

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393116** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.12.21**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.05.06**

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 9/19* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/40* (2006.01)  
*A61K 47/69* (2017.01)  
*A61K 31/4178* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ**

---

(31) **2106497.7; 2112820.2**

(32) **2021.05.06; 2021.09.08**

(33) **GB**

(86) **PCT/EP2022/062307**

(87) **WO 2022/234100 2022.11.10**

(71) Заявитель:  
**СПЕФАРМ АГ (CH)**

(72) Изобретатель:

**Смит Сэмюэл, Эдвардс Люк, Сондерс  
Сюзанна (GB), Менкуччини Лоренцо  
(IT)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Состав, содержащий дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и циклодекстрин в молярном соотношении от 1:3 до 1:12, а также содержащий полиэтиленгликоль (PEG) со среднечисленной молекулярной массой в диапазоне от 1500 до 6000.

**A1**

**202393116**

**202393116**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579599EA/055

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к улучшенным составам дантролена. Более конкретно, но не исключительно, данное изобретение относится к улучшенным составам дантролена с улучшенной растворимостью, среди прочих преимуществ.

Предпосылки создания изобретения

Дантролен (1-({[5-(4-нитрофенил)фуран-2-ил]метилен}амино)имидазолидин-2,4-дион), обычно используемый в форме его натриевой соли, дантролена натрия, представляет собой релаксатор скелетных мышц, используемый для облегчения хронической тяжелой спастичности и злокачественной гипертермии. Злокачественная гипертермия представляет собой генетическую чувствительность скелетных мышц к летучим анестетикам и деполяризующим нервномышечным блокаторам, используемым для общей анестезии. У восприимчивых индивидуумов эти лекарственные средства могут индуцировать резкое и неконтролируемое увеличение скелетного окислительного метаболизма, которое превосходит способность организма поставлять кислород, удалять углекислый газ и регулировать температуру тела, что в конечном итоге приводит к циркуляторному коллапсу и смерти при отсутствии лечения.

Дантролен оказывает влияние на скелетные мышцы посредством воздействия на эффлюкс кальция и уменьшения электромеханического сопряжения в мышечных клетках, что приводит к снижению усилия сократительного процесса.

Дантролен (в виде дантролена натрия) также находится в разработке для лечения других состояний, включая острый лучевой синдром у пациентов с гематопозитическим синдромом, подвергшихся высоким дозам излучения, вызванную психостимулирующим препаратом токсичность (интоксикацию MDMA и метамфетамином), тепловой удар вследствие изнурительной физической нагрузки, сотрясение мозга и другие формы травматического повреждения головного мозга, индуцированное агентами нервно-паралитического действия повреждение головного мозга и коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Хотя дантролен представляет собой хороший релаксатор скелетных мышц, его фармакологические эффекты ограничены, поскольку он слабо растворим в воде. Эта слабая растворимость приводит к трудностям при получении растворов, подходящих для внутривенного введения, и необходимости введения больших объемов раствора за короткое время для обеспечения эффективной дозы. Плохая растворимость также влияет на фармацевтически приемлемые соли дантролена, которые, находясь в растворе, постепенно осаждаются в форме свободной кислоты, что делает растворы неприемлемыми для инъекции.

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, которые состоят из кольца субъединиц глюкозы, соединенных  $\alpha$ -1,4 гликозидными связями. Они имеют

различные варианты применения в пищевой и фармацевтической промышленности, в том числе в контексте доставки лекарственного средства и стабилизации.

В WO 2018/146187 описаны фармацевтические составы, содержащие комплекс дантролена или его солей и циклодекстрина. Однако авторы WO 2018/146,187 обнаружили, что добавление дополнительных соединений к составам уменьшает растворимость дантролена.

Таким образом, остается потребность в обеспечении составов дантролена и его солей, которые обладают улучшенной растворимостью в водных растворителях, что облегчает введение лекарственного средства нуждающимся в этом пациентам.

#### Изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении в соответствии с первым аспектом предложен состав, содержащий дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и циклодекстрин в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, а также содержащий полиэтиленгликоль (PEG) со среднечисленной молекулярной массой в диапазоне от 1500 до 6000.

В соответствии со вторым аспектом изобретения предложен сухой состав, полученный посредством сушки жидкого состава, описанного в настоящем документе.

В соответствии с третьим аспектом изобретения предложен сухой состав, содержащий 100-130 мг дантролена натрия, 3000-4000 мг 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и 350-450 мг PEG3350.

В соответствии с четвертым аспектом изобретения предложен жидкий состав, полученный посредством растворения сухого состава, описанного в настоящем документе, в фармацевтически приемлемом растворителе.

