування в терапії, такий як лікування медичних станів, таких як гіперсомнія й печінкова енцефалопатія.

Попередній рівень техніки

Одна із самих більших проблем у розробці фармацевтичних препаратів полягає в тому, що лікарські сполуки дуже часто є нерозчинними або погано розчинними у водному середовищі. Недостатня розчинність лікарського засобу у свою чергу означає недостатню біодоступність і поганий рівень лікарського засобу в плазмі при введенні суб'єктам, таким як люди й тварини.

Установлено, що від 40 % до 70 % усіх нових хімічних речовин, визначених у програмах пошуку ліків, недостатньо розчинні у водному середовищі (M. Lindenberg, S et al.: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 58, no.2, pp. 265-278, 2004; D.J. Hauss: *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 170, pp. 1-339, Informa Healthcare NC, 2007; Gupta et al.; Volume 2013, Article ID 848043 Review Article <http://dx.doi.org/10.1155/2013/848043>).

Учені досліджували різні способи розв'язання проблеми низької розчинності ліків, щоб підвищити біодоступність погано абсорбованих ліків, з метою підвищення їх клінічної ефективності при пероральному прийманні. Такі технології, як збільшення площі поверхні й, отже, підвищення розчинення, іноді можуть розв'язати проблеми розчинності. Іншими способами, які можуть також розв'язати проблеми біодоступності, є додавання поверхнево-активних речовин і полімерів. Проте, кожна хімічна сполука має свої унікальні хімічні й фізичні властивості й, отже, має свої власні різні проблеми при виготовленні фармацевтичного препарату, який може проявляти свою клінічну ефективність.

Приготування лікарського засобу в різних типах ліпідів корисно для конкретних лікарських засобів. Ліпідні композиції для перорального введення звичайно складаються з лікарського засобу, розчиненого в суміші допоміжних речовин із широким спектром фізико-хімічних властивостей, починаючи від чистих тригліцеридних олій, моно- і дигліцеридів і значної частини ліпофільних або гідрофільних поверхнево-активних речовин і співрозчинників.

Основним критерієм при виборі придатних допоміжних речовин для будь-якої композиції на основі ліпідів є визначення однієї або декількох допоміжних речовин, які мають здатність розчиняти повну дозу й у той же час забезпечують приготовлену стандартну дозу лікарського засобу, яку можна приймати перорально, і яка має розмір, придатний для проковтування пацієнтом. Звичайно лікарське навантаження в комбінації з розміром таблетки або капсули є обмежуючим чинником.

Композиції на основі ліпідів можуть містити тільки один ліпід або суміш різних типів ліпідів у комбінації. Також часто при готуванні погано розчинного лікарського засобу потрібно також включати одну або декілька додаткових допоміжних речовин для одержання задовільної розчинності, а також стабільності лікарського засобу. Фармацевтичні препарати, які містять кілька типів ліпідних систем у комбінаціях, часто складні у виготовленні, і, отже, вартість товарів зростає.

Самоемульгуючі системи доставки ліків (SEDDS) можуть бути корисні для приготування погано розчинних ліків. Однак далеко не всі сполуки на основі ліпідів досягли фармацевтичного ринку. Харчові олії, які є логічним і кращим вибором ліпідних допоміжних речовин для розробки SEDDS, рідко вибираються через їхню погану здатність до розчинення великих кількостей ліпофільних ліків. Властивості самоемульгування також вимагають включення в композицію відносно більших кількостей поверхнево-активної речовини на додаток до масляного носія лікарського засобу.

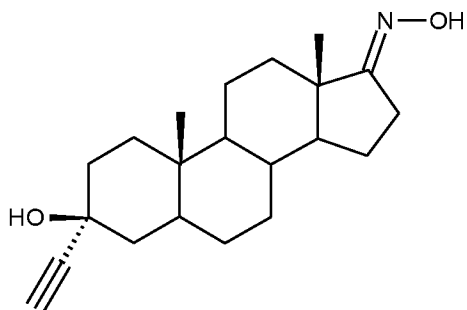
Суміш моно- і дигліцеридів каприлової/капринової кислоти (Akoline) є емульгатором природного походження, який є кращим, оскільки він вважається більш безпечним, ніж синтетичні комерційні поверхнево-активні речовини. Однак серед фахівців в області фармацевтики визнається, що такі допоміжні речовини мають обмежену ефективність самоемульгування (P.P. Constantinides; *Pharmaceutical Research*, vol. 12, no. 11. Pp. 1561-1572, 1995).

Звичайно концентрація поверхнево-активної речовини становить від 30 до 60 % від загальної композиції для утворення SEDDS (C.W. Pouton; *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 27, no. 2-3, pp. 335-348, 1985). Більші кількості поверхнево-активних речовин можуть викликати подразнення шлунково-кишкового тракту. Поверхнево-активні речовини, включені в композицію SEDDS, повинні мати відносно високе значення ГЛБ і гідрофільність, щоб забезпечити швидке й легке диспергування у водній рідині ШКТ у вигляді дуже тонкодисперсної емульсії олія-у-воді, і, отже, можуть бути досягнуті гарні самоемульгуючі властивості. Крім того, один або декілька співрозчинників часто додають у композицію, щоб сприяти розчиненню високих концентрацій лікарського засобу.

Сполука 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим у цей час вивчають у клінічних випробуваннях II фази для лікування печінкової енцефалопатії (ПЕ) і гіперсомнії (ГС). Одна із проблем, пов'язаних із цією сполукою, полягає в тому, що вона має погану розчинність у водному середовищі, і, отже, існує необхідність у способі приготування цієї сполуки для одержання клінічно й комерційно придатного лікарського продукту.

Опис винаходу

Сполука 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим (Сполука I)

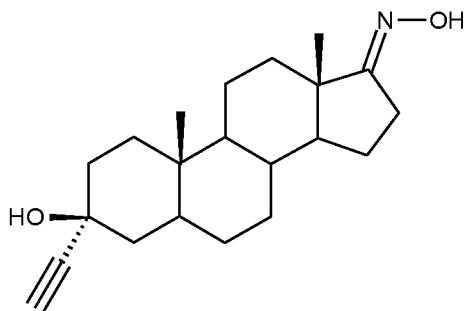


Сполука I

має погану розчинність у водних середовищах, що, у свою чергу, означає, що лікарське навантаження є низьким, і тому важко досягти клінічно терапевтичної дози без призначення пацієнтам надмірної кількості доз лікарського засобу. Для забезпечення можливості приготування із цієї сполуки фармацевтичного лікарського продукту, що забезпечує достатнє лікарське навантаження й, отже, досягнення клінічно достатнього терапевтичного ефекту лікарського продукту, була розроблена нова фармацевтична композиція.

Одним аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка включає:

(i) 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим



; i

(ii) носій, який містить

(a) 45-100 % складного моноефіру;

(b) за необхідності, до 51 % складного діефіру;

(c) за необхідності, до 10 % складного триефіру;

де складний моноефір, складний діефір (якщо є) і/або складний триефір (якщо є) містить жирну кислоту, обрану з однієї або декількох з:

- каприлової кислоти (C8) у кількості 50-90 %;

- капринової кислоти (C10) у кількості 10-50 %;

- капронової кислоти (C6) у кількості до 3 %;

- лауринової кислоти (C12) у кількості до 100 %;

- пальмітинової кислоти (C16) у кількості до 12 %;

- міристинової кислоти (C14) у кількості до 3 %;

- стеаринової кислоти (C18) у кількості до 6 %;

- олеїнової кислоти (C18:1) у кількості до 100 %;

- лінолевої кислоти (C18:2) у кількості до 35 %; і де

кількість сполуки 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить 0,1-10 мас. % від загальної маси композиції.

В одному аспекті винаходу фармацевтична композиція за даним винаходом включає 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим у кількості від 0,1 до 10 мас. % від загальної маси композиції, і наповнювач, який містить:

- (a) 45-100 % складного моноефіру;
- (b) за необхідності до 51 % складного диефіру;
- (c) за необхідності до 10 % складного триєфіру;

де жирна кислота (кислоти), що утворює складний моноефір (моноефіри), і жирна кислота (кислоти), що утворює необов'язковий складний ди- і/або триєфір (ефіри), обрана з однієї або декількох з каприлової кислоти (C8), капринової кислоти (C10), капронової кислоти (C6), лауринової кислоти (C12), пальмітинової кислоти (C16), міристинової кислоти (C14), стеаринової кислоти (C18), олеїнової кислоти (C18:1) і лінолевої кислоти (C18:2).