В соответствии с пятым аспектом изобретения предложен водный раствор, содержащий дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и циклодекстрин в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, а также содержащий PEG со среднечисленной молекулярной массой в диапазоне от 1500 до 6000.

В соответствии с шестым аспектом изобретения предложен водный раствор, содержащий: (i) 6 мг/мл, эквивалент дантролена натрия гемигептагидрата; (ii) 176,5 мг/мл 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и (iii) 20 мг/мл PEG3350.

В соответствии с седьмым аспектом изобретения предложен водный раствор, содержащий: (i) 5,3 мг/мл, эквивалент дантролена натрия гемигептагидрата; (ii) 156,2 мг/мл 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и (iii) 17,7 мг/мл PEG3350.

В соответствии с восьмым аспектом изобретения предложена виала, содержащая: (i) 101 мг безводного дантролена натрия (эквивалент 120 мг дантролена натрия гемигептагидрата); (ii) 3,530 г 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и (iii) 400 мг PEG3350.

В соответствии с девятым аспектом изобретения предложен состав, водный раствор или виала, описанные в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В соответствии с десятым аспектом изобретения предложен состав, водный раствор или виала, описанные в настоящем документе, для применения в лечении злокачественной

гипертермии.

Разумеется, следует понимать, что элементы, описанные применительно к одному аспекту настоящего изобретения, могут быть применимы к другим аспектам настоящего изобретения. Например, составы изобретения могут охватывать любой из элементов, описанных со ссылкой на композиции и способы изобретения, и наоборот.

#### Подробное описание

Настоящее изобретение относится к составу, содержащему фармацевтически приемлемую соль дантролена и циклодекстрин в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, а также содержащему PEG со среднечисленной молекулярной массой в диапазоне от 1500 до 6000.

Настоящее изобретение относится к улучшенному составу дантролена. В частности, настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении того, что включение циклодекстрина и полиэтиленгликоля (PEG) в описанный диапазон молекулярных масс приводит к получению состава, который обладает хорошей растворимостью дантролена, а также обладает другими полезными свойствами в водном растворе. Достижение обоих этих свойств является особенно неожиданным. В предыдущих описаниях сообщалось, что хотя циклодекстрин может улучшать растворимость дантролена или его соли, включение дополнительных компонентов оказывает сильное неблагоприятное воздействие и нивелирует улучшенную растворимость. Составы настоящего изобретения одновременно обеспечивают хорошую растворимость и другие полезные свойства в водном растворе.

В частности, включение PEG в указанном диапазоне молекулярных масс в состав изобретения снижает или предотвращает вспенивание при перемешивании водного раствора состава. Это обеспечивает дополнительное преимущество сокращения времени, необходимого для получения раствора, описанного в настоящем документе как «готовый к инъекции». Перемешивание по существу требуется, когда состав (который обычно представляет собой сухой состав) смешивается с водным растворителем для его превращения в жидкую форму перед применением. Это имеет решающее значение в клинических ситуациях, в которых по существу используют дантролен (например, при лечении злокачественной гипертермии), где скорость получения и введения лекарственного средства играют ключевую роль.

Соответственно, в другом аспекте изобретения предложено применение PEG для уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в указанном составе, не содержащем PEG. В дополнительном аспекте предложен PEG для применения в снижении вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в указанном составе, не

содержащем PEG. В дополнительном аспекте предложен способ уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный способ включает добавление PEG к указанному составу, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в указанном составе, не содержащем PEG. В другом аспекте предложен способ получения водного состава, включающий стадии: (i) получения сухого состава, содержащего дантролен или его фармацевтически приемлемую соль, циклодекстрин и PEG; (ii) смешивания указанного сухого состава с водным растворителем и (iii) перемешивания указанной смеси для превращения сухого состава в водную форму, причем присутствие PEG снижает вспенивание при перемешивании указанной смеси по сравнению с эквивалентным составом, не содержащим PEG, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, содержащем PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, не содержащем PEG. В аспектах изобретения, описанных в данном разделе, дантролен, циклодекстрин и PEG могут быть определены, как описано в других разделах настоящего документа. Соответственно, в другом аспекте изобретения предложено применение PEG, имеющего среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000, для уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в указанном составе, не содержащем PEG. В дополнительном аспекте предложен PEG, имеющий среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000, для применения в уменьшении вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем указанный PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в указанном составе, не содержащем PEG. В дополнительном аспекте предложен способ уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, причем указанный способ включает добавление PEG, имеющего среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000, к указанному составу, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем указанный PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в указанном составе, не содержащем указанный PEG. В другом аспекте предложен способ получения

водного состава, включающий стадии: (i) получения сухого состава, содержащего (a) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль; (b) циклодекстрин, причем указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, и (c) PEG, имеющий среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000; (ii) смешивания указанного сухого состава с водным растворителем и (iii) перемешивания указанной смеси для превращения сухого состава в водную форму, причем присутствие PEG снижает вспенивание при перемешивании указанной смеси по сравнению с эквивалентным составом, не содержащим PEG, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, содержащем PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, не содержащем PEG. В аспектах изобретения, описанных в данном разделе, состав, дантролен, циклодекстрин и/или PEG могут быть дополнительно определены, как описано в других разделах настоящего документа.