В одному аспекті загальна кількість вищевказаного складного ефіру (ефірів) жирних кислот, який утворює носій, становить 100 % носія, і носій повністю складається з одного або декількох з вищевказаних складних ефірів жирних кислот.

В одному аспекті винаходу носій є складним моноефіром.

У ще одному аспекті винаходу носій є суміш складного моноефіру й складного диефіру.

У ще одному аспекті винаходу носій є суміш складного моноефіру й складного триєфіру.

У ще одному аспекті винаходу носій є суміш складного моноефіру, складного диефіру й складного триєфіру.

Даний винахід є зовсім несподіваним у тому, що біодоступність і вплив лікарського засобу 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима можуть бути збільшені шляхом приготування зазначеної сполуки відповідно до даного винаходу.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де включення поверхнево-активної речовини або будь-якої іншої допоміжної речовини в композицію на додаток до наповнювача не потрібне.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, яка складається тільки з 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима й тільки визначеного вище носія.

Один аспект винаходу представляє фармацевтичну композицію, як описано й заявлено в даному документі, яка складається з 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима й тільки визначеного вище носія, де вищевказаний складний ефір (ефіри) жирної кислоти, який утворює носій, становить 100 % від носія.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де кількість 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 0,1 до 5 мас. % від загальної маси композиції.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, у якій кількість 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить 0,1-4 мас. % від загальної маси композиції.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де кількість носія в зазначеній фармацевтичній композиції становить від 90 до 99,9 мас. % від загальної маси композиції.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де кількість носія в зазначеній фармацевтичній композиції становить 95-99,9 мас. % від загальної маси композиції.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, яка забезпечує розчинність 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима в носії до 50 мг/мл.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, яка забезпечує розчинність 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима в носії до 40 мг/мл.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, яка забезпечує розчинність 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима в носії до 60 мг/мл.

Ще одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, яка забезпечує розчинність 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима в носії до 100 мг/мл, наприклад, до 90 мг/мл, або до 80 мг/мл, або до 70 мг/мл, або до 60 мг/мл, або до 50 мг/мл, або до 40 мг/мл, або до 30 мг/мл, або до 20 мг/мл, або до 10 мг/мл.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де складний моноефір, складний диефір (якщо є) і/або складний триєфір (якщо є) містить жирну кислоту каприлову кислоту (C8) у кількості 50-90 %; і жирну кислоту капринову кислоту (C10) у кількості 10-50 %.

Прикладами складних моноефірів, які можуть бути використані в носії згідно з винаходом, є моногліцериди, обрані з будь-якого з наступних: гліцерин монокапроат, гліцерин

монокаприлат, гліцерин монодеканоат, гліцерин монолаурат, гліцерин мономіристант, гліцерин монопальмітат, гліцерин моностеарат, гліцерин моноолеолат, і гліцерин монолінолеат.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, описана й заявлена в даному документі, що містить гліцеринові моноефіри каприлової кислоти й капринової кислоти як носія.

5 Ще одним прикладом складних моноефірів, які можуть бути корисні в носії згідно з винаходом, є моноефіри пропіленгліколю, обрані з кожного із пропіленгліколю каприлату, пропіленгліколю капроата й пропіленгліколю деканоата.

10 Додаткові приклади складних моноефірів, які можуть бути використані в носії згідно з винаходом, обрані з кожного із пропіленгліколю пальмітату, пропіленгліколю стеарата й пропіленгліколю лінолеату.

Іншими прикладами складних моноефірів, які можуть бути використані в носії згідно з винаходом, є складні ефіри пропіленгліколю й жирних кислот, обрані з кожного із пропіленгліколю ізостеарату, пропіленгліколю лаурату, пропіленгліколю міристанту, пропіленгліколю олеату й пропіленгліколю олеату SE.

15 Прикладами складних діефірів, які можуть бути використані в носії згідно з винаходом, є складні ефіри пропіленгліколю й жирних кислот, такі як будь-який діефір, обраний із пропіленгліколю дикапроату, пропіленгліколю дикаприлату, пропіленгліколю дидеканоату, пропіленгліколю дилаурату, пропіленгліколю диміристанту, пропіленгліколю дипальмітату, пропіленгліколю дистеарату, пропіленгліколю диолеату й пропіленгліколю дилінолеату.

20 Іншими прикладами складних діефірів, які можуть бути використані в носії згідно з винаходом, є складні ефіри гліцерину й жирних кислот, такі як будь-які діефіри, обрані із гліцерину дикапроату, гліцерину дикаприлату, гліцерину дидеканоату, гліцерину дилаурату, гліцерину диміристанту, гліцерину дипальмітату, гліцерину дистеарату, гліцерину диолеату й гліцерину дилінолеату.

25 Аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де складний моноефір є моногліцерид, складний діефір, якщо є присутнім, є диігліцерид, а складний триефір, якщо є присутнім, є тригліцерид.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де носій є суміш гліцерину монокаприлату й гліцерину монодеканоату, тобто суміш гліцеринових моноефірів каприлового ефіру й капринового ефіру, таких як, наприклад, Imwitor 742®.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де носій є суміш моно- і диігліцеридів каприлової і капринової кислот, таких як, наприклад, Akoline MCM®.

35 Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де носій є суміш моно- і диігліцеридів каприлової і капринової кислот, таких як, наприклад, Sартul® MCM.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де носієм є гліцерил моноолеат, такий як, наприклад, Cithrol GMO®.

40 Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де носієм є пропіленгліколь монолаурат, такий як, наприклад, Lauroglycol FCC®.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де носій є олеоїл макрогол-6 гліцерид, такий як, наприклад, Labrafil M1944 CS®.

45 Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де носій є поліоксиетилен-8 каприловий/каприновий гліцерид, такий як, наприклад, Acconon MC8-2®.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція відповідно до того, як описано й заявлено в даному документі, де носієм є пропіленгліколю монокаприлат, такий як, наприклад, Carpyol 90® або Carpyol PGMС®.

50 Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, що включає складний моноефір, складний діефір (якщо є) і/або складний триефір (якщо є) жирної кислоти каприлової кислоти (C8) і жирної кислоти капринової кислоти (C10), де кількість складного ефіру каприлової кислоти (C8) становить 50-90 %, а кількість складного ефіру капринової кислоти (C10) становить 10-50 % в носії з фармацевтичної композиції за винаходом.

55 Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де носієм є складний ефір каприлової кислоти (C8) у кількості 50-90 %; і складний ефір капринової кислоти (C10) у кількості 10-50 %, причому складний ефір каприлової кислоти (C8) і складний ефір капринової кислоти (C10) становлять у цілому 100 %.

60 Опис креслень

Фіг. 1 є графік, що показує, що концентрація в плазмі сполуки ІНЛ (досліджуваних нових ліків) 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима підвищувалася пропорційно збільшенню дози з константами пропорційності β , рівними 1,01 для $C_{\max}$ і 1,12 для $AUC_{0-\infty}$ (середнє значення $\pm$ SEM), після однократної пероральної дози (1, 3, 10, 30, 100 і 200 мг, відповідно) і для шести суб'єктів на дозу в дослідженні SAD (дослідженні дії однократних наростаючих доз).

На Фіг. 2A показана концентрація в плазмі сполуки ІНЛ 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима (середнє значення $\pm$ SEM) після першої однократної пероральної дози в дослідженні MAD (дослідженні багаторазових наростаючих доз) (дослідження першої дози MAD). Доза в дослідженні MAD включала 50 мг один раз на добу, 50 мг два рази на добу (тобто 100 мг) і 100 мг два рази на добу (тобто 200 мг), по шість суб'єктів на дозу.

На Фіг. 2B показана концентрація в плазмі сполуки ІНЛ 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима (середнє значення $\pm$ SEM) після повторного введення протягом п'яти днів (остання доза дослідження MAD). Доза складала 50 мг один раз на добу, 50 мг два рази на добу (тобто 100 мг) і 100 мг два рази на добу (тобто 200 мг), по шість суб'єктів на дозу.

Визначення

Вираз "погано розчинний", використовуване в даному документі під час обговорення розчинності у водному середовищі 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима, відноситься до розчинності за величиною мкг/мл. Показано, що розчинність 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима у воді становить усього 1,5 мкг/мл, 0,2 мкг/мл в SGF (штучному шлунковому соку), 7 мкг/мл в FaSSiF (штучному кишковому соку в стані натще) і 19 мкг/мл в FeSSiF (у штучному кишковому соку в стані після приймання їжі).

Вираз "сполука ІНЛ" у даному документі визначена як 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксим (що також згадується як Сполука І в описі даної заявки).