В другом аспекте изобретения предложено применение PEG для уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем PEG, повышается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, содержащем PEG, но не содержащем циклодекстрин. В дополнительном аспекте предложен PEG для применения в снижении вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем PEG, повышается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, содержащем PEG, но не содержащем циклодекстрин. В дополнительном аспекте предложен способ уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; причем указанный способ включает добавление PEG к указанному составу, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем PEG, повышается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, содержащем PEG, но не содержащем циклодекстрин. В другом аспекте предложен способ получения водного состава, включающий стадии: (i) получения сухого состава, содержащего дантролен или его фармацевтически приемлемую соль, циклодекстрин и PEG; (ii) смешивания указанного сухого состава с водным растворителем и (iii) перемешивания указанной смеси для превращения сухого состава в водную форму, причем присутствие PEG снижает вспенивание при перемешивании указанной смеси по сравнению с эквивалентным составом, не содержащим PEG, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, содержащем PEG, повышается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, содержащем PEG, но не содержащем циклодекстрин. В аспектах изобретения, описанных в данном разделе, состав, дантролен, циклодекстрин и/или PEG

могут быть определены, как описано в других разделах настоящего документа. Соответственно, в другом аспекте изобретения предложено применение PEG, имеющего среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000, для уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем указанный PEG, повышается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, содержащем PEG, но не содержащем циклодекстрин. В дополнительном аспекте предложен PEG, имеющий среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000, для применения в уменьшении вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем указанный PEG, повышается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, содержащем PEG, но не содержащем циклодекстрин. В дополнительном аспекте предложен способ уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, причем указанный способ включает добавление PEG, имеющего среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000, к указанному составу, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем указанный PEG, повышается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, содержащем PEG, но не содержащем циклодекстрин. В другом аспекте предложен способ получения водного состава, включающий стадии: (i) получения сухого состава, содержащего (a) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль; (b) циклодекстрин, причем указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, и (c) PEG, имеющий среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000; (ii) смешивания указанного сухого состава с водным растворителем и (iii) перемешивания указанной смеси для превращения сухого состава в водную форму, причем присутствие PEG снижает вспенивание при перемешивании указанной смеси по сравнению с эквивалентным составом, не содержащим PEG, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, содержащем PEG, повышается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, содержащем PEG, но не содержащем циклодекстрин. В аспектах изобретения, описанных в данном разделе, состав, дантролен, циклодекстрин и/или PEG могут быть дополнительно определены, как описано в других разделах настоящего документа. Повышенная растворимость дантролена может быть определена как растворимость дантролена в составе,

описанном в настоящем документе, например, в водном составе, составляющая по меньшей мере 0,3 мг/мл, по меньшей мере 0,33 мг/мл, по меньшей мере 0,5 мг/мл, по меньшей мере 1 мг/мл, по меньшей мере 1,5 мг/мл, по меньшей мере 2 мг/мл, по меньшей мере 2,5 мг/мл, по меньшей мере 3 мг/мл, по меньшей мере 3,5 мг/мл, по меньшей мере 4 мг/мл, по меньшей мере 4,5 мг/мл, по меньшей мере 5 мг/мл, по меньшей мере 5,3 мг/мл или по меньшей мере 5,5 мг/мл, например, эквивалентная приблизительно 6 мг/мл гемигептагидрата. Повышенная растворимость дантролена может быть определена как растворимость дантролена в составе, описанном в настоящем документе, например, в водном составе, на уровне от 0,4 мг/мл до 10 мг/мл, от 0,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 1 мг/мл до 10 мг/мл, от 1,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 2 мг/мл до 10 мг/мл, от 2,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 3 мг/мл до 10 мг/мл, от 3,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 4 мг/мл до 10 мг/мл, от 4,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 5 мг/мл до 10 мг/мл, от 5,3 до 10 мг/мл, от 5,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 0,5 мг/мл до 8 мг/мл, от 0,5 мг/мл до 7 мг/мл, от 0,5 мг/мл до 6 мг/мл, от 1 мг/мл до 7 мг/мл, от 1,5 до 7 мг/мл, от 2 мг/мл до 7 мг/мл, от 2,5 мг/мл до 7 мг/мл, от 3 мг/мл до 7 мг/мл или от 4 мг/мл до 6 мг/мл эквивалента гемигептагидрата.

Кроме того, составы настоящего изобретения также позволяют получать жидкие составы дантролена, которые обеспечивают более высокую концентрацию дантролена и/или более низкий объем восстановления, что дополнительно облегчает быстрое введение лекарственного средства пациенту.

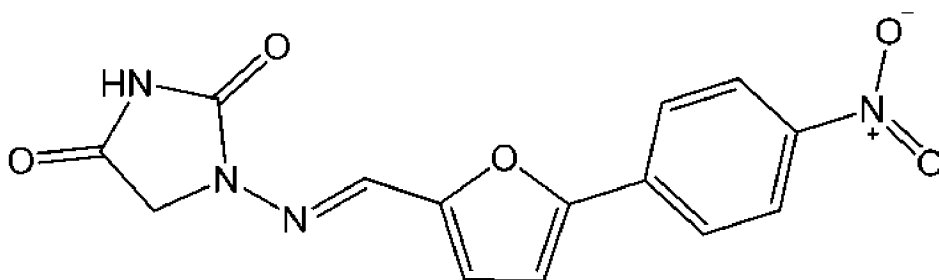
Авторы изобретения также обнаружили, что нет необходимости включать регулятор pH или буферный компонент. Составы, описанные в настоящем документе, обеспечивают желаемую растворимость и другие полезные эффекты без необходимости включения дополнительных компонентов для воздействия на pH. Потребность в меньшем количестве компонентов уменьшает клинические меры предосторожности, которые могут быть необходимы, что упрощает регуляторное рассмотрение продукта, а также упрощает производство и хранение составов.

Как правило, для клинического применения продукт дантролен поставляется в вiale с инструкциями по добавлению растворителя непосредственно перед применением. Вiala имеет размер, подходящий для объема добавляемого растворителя. Чем ниже объем восстановления, который можно обеспечить посредством настоящих составов, тем меньшего размера вiala можно использовать, что дополнительно уменьшает место, необходимое для хранения в больнице, а также уменьшает стоимость товаров (CoG).

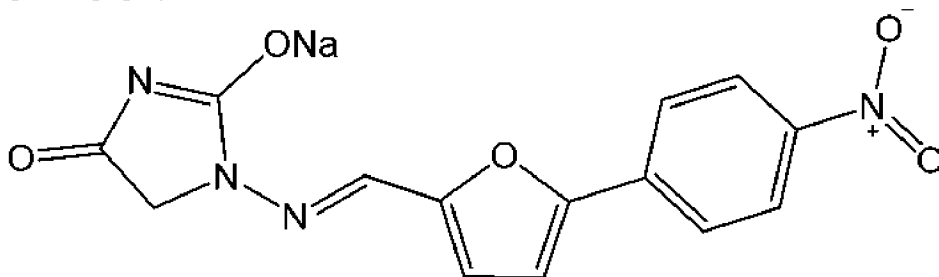
При составлении рецептур активных ингредиентов, которые являются малорастворимыми или только медленно растворимыми, активные ингредиенты обычно микронизируют. Составы настоящего изобретения позволяют использовать дантролен с частицами больших размеров, чем по существу известно из предшествующего уровня техники. Это также снижает CoG лекарственного препарата.

Дантролен может находиться в форме свободной кислоты, которая представлена следующей структурной формулой:





Более часто дантролен используется в форме фармацевтически приемлемой соли, например натриевой соли. Дантролен натрия может быть представлен следующей структурной формулой:



Составы дантролена натрия существуют в данной области, например, ДАНТРИУМ® в/в 20 мг, выведенный на рынок Великобритании компанией Norgine Pharmaceuticals Limited, г. Аксбридж, Великобритания.

Фармацевтически приемлемая соль дантролена относится к депротонированной форме дантролена и катионного противоиона. В одном варианте осуществления изобретения катионный противоион выбран из группы щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония, алкил-аммония, полиалкил-аммония, арил-аммония, замещенного или незамещенного хинолизина и замещенного или незамещенного пиридиния.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль дантролена относится к соли дантролена, в которой катионный противоион к аниону дантролена предпочтительно выбран из группы, состоящей из натрия, калия, аммония, кальция, магния, аммониевых солей физиологически приемлемых аминокислот, в частности, выбран из группы, состоящей из аргинина, лизина, меглумина, трометамина, холина, бензилтриметиламмония, тетраметиламмония, N-метилпиридиния, тетрабутиламмония, 2-(2,3-дигидрокси-1-проиламино)-хинолизиния, хинолизиния, 2-карбонил-1-метилпиридиния, 2,3-диметил-1-фенил-4-триметиламмоний-3-пиразолин-5-она, диметиламмония, 1,3-диметилимидазолия и 2-(1-гидрокси-2-метил)пропилтриметиламмония.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль дантролена относится к соли дантролена, в которой катионный противоион к аниону дантролена выбран из группы, состоящей из натрия, калия, аммония, кальция и магния. В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль дантролена относится к соли дантролена, в которой катионный противоион к аниону