Вираз "біоеквівалентний продукт" або "продукт, що демонструє біоеквівалентність" у даному документі визначається як продукт, який містить 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксим у якості терапевтичного агента, у тій же пероральній лікарській формі й у тій же кількості дози або концентрації зазначеної сполуки, і який має ідентичне значення $AUC \pm 20\%$ і/або ідентичне значення $C_{\max} \pm 20\%$, і який показує такий же або подібний терапевтичний ефект.

Вираз " $C_{\max}$ " у даному документі визначається як максимальна концентрація терапевтичної сполуки 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима, яка досягається в конкретний момент часу від моменту введення сполуки людині.

Вираз "AUC" (площа під кривою) визначається в даному документі як міра абсорбції лікарського засобу. Більша величина AUC означає, що лікарський засіб має більш високу абсорбцію ліків у суб'єкта, тоді як менша величина AUC означає, що лікарський засіб має більш низьку абсорбцію ліків.

Вираз "велика кількість носія", використовуваний в описі, означає 90-99,9 мас. % від загальної маси композиції, наприклад, 95-99,9 мас. % від загальної маси композиції.

Вираз "сполука ІНЛ", використовуваний у всьому описі, означає фармацевтичну сполуку, яка містить 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксим, і використовуваний у клінічному дослідженні I фази, зазначеному в цьому описі.

Вираз "ФК", використовуваний в описі, означає фармакокінетичні властивості досліджуваної сполуки.

Вираз "SAD" визначається як "однократна наростаюча доза", тобто, що починається з більш низької дози й зі збільшенням кожної дози 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима відповідно до протоколу клінічного випробування.

Вираз "MAD" визначається як "багаторазова наростаюча доза", тобто, що починається з більш низької дози й зі збільшенням кожної дози 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима відповідно до протоколу клінічного випробування.

Використовуване в даному документі формулювання "один раз на добу" означає, що 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан 17-ону оксим застосовують у суб'єкта тільки один раз на добу.

Використовуване в даному документі формулювання "двічі на добу" або "BID" означає, що 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксим застосовують у певній дозі два рази на добу; тобто доза 50 мг два рази на добу (BID) означає, що добова доза становить 100 мг/добу, а формулювання 100 мг два рази на добу (BID) означає, що добова доза становить 200 мг на добу.

Використовуваний в даному документі вираз "носій" визначається як складний моноєфір, за необхідності в комбінації зі складним дієфіром і, за необхідності, також у комбінації зі складним триєфіром.

Використовуваний в даному документі вираз "складний ефір (ефіри) жирної кислоти" визначається як складний ефір, який утворюється при взаємодії жирної кислоти або карбонової кислоти зі спиртом з утворенням складного моноефіру, складного діефіру або складного триефіру, або їх комбінації. Коли спирт є гліцерин, одержуваний складний ефір (ефіри) жирних кислот може бути моногліцерид, дигліцерид або тригліцерид, або комбінацією зазначеного моно-, ди- або тригліцериду.

Використовуваний у даному документі відсоток жирних кислот означає, що загальна кількість конкретної жирної кислоти або загальна кількість двох або більше конкретних жирних кислот завжди повинна становити 100 %. Якщо в утворенні складного ефіру присутня тільки одна жирна кислота, то вміст жирної кислоти повинен становити 100 % від загальної кількості жирних кислот; коли використовують дві або більше жирні кислоти, наприклад, якщо використовують конкретну жирну кислоту, для якої процентні вмісти, як тут описано й заявлено, становлять менше 100 %, загальна кількість жирних кислот повинна становити в цілому 100 %, і так далі.

Форми однини, використовувані в даному описі, також включають посилання на множину, якщо в контексті явно не зазначене інше.

Вираз "печінкова енцефалопатія типу А" звичайно означає печінкову енцефалопатію, асоційовану з гострою печінковою недостатністю, звичайно пов'язану з набряком головного мозку.

Вираз "печінкова енцефалопатія типу В" звичайно означає печінкову енцефалопатію (шунтування), викликану портосистемним шунтуванням без асоційованого дійсного захворювання печінки.

Вираз "печінкова енцефалопатія типу С" звичайно має на увазі печінкову енцефалопатію, що виникає в пацієнтів із цирозом печінки - цей тип підрозділяється на епізодичну, персистентну й мінімальну енцефалопатію.

Вираз "мінімальна печінкова енцефалопатія" звичайно означає печінкову енцефалопатію, яка не приводить до клінічно вираженої когнітивної дисфункції, але може бути продемонстрована за допомогою психоневрологічних досліджень.

Вираз "маніфестна печінкова енцефалопатія" звичайно означає клінічно виражену печінкову енцефалопатію, що проявляється як психоневрологічний синдром з більшим спектром психічних і моторних розладів. Маніфестна печінкова енцефалопатія може виникати епізодично, протягом декількох годин або днів у раніше стабільних пацієнтів, або в пацієнтів можуть спостерігатися стійкі психоневрологічні порушення.

Вираз "гіперсомнолентність" означає групу розладів, що характеризуються надмірною сонливістю в денний час, яка виникає, незважаючи на те, що в суб'єкта звичайно відзначається нормальна якість і тривалість нічного сну.

Вираз "нарколепсія" включає як нарколепсію 1 типу (з катаплексією), так і нарколепсію 2 типу (без катаплексії).

Фармацевтичні композиції й дозування

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 1 мг до 200 мг.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 10 мг до 100 мг.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 3 мг до 30 мг.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 30 мг до 60 мг.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де добова доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 1 мг/доба до 200 мг/доба.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де добова доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 50 мг/доба до 100 мг/доба.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де добова доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 20 мг/доба до 160 мг/доба.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де добова доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 40 мг/доба до 160 мг/доба.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де добова доза 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима становить від 80 мг/доба до 160 мг/доба.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де зазначену добову дозу застосовують один раз на добу.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де зазначену добову дозу застосовують два рази на добу.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де зазначена композиція поміщена в капсулу.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де зазначена капсула містить від 5 мг до 40 мг 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де зазначена капсула містить від 10 мг до 20 мг 3α -етиніл- 3β -гідроксиандростан-17-ону оксима.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, описана й заявлена в даному документі, що містить додатковий терапевтичний агент, використовуваний у якості стандартного засобу лікування печінкової енцефалопатії.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, де додатковий терапевтичний агент є сполука, яка знижує утворення аміаку.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, описана й заявлена в даному документі, де сполука, яка знижує утворення аміаку, обрана з рифаксиміну, лактулози, орнітину фенілацетату й гліцерину фенілбутирату.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, описана й заявлена в даному документі, у якій сполукою, що знижує утворення аміаку, є рифаксимін.

Одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, описана й заявлена в даному документі, у якій сполукою, що знижує утворення аміаку, є лактулоза.

Ще одним аспектом винаходу є комбінований продукт, який містить:

- (i) фармацевтичну композицію, як описано й заявлено в даному документі; і
- (ii) сполуку, яка знижує утворення аміаку.

У ще одному аспекті винаходу комбінований продукт, як описано й заявлено в даному документі, є набором з комбінації частин.

Ще одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція або капсула, заповнена зазначеною композицією, як описано й заявлено в даному документі, що включає додатковий терапевтичний агент, придатний для лікування гіперсомнії.

Ще одним аспектом винаходу є комбінований продукт, який містить:

- (i) фармацевтичну композицію, як описано й заявлено в даному документі; і
- (ii) терапевтичний агент, придатний для лікування гіперсомнії.

Додатковий терапевтичний засіб, придатний для лікування гіперсомнії, може бути обраний з будь-якого з оксидату натрію (Xyrem®), модафінілу (Provigil®), армодафінілу (Nuvigil®), метилфенідату, амфетаміну, (R)-2-аміно-3-фенілпропілкарбамату гідрохлориду (JZP-110), JZP-507, JZP-258, оксалату, такого як есциталопраму оксалат, і пітолізанту (Wakix®).

У ще одному аспекті винаходу комбінований продукт, як описано в даному документі, є набором з комбінації частин.

Ще одним аспектом винаходу є лікарський продукт, який біоеквівалентний фармацевтичному препарату або біоеквівалентний комбінації, як описано й заявлено в даному документі.

Медичне застосування й медичне лікування

Пацієнти, які страждають на печінкову енцефалопатію, можуть проявляти симптоми, включаючи порушення циклу сну-пильнування, когнітивної функції, пам'яті, навчання, рухової координації, свідомості, зниження рівня енергії й зміни особистості, когнітивні порушення, дезорієнтацію й кому, але не обмежуючись цим.