дантролена представляет собой натрий, т. е. натриевую соль дантролена (также называемую дантроленом натрия). В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль дантролена представляет собой гемигептагидрат натриевой соли, т. е. дантролена натрия гемигептагидрат.

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) дантролена, например дантролен натрия или дантролена натрия гемигептагидрат, включенный в вариант осуществления изобретения, может быть необязательно микронизирован до определенного размера частиц. В варианте осуществления состав изобретения содержит дантролен, например дантролен натрия, с размером частиц  $\leq 70$  мкм, например  $\leq 63$  мкм или  $\leq 40$  мкм. В варианте осуществления состав изобретения содержит дантролен, например дантролен натрия, с размером частиц от 0,2 до 70 мкм, например, от 5 до 70 мкм, от 10 до 70 мкм, от 25 до 70 мкм или от 35 до 70 мкм. В варианте осуществления состав изобретения содержит дантролен, например дантролен натрия, с размером частиц от 0,2 до 50 мкм, например, от 5 до 50 мкм, от 10 до 50 мкм, от 25 до 50 мкм или от 35 до 50 мкм. Предпочтительно дантролен, например дантролен натрия, присутствует с размером частиц от приблизительно 5 до приблизительно 40 мкм. Например, дантролен, например дантролен натрия, присутствует с размером частиц приблизительно 40 мкм.

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, образованные из ( $\alpha$ -1,4)-связанных субъединиц глюкозы. Циклодекстрины обладают гидрофобной центральной полостью и гидрофильной наружной поверхностью и из-за усеченного конуса или торауса циклодекстрины могут взаимодействовать с молекулами подходящего размера с образованием комплексов включения. В варианте осуществления изобретения циклодекстрин в составе, описанном в настоящем документе, может иметь от 5 до 30, от 5 до 20, от 5 до 15, от 5 до 10, от 5 до 8 или от 6 до 8 субъединиц глюкозы в циклической структуре. Циклодекстрины, имеющие 6, 7 или 8 субъединиц глюкозы в своей циклической структуре, известны как  $\alpha$  (альфа)-циклодекстрин,  $\beta$  (бета)-циклодекстрин и  $\gamma$  (гамма)-циклодекстрин соответственно. В варианте осуществления изобретения циклодекстрин в составе, описанном в настоящем документе, имеет 7 субъединиц глюкозы, т. е. представляет собой  $\beta$ -циклодекстрин.

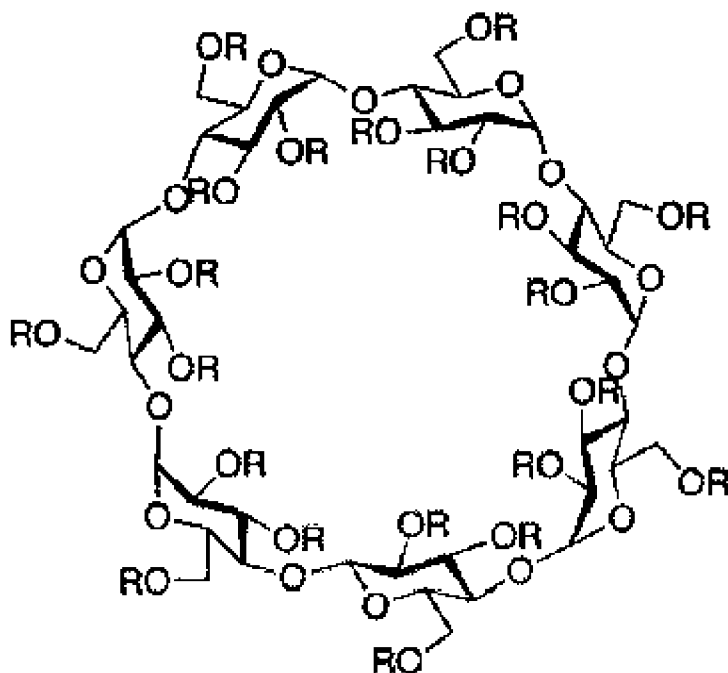
В варианте осуществления изобретения субъединицы глюкозы циклодекстрина в составе, описанном в настоящем документе, могут быть замещенными. Заместители независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, гидроксиалкила, карбоксиалкила, алкилкарбонила, карбоксиалкоксиалкила, сульфоалкила, алкилкарбонилалкила и алкоксикарбонилалкила. Например, указанные циклодекстрины могут быть замещены  $C_{1-8}$  алкильной группой,  $C_{1-6}$  алкильной группой,  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $C_{1-8}$  гидроксиалкильной группой,  $C_{1-6}$  гидроксиалкильной группой,  $C_{1-4}$  гидроксиалкильной группой,  $C_{1-8}$  сульфоалкильной группой,  $C_{1-6}$  сульфоалкильной группой или  $C_{1-4}$  сульфоалкильной группой. В другом варианте осуществления изобретения циклодекстрин в составе, описанном в настоящем документе, может быть замещен  $C_{1-8}$  алкильной группой,  $C_{1-6}$  алкильной группой или  $C_{1-4}$  алкильной группой, причем указанная алкильная группа

сама замещена гидроксильной группой или сульфогруппой. В вышеизложенном смысле следует понимать, что термин «алкил» включает как прямые, так и разветвленные углеводородные радикалы. Сульфогруппа относится к функциональной группе  $-SO_3H$  или ее соответствующей фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительными противоионами являются те, что определены в настоящем документе как противоион фармацевтически приемлемой соли дантролена.

Состав в соответствии с вариантом осуществления изобретения содержит циклодекстрин, который содержит от 5 до 10 субъединиц глюкозы, например от 6 до 8 субъединиц глюкозы, например, 7 субъединиц глюкозы, причем указанные субъединицы глюкозы необязательно замещены  $C_{1-8}$  алкильной группой, которая сама необязательно замещена гидроксильной группой или сульфогруппой. Состав в соответствии с вариантом осуществления изобретения содержит циклодекстрин, который содержит от 5 до 10 субъединиц глюкозы, например от 6 до 8 субъединиц глюкозы, например 7 субъединиц глюкозы, причем указанные субъединицы глюкозы необязательно замещены  $C_{1-4}$  алкильной группой, которая сама необязательно замещена гидроксильной группой или сульфогруппой. Состав в соответствии с вариантом осуществления изобретения содержит циклодекстрин, который содержит от 5 до 10 субъединиц глюкозы, например от 6 до 8 субъединиц глюкозы, например 7 субъединиц глюкозы, причем указанные субъединицы глюкозы необязательно замещены метильной группой,  $C_{1-4}$  гидроксиалкильной группой или  $C_{1-4}$  сульфоалкильной группой. Состав в соответствии с вариантом осуществления изобретения содержит циклодекстрин, который содержит от 5 до 10 субъединиц глюкозы, например от 6 до 8 субъединиц глюкозы, например 7 субъединиц глюкозы, причем указанные субъединицы глюкозы необязательно замещены  $C_{2-4}$  гидроксиалкильной группой. Конкретные примеры  $C_{2-4}$  гидроксиалкильной группы включают в себя гидроксиэтил, гидроксипропил, например 2-гидроксипропил, и гидроксibuтил. Соответственно, состав в соответствии с вариантом осуществления изобретения содержит циклодекстрин, который содержит от 5 до 10 субъединиц глюкозы, например от 6 до 8 субъединиц глюкозы, например 7 субъединиц глюкозы, причем указанные субъединицы глюкозы необязательно замещены 2-гидроксипропиловой группой, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином (HP- $\beta$ -CD или HPBCD). Конкретные примеры 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстринов, которые можно использовать в составе варианта осуществления изобретения, представляют собой Кавитрон™ W7 (Ashland, Inc.) или Клептозу® HPB (Roquette). Конкретный пример сульфоалкильной группы представляет собой сульфобутиловую группу. Конкретный пример замещенного сульфоалкилом циклодекстрина, который можно использовать в составе варианта осуществления изобретения, представляет собой сульфобутиловый простой эфир- $\beta$ -циклодекстрин (Каптизол®, Ligand, г. Сан-Диего, штат Калифорния, США), как описано в EP2583668, содержание включено в настоящий документ путем ссылки. Конкретный пример замещенного метилом циклодекстрина, который можно использовать в составе варианта осуществления изобретения, представляет собой случайно метилированный  $\beta$ -

циклодекстрин (RM- $\beta$ -CD или RMBCD) (Кавазол® W7 M, Wacker, или Клептозу®, Crysmeb, Roquette).