Одним аспектом даного винаходу є спосіб лікування печінкової енцефалопатії, де фармацевтичну композицію, як описано й заявлено в даному документі, застосовують у суб'єкта, який потребує такого лікування.

Ще одним аспектом винаходу є спосіб профілактики печінкової енцефалопатії, де фармацевтичну композицію, як описано й заявлено в даному документі, застосовують у суб'єкта, який потребує такого лікування.

Ще одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, для використання в способі лікування або профілактики печінкової енцефалопатії.

Ще одним аспектом винаходу є застосування фармацевтичної композиції, як описано й заявлено в даному документі, для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики печінкової енцефалопатії.

В одному варіанті здійснення винаходу зазначена печінкова енцефалопатія обрана з будь-якої з печінкової енцефалопатії типу А, печінкової енцефалопатії типу В, печінкової енцефалопатії типу С, мінімальної печінкової енцефалопатії й маніфестної печінкової енцефалопатії.

Одним аспектом даного винаходу є спосіб лікування гіперсомнолентності, де фармацевтичну композицію, як описано й заявлено в даному документі, застосовують у суб'єкта, який потребує такого лікування.

Ще одним аспектом винаходу є спосіб профілактики гіпертонічної хвороби, де фармацевтичну композицію, описану й заявлену в даному документі, застосовують у суб'єкта, який потребує такого лікування.

Ще одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, для застосування в способі лікування або профілактики гіперсомнолентності.

Ще одним аспектом винаходу є застосування фармацевтичної композиції, як описано й заявлено в даному документі, для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики гіперсомнолентності.

В одному варіанті здійснення винаходу гіперсомнолентність обрана із групи, яка складається з ідіопатичної гіперсомнії, рецидивуючої гіперсомнії, нарколепсії, порушення сну під час змінної роботи, надмірної сонливості, ендозепін-залежного рецидивуючого ступору й амфетамін-резистентної гіперсомнії.

У деяких інших варіантах здійснення гіперсомнолентність пов'язана з розладом, обраним із групи, яка складається із синдрому неспокійних ніг, нічної дистонії, нічного рухового розладу, синдрому Клейна-Левіна, хвороби Паркінсона, розладу, пов'язаного з ліками або речовиною, психічного розладу, порушення поведінки у фазі сну зі швидкими рухами очей (REM), нічної лобової дистонії, нічного рухового розладу, обструктивного апное у ві сні, цирозу печінки й печінкової енцефалопатії.

Способи застосування

Фармацевтична композиція, як описано й заявлено в даному документі, може бути застосована ентеральним способом. Приклади ентерального введення включають введення в стравохід, шлунок й тонку й товсту кишку (тобто в шлунково-кишковий тракт). Способи застосування включають пероральний, сублінгвальний (розчинення препарату під язиком) і ректальний.

В одному аспекті винаходу фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу застосовують перорально.

Спосіб одержання композицій

Фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу готують шляхом попереднього нагрівання носія, як визначено в даному документі, до придатної температури, після чого 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим, за необхідності в мікронізованій формі, додають до зазначеного носія при перемішуванні за придатної температури до одержання прозорого розчину.

3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим може бути отриманий відповідно до процедури синтезу, описаної в опублікованій заявці на патент WO 2008/063128.

Одним аспектом винаходу є спосіб одержання фармацевтичної композиції, як описано й заявлено в даному документі, де:

(i) носій, як тут описано й заявлено в даному документі, нагрівають до температури від 15 °C до 80 °C; і

(ii) 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим, за необхідності в мікронізованій формі, додають у носій при перемішуванні й за температури від 15 °C до 80 °C до повного розчинення сполуки й одержання прозорого розчину, після чого розчин за необхідності розливають у капсули.

В одному аспекті винаходу температура для нагрівання носія на етапі (i) вище становить від 60 °C до 75 °C.

В одному аспекті винаходу температуру для наповнення капсули знижують приблизно до 30 °C.

Ще одним аспектом винаходу є фармацевтична композиція, яку можна одержати будь-яким одним способом, як описано й заявлено в даному документі.

Приклади

Розчинність 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима (Сполуки I) випробовували в

різних носіях.

Загальний опис

Розчинність Сполуки I оцінювали в різних носіях. Сполуку I зважували в маленьких флаконах і додавали відому кількість носія. Зразок нагрівали, якщо було потрібно для плавлення носія, до температури приблизно від 15 °C до 80 °C і перемішували вихровою або магнітною мішалкою. Для оцінки розчинності Сполуки I за допомогою візуального контролю в систему додавали більше Сполуки I або носія.

Приклад 1

Каприновий/каприловий моногліцерид (1,02 г) [Imwitor® 742, отриманий від IOI Oleo] нагрівали до 40 °C. Мікронізовану Сполуку I додавали в аліквотах і суміш перемішували вихровою мішалкою. Додавання продовжували доти, поки виходив прозорий розчин після змішування. Усього 28 мг Сполуки I приводило до прозорого розчину, але 31 мг не розчинялося.

Приклад 2

Гліцерин моноолеат [Cithrol GMO від Croda Health Care] плавили при 50 °C. Мікронізовану Сполуку I зважували у флаконі (3,9 мг) і додавали гліцерин моноолеат (413 мг). Зразок нагрівали й перемішували вихровою мішалкою. Прозорий розчин не був отриманий. Додаткова кількість гліцерину моноолеату (83 мг) приводила до прозорого розчину. Очевидно, суміш твердне за кімнатної температури.

Приклад 3

Мікронізовану Сполуку I (1,3 мг) додавали до oleoil-макрогол-6 гліцериду [Labrafil M1944 CS від Gattefossé] (0,91 г). Зразок нагрівали приблизно до 40 °C і перемішували вихровою мішалкою. Був отриманий прозорий розчин. Додавали Сполуку I (3,3 мг), усе ще одержуючи прозорий розчин після нагрівання до 40 °C і перемішування вихровою мішалкою. Подальше додавання Сполуки I (3,0 мг) приводило до нерозчиненого матеріалу після багаторазового перемішування вихровою мішалкою й нагрівання.

Приклад 4

Мікронізовану Сполуку I зважували у флаконі (1,8 мг) і додавали пропіленгліколь монолаурат [Lauroglycol FCC від Gattefossé] (100 мкл). Зразок перемішували вихровою мішалкою за кімнатної температури. Не було отримано прозорого розчину. Порціями додавали пропіленгліколь монолаурат (2×100 мкл), і після перемішування вихровою мішалкою одержували прозорий розчин.

Приклад 5

Мікронізовану Сполуку I зважували у флаконі (25,9 мг) і додавали пропіленгліколь монокаприлат типу I [Capryol PGMC від Gattefossé] (0,991 г). Зразок перемішували за кімнатної температури протягом приблизно 60 хвилин, і з'являвся нерозчинений матеріал. Додавали додатковий пропіленгліколь монокаприлат типу I (0,994 г), і після 60 хвилин перемішування за кімнатної температури одержували прозорий розчин. Додавали Сполуку I (6 мг), і при перемішуванні знову одержували прозорий розчин. Додавання Сполуки I (3 мг) приводило до нерозчиненого матеріалу після перемішування за кімнатної температури протягом 60 хвилин.

Приклад 6

Мікронізовану Сполуку I зважували у флаконі (26,2 мг) і додавали пропіленгліколь монокаприлат типу II [Capryol 90 від Gattefossé] (0,988 г). Зразок перемішували за кімнатної температури протягом приблизно 60 хвилин, і з'являвся нерозчинений матеріал. Додавали додатковий пропіленгліколь монокаприлат типу II (0,383 г), і через 30 хвилин перемішування за кімнатної температури одержували прозорий розчин. Додавали Сполуку I (4,5 мг), і при перемішуванні знову одержували прозорий розчин. Додавання Сполуки I (4,9 мг) приводило до нерозчиненого матеріалу після перемішування за кімнатної температури протягом 60 хвилин. Подальше додавання пропіленгліколю монокаприлата типу II (0,139 г) приводило до прозорого розчину після перемішування протягом 60 хвилин.

Приклад 7

Мікронізовану Сполуку I зважували у флаконі (32,5 мг) і додавали поліоксиетилен-8 каприловий/каприновий гліцерид [Acconon MC8-2 від Abitec] (1,008 г). Перемішування за кімнатної температури протягом 30-60 хвилин приводило до нерозчиненого матеріалу. Поліоксиетилен-8 каприловий/каприновий гліцерид додавали вісьма порціями до загальної кількості 14,06 г. Матеріал перемішували не менше 30 хвилин між кожним додаванням. Після останнього додавання був отриманий прозорий розчин.