Состав согласно варианту осуществления изобретения содержит циклодекстрин, представленный формулой I:



причем каждый заместитель R независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, гидроксиалкила, карбоксиалкила, алкилкарбонила, карбоксиалкоксиалкила,  $-C_{1-10}$ -алкил-SO<sub>3</sub>H или его соответствующей фармацевтически приемлемой соли, алкилкарбонилоксиалкила и алкоксикарбонилалкила. В варианте осуществления каждая алкильная функциональная группа содержит 1-10 атомов углерода, например 1-6 атомов углерода, 2-4 атома углерода или 3-4 атома углерода. В варианте осуществления каждый из заместителей R в формуле I независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-CH_2CH(CH_3)OH$ ,  $-(CH_2)_4SO_3Na$ , CH<sub>3</sub>, глюкозила, гидроксиэтила и мальтозила. В варианте осуществления каждый из заместителей R в формуле I независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-CH_2CH(CH_3)OH$ ,  $-(CH_2)_4SO_3Na$  и гидроксиэтила. В особенно предпочтительном варианте осуществления каждый из заместителей R в формуле I независимо выбран из группы, состоящей из H и  $-CH_2CH(CH_3)OH$ .

Степень замещения циклодекстрина может быть выражена в виде среднего молярного замещения, т. е. показателя среднего количества молей всех заместителей на моль субъединицы глюкозы. В варианте осуществления изобретения циклодекстрин состава, описанного в настоящем документе, имеет молярное замещение (MS) в диапазоне от 0,05 до 10, например от 0,2 до 2, от 0,25 до 1 или от 0,5 до 0,8, например приблизительно 0,65. В варианте осуществления изобретения циклодекстрин представляет собой 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, имеющий MS от 0,4 до 1,5 или от 0,2 до 0,9, например от 0,3 до 0,8, от 0,5 до 0,7 или от 0,58 до 0,68. Альтернативно степень замещения

циклодекстрина может быть выражена в виде среднего количества заместителей на молекулу циклодекстрина. В варианте осуществления изобретения циклодекстрина состава, описанного в настоящем документе, имеет в среднем от 4 до 8 заместителей на молекулу циклодекстрина, например в среднем от 4 до 5, от 4 до 6, от 5 до 7 или от 6 до 8 заместителей на молекулу циклодекстрина.

В составах изобретения фармацевтически приемлемая соль дантролена и циклодекстрина (например, дантролен натрия и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин) присутствуют в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12. В предпочтительных составах дантролен и циклодекстрин присутствуют в молярном соотношении от 1 : 5 до 1 : 10, например в молярном соотношении от 1 : 6 до 1 : 9,5, от 1 : 6,7 до 1 : 9,1 или от 1 : 7 до 1 : 9, например от 1 : 8 до 1 : 9 или от 1 : 8,3 до 1 : 8,6.

В составах изобретения полиэтиленгликоль (PEG) представляет собой твердый PEG при комнатной температуре (20 °C). Например, в составах вариантов осуществления изобретения PEG имеет среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000. При комнатной температуре (20 °C) эти PEG являются твердыми веществами. Например, PEG имеет среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 2000 до 5000, например от 3000 до 4000. Например, PEG может представлять собой PEG3000, PEG3350 или PEG4000, как определено в национальных фармакопеях, например PEG3350. Дополнительные примеры приемлемых PEG, признанных некоторыми национальными фармакопеями, включают в себя макроголы, например макрогол 4000. Необязательно PEG, применяемый в составах изобретения, может содержать два или более различных соединений PEG.

В определенных вариантах осуществления составов изобретения количество PEG может быть выражено в виде соотношения масс./масс. относительно количества циклодекстрина. Например, PEG может присутствовать в таком количестве, что соотношение масс./масс. PEG к циклодекстрину составляет от 1 : 2 до 1 : 50, например от 1 : 2 до 1 : 20. В варианте осуществления PEG присутствует в таком количестве, что соотношение масс./масс. PEG к циклодекстрину составляет от 1 : 3 до 1 : 15, например от 1 : 5 до 1 : 12. Предпочтительно соотношение масс./масс. PEG к циклодекстрину составляет от 1 : 8 до 1 : 10, более предпочтительно от 1 : 8,5 до 1 : 9. Когда циклодекстрин представляет собой 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, например HPBCD с MS от 0,3 до 0,8 или от 0,5 до 0,7, PEG (например, PEG, имеющий среднечисленную молекулярную массу в диапазоне 3000-4000) преимущественно присутствует в таком количестве, что соотношение масс./масс. PEG к циклодекстрину составляет от 1 : 5 до 1 : 12 масс./масс. относительно количества 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, например, от 1 : 8 до 1 : 10 или от 1 : 8,5 до 1 : 9.