Розчинність Сполуки І у різних носіях (Приклади 1-7)

Приклад	Носій	Торговельна марка	Розчинність
1	Капринові/каприлові гліцериди	Imwitor® 742	20-30 мг/г
2	Гліцерил моноолеат	Cithrol GMO	8 мг/г
3	Олеоїл макрогол-6 гліцериди	Labrafil M1944 CS®	5 мг/г
4	Пропіленгліколь монолаурат тип І	Lauroglycol FCC	6 мг/г
5	Пропіленгліколь монокаприлат тип І	Capryol PGMC	15 мг/г
6	Пропіленгліколь монокаприлат тип ІІ	Capryol 90	23 мг/г
7	Поліоксиетилен-8 каприлові/капринові гліцериди	Acconon MC8-2	2 мг/г

Приклад 8А

Ліпідний розчин у капсулі

- 5 Каприновий/каприловий гліцерид [Imwitor® 742] нагрівали до 60 °С і додавали Сполуку І до концентрації 20 мг/мл. Після завершення розчинення температуру знижували до 30 °С і розчин розливали у тверді желатинові капсули розміром 0. Цільова маса заповнення складала 500 мг, після чого капсули закривали.

Приклад 8В

Ліпідний розчин у капсулі

- 10 Каприновий/каприловий гліцерид [Imwitor® 742] нагрівали до 60 °С і додавали Сполуку І до концентрації 2 мг/мл. Після завершення розчинення температуру знижували до 30 °С і розчин розливали у тверді желатинові капсули розміром 0. Цільова маса заповнення складала 500 мг, після чого капсули закривали.

- 15 Приклад 9

Ліпідна тверда речовина в капсулі

- 20 Каприновий/каприловий гліцерид [Imwitor® 742] нагрівали до 70 °С і додавали Сполуку І до концентрації 40 мг/мл. По закінченню розчинення температуру знижували до 30 °С і розчин заливали у тверді желатинові капсули розміром 0. Цільова маса заповнення складала 500 мг, після чого капсули закривали, і витримували при -20 °С протягом 2-3 годин до зберігання в холодильнику.

Підвищуючи температуру нагрівання з 60 °С до 70 °С, можна розчинити 40 мг/мл Сполуки І замість 20 мг/мл.

Приклад 10

- 25 Наступні фармацевтичні сполуки були виготовлені й використані в клінічному випробуванні І фази, описаному нижче.

- 30 Дотримуючись способу приготування, описаного в Прикладах 8А і 8В наступні дози поміщали у тверду желатинову капсулу (розмір 0) для клінічного застосування. Для капсул по 10 мг 0,5 мл концентрації 20 мг/мл, отриманої в Прикладі 8А, вводили в кожну капсулу. Для капсул по 1 мг 0,5 мл з концентрацією 2 мг/мл, отриманої в прикладі 8В, вводили в кожну капсулу.

Капсули плацебо містили тільки наповнювач, який вводили в капсули того ж типу, що й для капсул, що містять Сполуку І. Цільова маса наповнення складала 500 мг.

	Кількість	Кількість капринових/ каприлових гліцеридів (Imwitor® 742)	Доза капсули для клінічних випробувань
Сполука І	1 мг	499 мг	1 мг капсула
Сполука І	10 мг	490 мг	10 мг капсула
Плацебо	-	500 мг	-

- 35 Капсули по 1 мг використовували як для дози 1 мг, так і для дози 3 мг у клінічному випробуванні. Капсули по 10 мг використовували для більш високих доз у клінічному випробуванні.

Біологічні дослідження

І. Пероральна абсорбція 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима

- 40 У дослідженні, проведеному заявником за даним винаходом, абсорбцію при пероральному прийманні 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима імітували в різних видів тварин і людини в різних дозах. Розчинність у різних середовищах показана в наступній таблиці.

Середовища	Розчинність
Вода	1,5 мкг/мл
SGF (Штучний шлунковий сік)	0,2 мкг/мл
Fassif (Штучний кишковий сік у стані натще)	7,0 мкг/мл
Fessif (Штучний кишковий сік у стані після приймання їжі)	19,0 мкг/мл

Модель абсорбції в ШКТ (ACAT™) в Gastroplus™ v9.0 була використана для імітації фракції й кількості абсорбованого 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима після перорального застосування. Абсорбцію моделювали в пацюка, собаки й людини. Вступні параметри базової лінії підсумовані в таблиці А. Вступні параметри були обрані з умов, використаних у попередніх доклінічних експериментах, або з тих, які планувалися в майбутніх дослідженнях. Розмір часток 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима в клінічному матеріалі становить приблизно 10 мкм.

Таблиця А

Параметри дозування, використовувані для моделювання

	Розчин у капсулі	Порошок у капсулі
Доза	10, 100, 200 мг	10, 100 і 200 мг
Об'єм дози	1 мл	-
Час осадження	15 годин*	0,25 години
Радіус часток	-	10 мкм

*Штучне число, що відображає, що розчинність у носії не змінюється при проходженні через тонку кишку.

Параметри ФК, використані для моделювання, були взяті зі зведення результатів ФК клінічних випробувань І фази в людини з однократною наростаючою дозою (SAD), описаних у пункті II нижче. Використовувані дані були отримані від рівнів дози 10, 100 і 200 мг. Використовували медіанне значення кліренсу, об'єму розподілу, AUC, T_{1/2} (термінального), C_{max} і T_{max}. Для об'єму розподілу використовували середню масу тіла 70 кг для перетворення об'єму розподілу від літрів до л/кг. Для даних про концентрацію в плазмі за часом були використані середні значення.

Змодельовані (прогнозовані) профілі концентрації в плазмі залежно від часу після перорального введення в різних дозах і сполучі підсумовані в таблиці В нижче разом з фактичними профілями концентрації в плазмі залежно від часу, спостережуваними в клінічному випробуванні І фази (див. таблицю 1 нижче).

Таблиця В

Прогнозовані й спостережувані параметри ФК для 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима після перорального застосування в людини.

Параметри ФК	Доза (мг)	Прогнозована абсорбована фракція (%)	Спостережуване значення AUC ₀₋₂₄ (мкг·ч/мл)	Прогнозоване значення AUC ₀₋₂₄ (мкг·ч/мл)	Спостережуване значення C _{max} (мкг/мл)	Прогнозоване значення C _{max} (мкг/мл)	Спостережуване значення T _{max} (години)	Прогнозоване значення T _{max} (години)
Розчин у капсулі	10	100	0,73	0,7	0,13	0,07	1	2
Порошок у капсулі	10	78		0,6		0,03		13
Розчин у капсулі	100	100	10,8	8,8	1,5	0,6	1,5	2
Порошок у капсулі	100	24		1,5		0,08		20
Розчин у капсулі	200	99	26,1	18,1	2,7	1,4	2	2
Порошок у капсулі	200	14		1,8		0,1		20

Після перорального застосування розчину 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима в людини прогнозована абсорбована фракція завершується в інтервалі доз 10-200 мг. Прогнозована абсорбована фракція суттєво зменшується після введення порошку в капсулі. Фракції, абсорбовані на 78 % і 14 %, були змодельовані для доз 10 і 200 мг, відповідно. Для сполучки розчину прогнозовані значення C_{max} були приблизно в 2 рази нижче значень C_{max}, які фактично спостерігалися в людини після введення ліпиду в капсулі. AUC і T_{max} становили від 70 до 100 % спостережуваних значень. Вступні параметри ФК, які використовувалися для моделювання, не враховують вплив, наприклад, зв'язування білка, співвідношення кров/плазма й мульти-компаратментної кінетики, і тому можуть пояснювати розбіжності між

спостережуваними й модельованими тимчасовими профілями концентрації в плазмі. Іншим фактором може бути використаний вступний параметр проникності. Більш висока проникність *in vivo* для людини, ніж експериментальне значення проникності *in vitro*, яке використовували при моделюванні, може привести до більш високих пікових концентрацій у плазмі.

Проте, моделювання з використанням перорального водяного розчину може досить добре прогнозувати профілі концентрації в плазмі, які були отримані для капсул, які містять моногліцериди із середньою довжиною ланцюга. Для моделювання пероральних водяних розчинів передбачалося, що вся доза 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима перебувала в розчині без осадження при проходженні через тонку кишку. Це свідчить, що 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим у моногліцеридних із середньою довжиною ланцюга поводить як водяний розчин без осадження відносно абсорбції при пероральному прийманні.

Імітована абсорбція з капсули з порошком була набагато менша, чим абсорбція з капсули з розчином. AUC і C_{max} були зменшені в 10 і 20 разів при пероральних дозах 100 і 200 мг. Імітація абсорбції при пероральному прийманні з капсули з порошком показує прогнозовану максимальну концентрацію в плазмі приблизно 100 нг/мл для пероральних доз більше 100 мг.

Розчинність, а не розчинення є обмежуючим параметром для пероральної абсорбції при високій дозі (>100 мг). Мікронізація 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима в порошок в капсулі, що приводить до поліпшеного розчинення внаслідок збільшення площі поверхні часток, буде, таким чином, впливати на загальну абсорбовану кількість і максимальну концентрацію в плазмі.

З іншого боку, прогнозується, що поліпшена розчинність вплине на абсорбцію при пероральному прийманні й максимальні концентрації в плазмі, отримані після порошку у вигляді капсул. Поліпшення розчинності в шлунково-кишковому тракті може спостерігатися в комбінації із прийманням їжі. Таким чином, для порошку в капсулах прогнозується, що умови натще або після приймання їжі приведуть до значного впливу на концентрації 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима в плазмі й будуть сприяти варіабельності абсорбції. Такі ефекти не очікуються для ліпідної композиції з поточних моделей. Для підтвердження цього будуть потрібні дані *in vivo*, тому що багато інших харчових ефектів, які не були враховані в даному дослідженні, можуть впливати на пероральну абсорбцію.

II. Клінічні випробування I фази

Пероральну абсорбцію 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима вивчали в клінічному випробуванні I фази на людях-добровольцях. Композиція для перорального введення у випробуванні I фази є капсулою, яка містить розчин ліпиду зазначеної сполуки. Було виявлено, що пероральна абсорбція в людей забезпечує гарний вміст у плазмі з T_{max} між 1 і 2 годинами і лінійною дозою C_{max} у діапазоні доз 1-200 мг. Також було показано, що 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим при пероральному введенні проникає в мозок людини й протидіє ефектам нейростероїдного алопрегнанолону відносно рецептора ГАМК-A в дозах, які добре переносяться й пов'язані з лінійною фармакокінетикою.

Дизайн дослідження

Усього в дослідження було включено 90 придатних здорових чоловіків (у віці від 18 до 50 років). Використовувана пероральна сполука є капсулою, яка містить ліпідний розчин 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима, приготований відповідно до наведеного вище Прикладу 10 (сполука ІНЛ нижче).

Перше дослідження в людей з однократною наростаючою дозою (SAD) (Eudract 2015-004911-19) і дослідження з 5-денною багаторазовою наростаючою дозою (MAD) (Eudract 2016-003651-30) були проспективними, рандомізованими, подвійними сліпими й плацебо-контрольованими, і призначали для оцінки безпеки, переносимості й фармакокінетичних (ФК) характеристик однократних і багаторазових пероральних доз 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима (сполуки ІНЛ) у здорових чоловіків-добровольців.

Сполуку ІНЛ вводили перорально в наступних дозах:

SAD: 1, 3, 10, 30, 100 і 200 мг.

MAD: 50 мг один раз на добу; 50 мг два рази на добу (два рази на добу), тобто 100 мг/доба; або 100 мг два рази на добу (два рази на добу), тобто 200 мг/доба.

Антагоністичне дослідження з метою оцінки біологічної активності сполуки ІНЛ (Eudract 2015-004911-19) було рандомізованим і плацебо-контрольованим з подвійним сліпим трикомпонентним перехресним дизайном. Предмети дослідження, прийняті перорально: плацебо (А); 3 мг сполуки ІНЛ (В); або 30 мг сполуки ІНЛ (С); потім через 90 хвилин внутрішньовенна (в/в) ін'єкція алопрегнанолону (0,05 мг/кг) і повторні виміри максимальної швидкості саккадованих рухів очей (SEV) (Saccadometer Plus, Ober Consulting Sp. z o.o, Польща)

і седатії/сонливості (візуальна аналогова шкала, при оцінці від "Відсутності сонливості" до "Засипання" протягом трьох годин.

Аналізи сполуки ІНЛ і алопрегнанолону

Сполуку ІНЛ і алопрегнанолон кількісно визначали за допомогою СВЕРХ/МС/МС, Waters Acquity, стовпчика C18, і потрібного квадрупольного мас-спектрометра Waters XEVO-TQ-S. У якості внутрішніх стандартів використовували D4-[3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим] і D5-алопрегнанолон, відповідно. Для аналізу алопрегнанолону використовували дериватизацію оксима для підвищення чутливості. Стандартні зразки й зразки для контролю якості готували в порожній плазмі/сироватці людини. Межа виявлення для 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима становила 1 нг/мл, а для алопрегнанолону 0,05 нг/мл (0,15 нмоль/л).

Аналіз даних

Фармакокінетичні параметри оцінювали з використанням некомпартментного аналізу й програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® версії 6.3 або новіше (Pharsight Corporation, США). Пропорційність дози для дослідження SAD була заснована на $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ і C_{max} , і для дослідження MAD на рівноважному AUC_t. Коефіцієнт нагромадження між першою й останньою дозою розраховували як (рівноважне AUC_t/перша доза $AUC_{0 \rightarrow \infty}$). Статистичні розрахунки проводили з використанням статистики IBM SPSS (версія 24, IBM).

Результати

Фармакокінетика

Після однократного введення препарату ІНЛ концентрація в плазмі збільшувалася пропорційно збільшенню дози з константами пропорційності β , рівними 1,01 для C_{max} і 1,12 для $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (таблиця 1, Фіг. 1). Крім того, дозування протягом 5 днів два рази в день приводило до пропорційного збільшення концентрації в плазмі сполуки 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима ІНЛ із дозою, зі збільшенням $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ в 1,9 рази при подвоєнні дози з 50 до 100 мг, і з дуже невеликим нагромадженням, в 1,1-1,2 рази (таблиця 1, Фіг. 2).

Антагонізм ІНЛ сполуки у відношенні індукованого алопрегнанолоном зниження SEV

30 мг сполуки ІНЛ значно інгібували індуковане алопрегнанолоном зниження SEV (аналіз AUC, $p=0,04$, таблиця 2) протягом періоду часу, коли суб'єкти реагували на ін'єкцію алопрегнанолону зі зменшенням SEV ($n=11,69\%$). При цьому зменшення ефекту алопрегнанолону із застосуванням 3 мг сполуки ІНЛ було незначним ($p=0,286$).

Антагонізм ІНЛ сполуки у відношенні алопрегнанолон-індукованої седатії

Для суб'єктів, які відповіли на ін'єкцію алопрегнанолону седатією ($n=8,50\%$), статистичний аналіз показав, що як 3 мг, так і 30 мг сполуки ІНЛ значно інгібували седативний ефект протягом періоду часу відповіді ($p=0,012$ і $p=0,05$, відповідно, таблиця 2).

Вплив алопрегнанолону

У трьох випадках дослідження криві концентрації алопрегнанолону в сироватці були дуже схожі з найвищим рівнем у сироватці крові в перший момент дослідження після внутрішньовенного введення, 74-82 нм. Не було ніяких істотних відмінностей між впливами алопрегнанолону протягом трьох досліджень ($p=0,163$, порівняння AUC).

Обговорення

Ці дані демонструють, що 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим, що вводиться перорально коли його готують у складному ефірі жирної кислоти за даним винаходом, добре переноситься людьми. Небажані явища (НЯ), як правило, були легкими, і не спостерігалось ні серйозних небажаних явищ (СНЯ), ні токсичності, що обмежує дозу, аж до найвищих доз, що вводяться здоровим дорослим чоловікам за протоколами з однократною (200 мг) або багаторазовою (100 мг кожні 12 годин протягом 5 днів) наростаючою дозою. При всіх вивчених дозах 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима показана лінійна ФК; тобто як C_{max} (SAD), так і системний вплив, оцінюваний як $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (SAD) або AUC_t (рівноважний стан), були лінійно пов'язані з пероральною дозою, і не було ніяких ознак нагромадження лікарського засобу під час дозування в рівноважному стані.

Важливо, що результати контрольного дослідження показують, що 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим проникає в головний мозок і протидіє ефектам алопрегнанолону відносно рецептора ГАМК-A. 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим, що вводиться перорально викликає явне дозозалежне інгібування ефектів алопрегнанолону. Відзначене значне інгібування SEV з 30 мг 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима із проміжним, але незначним інгібуванням при 3 мг.

3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим також значно пригнічує седативний ефект, індукований алопрегнанолоном, у дозах як 3 мг, так і 30 мг, знову ж в очевидній дозозалежній формі.

Сприятливі дані про безпеку й фармакокінетику, а також результати дослідження стимуляції алопрегнанолоном дозволяють припустити, що 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим, отриманий відповідно до даного винаходу, є багатообіцяючим новим лікуванням захворювань людини, пов'язаних з нейростероїдними ефектами у відношенні ЦНС. Печінкова енцефалопатія (ПЕ), неврологічне захворювання, пов'язане із цирозом печінки й портосистемним анастомозом, при якому повідомляється про підвищені рівні алопрегнанолону в мозку (Ahboucha et al. 2005 і 2006), є одним із прикладів.

Результати дослідження антагоністів розширюють раніше отримані дані на тваринних моделях, що свідчать про те, що 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим протидіє ефектам алопрегнанолону в концентраціях, які можуть бути патофізіологічно значимими. Концентрації алопрегнанолону в сироватці крові в дослідженні антагоністів через 10 хвилин після ін'єкції в середньому становили близько 80 нм, що значно вище, чим концентрації 6-20 нмоль/кг у головному мозку пацієнтів із цирозом печінки, що померли при печінковій комі (Ahboucha et al. 2005 & 2006). Більше того, дослідження на тваринах показують, що залежність концентрації від часу для 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима (неопубліковані дані) і алопрегнанолону (Johansson et al. 2002) дуже схожі в мозку й плазмі. Результати показують, що 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим, що вводиться в дозах до 30 мг, що перебувають у діапазоні, який добре переноситься дорослими чоловіками, може пригнічувати дію нейростероїдів навіть у концентраціях, що перевищують ті, які описані у хворих ПЕ.

Кілька недавніх спостережень також указують на нейростероїд-індуковану алостеричну активацію рецепторів ГАМК-А ЦНС при надмірній денній сонливості (EDS), пов'язаній з такими розладами, як ідіопатична гіперсомнія (Billiard and Sonka, 2016). До них відносяться ідентифікація передбачуваного агоніста ГАМК-А в СМЖ пацієнтів з первинною гіперсомнією (Rye 2012) і клінічне спостереження, що антагоніст ГАМК-А флумазеніл може сприяти не спанню в пацієнтів з EDS (Korkmaz 1997). Насправді, клінічні прояви ПЕ й розладів гіперсомнії проявляють подібність, і ПЕ вважається розладом сонливості (Montagnese 2015).

Таким чином, ці результати показують, що 3 α -етиніл-3 β гідроксиандростан-17-він оксим, що вводиться людині перорально у вигляді фармацевтичної композиції, як описано й заявлено в даному документі, протидіє ефектам нейростероїдного алопрегнанолону відносно рецептора ГАМК-А в головному мозку в дозах, які добре переносяться й пов'язані з лінійною фармакокінетикою. Це свідчить, що 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксим може також бути здатний нормалізувати Гамк-Ергічну нейротрансмісію і є багатообіцяючим новим терапевтичним засобом для лікування розладів, пов'язаних з гіперсомнолентністю, або інших розладів, пов'язаних з нейростероїд-опосередкованою алостеричною надлишковою активацією ГАМК-А рецепторів.

Таблиця 1

Концентрації в плазмі 3 α -етиніл-3 β -гідроксиандростан-17-ону оксима (Сполуки I) і фармакокінетичні параметри, представлені у вигляді середнього значення (SD), шість суб'єктів на дозу.

Лікування Сполукою I	Підвищення дозы*	C _{Max} (нг/мл)	Підвищення C _{Max} *	AUC _{0-∞} (нг·ч/мл)	AUC _t (нг·ч/мл)	Підвищення AUC*
Однократна доза:						
1 мг	-	13 (3,2)	-	67 (13)		-
3 мг	3	44 (8,6)	3,4	215 (16)		3,2
10 мг	3,33	149 (18)	3,4	785 (178)		3,7
30 мг	3	464 (58)	3,1	2565 (291)		3,3
100 мг	3,33	1525 (669)	3,3	11861 (3357)		4,6
200 мг	2	2775 (491)	1,8	25827 (7080)		2,2
Багаторазова доза (день 1):						
50 мг	-	772 (131)	-	4894 (1098)		-
50 мг BID (тобто 100 мг)	-	911 (183)	-	4293 (989)		-
100 мг BID (тобто 200 мг)	2	1314 (388)	1,4	8201 (1357)		1,9
Багаторазова доза (рівноважний стан, день 5):						
50 мг	-	892 (188)	-		5174 (857) ^a	-
50 мг BID (тобто 100 мг)	-	924 (256)	-		5202 (1585) ^b	-
100 мг BID (тобто 200 мг)	2	1440 (204)	1,6		9898 (1607) ^b	1,9

* кратно збільшення в порівнянні з наступною більш низькою дозою, ^at=24 години, ^bt=12 годин.

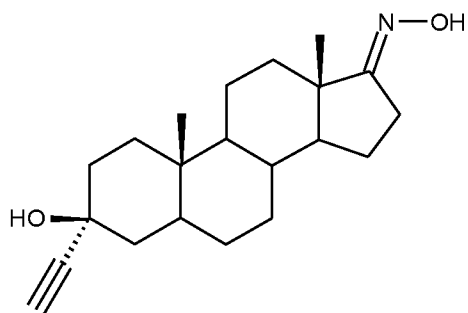
Статистичний аналіз суб'єктів, що відповідають на алопрегнанолон, протягом періоду відповіді. Зміна максимальної швидкості сакадичного руху очей (Δ SEV) показана як площа під кривою (AUC), а зміна седації показана як AUC за шкалою VAS. Статистичний аналіз із використанням знакового рангового критерію Уїлкоксона показав значний антагонізм Сполуки I стосовно алопрегнанолон-індукованих змін SEV і седації.

	Алопрегнанолон + плацебо	Алопрегнанолон + Сполука I, 3 мг	Алопрегнанолон + Сполука I, 30 мг
AUC (D SEV) (град/с x хв.)	-3018±656	-1592±924 N.S.	-909±798 p=0,04*
AUC (D Седації) (мм x хв.)	1928±404	698±332 p=0,01*	416±469 p=0,05*

* Вірогідно відрізняється від Алопрегнанолон + плацебо, N.S. = відмінності не достовірні.

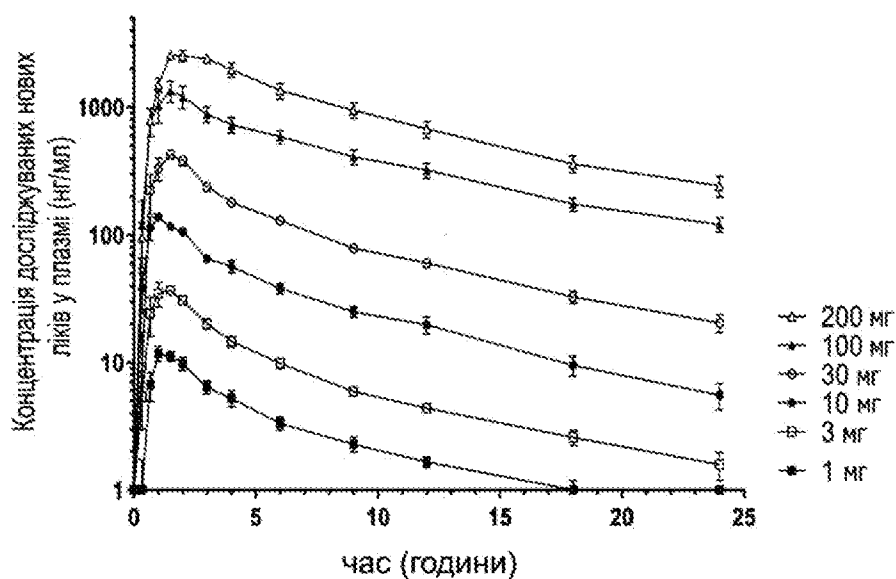
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Пероральна фармацевтична композиція у формі ліпідного розчину, яка включає:
(i) 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксим



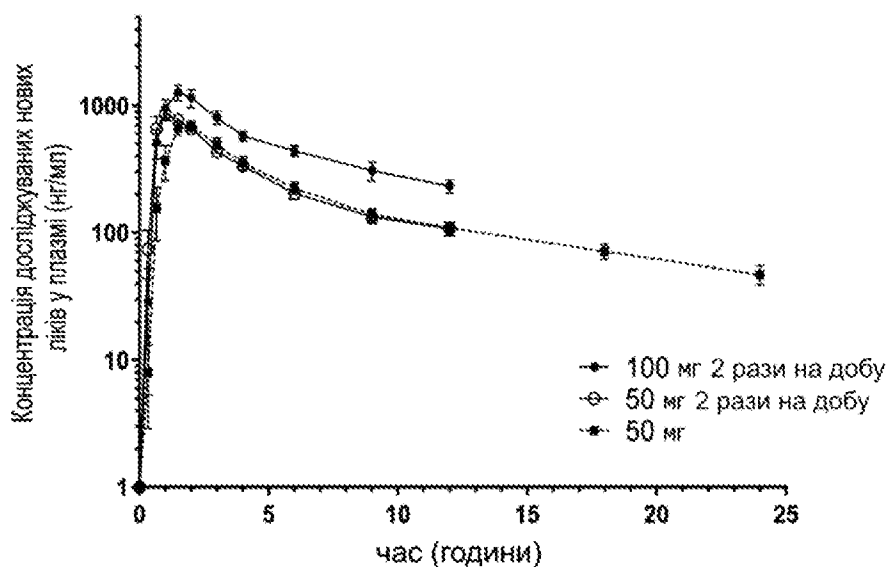
- i ;
- 10 (ii) носій, який містить:
(a) 45-100 % складного моноєфіру;
(b) за необхідності, до 51 % складного дієфіру;
(c) за необхідності, до 10 % складного триєфіру,
де складний моноєфір, складний дієфір (якщо є) і/або складний триєфір (якщо є) містить жирну
15 кислоту, вибрану з однієї або декількох з:
- каприлової кислоти (C8) у кількості 50-90 %;
- капринової кислоти (C10) у кількості 10-50 %;
- капронової кислоти (C6) у кількості до 3 %;
- лауринової кислоти (C12) у кількості до 100 %;
20 - пальмітинової кислоти (C16) у кількості до 12 %;
- міристинової кислоти (C14) у кількості до 3 %;
- стеаринової кислоти (C18) у кількості до 6 %;
- олеїнової кислоти (C18:1) у кількості до 100 %;
- лінолевої кислоти (C18:2) у кількості до 35 %; і де
25 складний моноєфір є моногліцеридом або моноєфіром пропіленгліколю; складний дієфір, якщо
він є присутнім, є дигліцеридом або дієфіром пропіленгліколю; і складний триєфір, якщо він є
присутнім, є тригліцеридом, і
кількість 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксиму становить 0,1-10 мас. % від загальної
маси композиції.
- 30 2. Фармацевтична композиція за п. 1, що складається тільки з 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-
17-ону оксиму й носія.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, де складний моноєфір є моногліцеридом, складний
дієфір, якщо є присутнім, є дигліцеридом, і складний триєфір, якщо є присутнім,
є тригліцеридом.
- 35 4. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, де складний моноєфір є моногліцеридом,
вибраним з кожного із гліцерину монокапроату, гліцерину монокаприлату, гліцерину
монодеканоату, гліцерину монолаурату, гліцерину мономиристату, гліцерину монопальмітату,
гліцерину моностеарату, гліцерину моноолеату і гліцерину монолінолеату.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, де складний моноефір є складним моноефіром пропіленгліколю, вибраним з будь-якого із пропіленгліколю каприлату, пропіленгліколю капроату, пропіленгліколю деканоату, пропіленгліколю пальмітату, пропіленгліколю стеарату, пропіленгліколю лінолеату, пропіленгліколю ізостеарату, пропіленгліколю лаурату, пропіленгліколю міристату, пропіленгліколю олеату й пропіленгліколю олеату SE.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, де складний діефір є складним діефіром пропіленгліколю, вибраним з будь-якого із пропіленгліколю дикапроату, пропіленгліколю дикаприлату, пропіленгліколю дидеканоату, пропіленгліколю дилаурату, пропіленгліколю димиристату, пропіленгліколю дипальмітату, пропіленгліколю дистеарату, пропіленгліколю діолеату й пропіленгліколю дилінолеату.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1 і 3, де зазначеним складним діефіром є диґліцерид, вибраний з будь-якого із гліцерину дикапроату, гліцерину дикаприлату, гліцерину дидеканоату, гліцерину дилаурату, гліцерину диміристату, гліцерину дипальмітату, гліцерину дистеарату, гліцерину діолеату і гліцерину дилінолеату.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, де кількість 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксиму становить від 0,1 до 5 мас. % від загальної маси композиції.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, де кількість 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксиму становить від 0,1 до 4 мас. % від загальної маси композиції.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9, де кількість носія в зазначеній фармацевтичній композиції становить від 90 до 99,9 мас. % від загальної маси композиції.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9, де кількість носія в зазначеній фармацевтичній композиції становить від 95 до 99,9 мас. % від загальної маси композиції.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де жирна кислота є каприловою кислотою (C8) у кількості 50-90 % і каприноювою кислотою (C10) у кількості 10-50 %.
13. Фармацевтична композиція за п. 1, де носій є сумішшю гліцерину монокаприлату й гліцерину монодеканоату, сумішшю моно- і диґліцеридів каприлової і капринової кислот, гліцерину моноолеату, пропіленгліколю монолаурату або пропіленгліколю монокаприлату.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-13, що включає 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксим у кількості від 1 до 200 мг.
15. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-13, що включає 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксим у кількості від 10 до 100 мг.
16. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-13, що включає 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксим у кількості від 3 до 30 мг.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-13, що включає 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксим у кількості від 30 до 60 мг.
18. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-17, де композиція поміщена в капсулу.
19. Фармацевтична композиція за п. 18, де капсула містить від 5 до 40 мг 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксиму.
20. Фармацевтична композиція за п. 18, де капсула містить від 10 до 20 мг 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксиму.
21. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 1-20, де:
 - (а) носій нагрівають до температури від 15 до 80 °C; і
 - (б) 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксим, за необхідності в мікронізованій формі, додають у носій при перемішуванні при температурі від 15 до 80 °C до повного розчинення сполуки й одержання прозорого розчину, після чого розчин, за необхідності, розливають у капсулу.
22. Спосіб за п. 21, де на етапі (а) носій нагрівають до температури 60-75 °C.
23. Спосіб за п. 21 або 22, де на етапі (б) після повного розчинення 3α -етиніл- 3β -гідроксіандростан-17-ону оксиму температуру знижують приблизно до 30 °C.



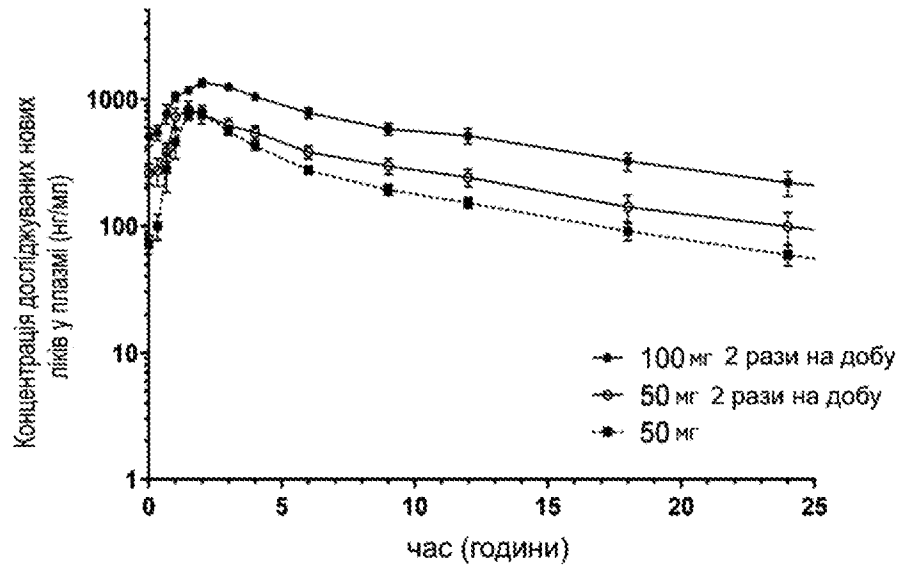
Концентрація у плазмі досліджуваної нової лікарської сполуки
(середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)
після одноразової пероральної дози
(по шість суб'єктів на дозу)

Фіг. 1



Концентрація у плазмі досліджуваної нової лікарської сполуки
(середнє значення $\pm$ стандартне відхилення) після одноразової
пероральної дози (перша доза у дослідженні з
багаторазовою зростаючою дозою)

Фіг. 2А



Концентрація у плазмі досліджуваної нової лікарської сполуки
 (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)
 після приймання багаторазових доз протягом 5 днів
 (остання доза у дослідженні з багаторазовою
 зростаючою дозою)

Fig. 2B