В определенных вариантах осуществления составов изобретения количество PEG может быть выражено в виде соотношения масс./масс. относительно количества дантролена. Например, PEG (например, PEG, имеющий среднечисленную молекулярную массу в диапазоне 3000-4000) может присутствовать в таком количестве, что соотношение

масс./масс. PEG к дантролену составляет от 1 : 0,1 до 1 : 10, например от 1 : 0,1 до 1 : 4 или от 1 : 0,2 до 1 : 5. В варианте осуществления PEG присутствует в таком количестве, что соотношение масс./масс. PEG к циклодекстрину составляет от 1 : 0,2 до 1 : 4, например от 1 : 0,2 до 1 : 3,5.

Альтернативно в определенных вариантах осуществления составов изобретения количество PEG может быть выражено в виде концентрации в мг/мл. Например, PEG присутствует в концентрации от 0,5 до 50 мг/мл. Например, PEG присутствует в концентрации от 2,5 до 50 мг/мл, например от 5 до 50 мг/мл. В варианте осуществления PEG присутствует в концентрации от 10 до 40 мг/мл, например от 15 до 30 мг/мл или от 15 до 20 мг/мл. Когда циклодекстрин представляет собой 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, например HPBCD с MS от 0,3 до 0,8 или от 0,5 до 0,7, PEG (например, PEG, имеющий среднечисленную молекулярную массу в диапазоне 3000-4000) преимущественно присутствует в концентрации от 10 до 40 мг/мл, например от 15 до 30 или от 15 до 20 мг/мл.

В определенных вариантах осуществления составов изобретения целесообразно включать определенные дополнительные компоненты, такие как фармацевтические эксципиенты и/или адъюванты, которые хорошо известны в данной области. Могут быть предусмотрены эксципиенты и/или адъюванты, имеющие характеристики, изложенные, например, в Европейской Фармакопее от 2019 г. (Евр. Фарм.). Дополнительные примеры фармацевтических эксципиентов изложены в Handbook of Pharmaceutical Excipients (9<sup>th</sup> edition, 2020; Pharmaceutical Press (UK), American Pharmaceutical Association (US)).

Например, состав изобретения может дополнительно включать в себя антиоксидант. Антиоксидант может быть включен для повышения стабильности состава изобретения посредством ингибирования деградации из-за окислительных процессов. Примеры антиоксидантов могут включать в себя аскорбиновую кислоту. Состав изобретения может дополнительно включать в себя солюбилизующее средство или ингибитор скорости кристаллизации. Солюбилизующий агент или ингибитор скорости кристаллизации может быть включен для поддержания растворимости и/или биодоступности лекарственного средства. Примеры солюбилизующих агентов или ингибиторов скорости кристаллизации могут включать в себя повидон с низкой молекулярной массой, например поливинилпирролидон.

Состав изобретения может дополнительно включать в себя агент, регулирующий осмоляльность. Агент, регулирующий осмоляльность, может быть включен для обеспечения того, чтобы раствор, полученный из состава изобретения, при смешивании с требуемым объемом растворителя имел требуемую осмоляльность. Например, может быть полезно, чтобы раствор был изоосмолярным с кровью; иными словами, он должен иметь осмоляльность от 270 до 300 мОсмоль/кг, в частности от 285 до 290 мОсмоль/кг. Примеры агентов, регулирующих осмоляльность, включают в себя полигидроксиалканола, имеющие от 2 до 10 атомов углерода, например, выбранные из группы, состоящей из маннита, фруктозы, глюкозы, глюконолактона, глюконата, сахарозы, лактозы, трегалозы, декстрозы, декстрана, гидроксиэтиловых крахмалов и их смесей. Дополнительные агенты,

регулирующие осмоляльность, могут быть выбраны из группы, состоящей из глицина, желатина, глюконоглюкогептоната кальция, хлорида калия, хлорида кальция, хлорида натрия и их смесей. Комбинацию агентов, регулирующих осмоляльность, можно использовать для обеспечения того, чтобы раствор, полученный из состава изобретения, при смешивании с требуемым объемом растворителя был изотоническим с кровью.

Состав изобретения может дополнительно включать в себя регулятор рН. Регулятор рН может быть включен для обеспечения того, чтобы раствор, полученный из состава изобретения, при смешивании с требуемым объемом растворителя имел требуемый рН, например для повышения стабильности, растворимости или приемлемости для требуемого пути введения. Примеры регуляторов рН могут включать в себя кислоты, основания или буферы, например, лимонную кислоту, винную кислоту, соляную кислоту, гидроксид натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия или карбонат кальция. Как упоминалось выше, авторы настоящего изобретения обнаружили, что для большинства целей в случае составов изобретения регулятор рН не требуется. Составы, описанные в настоящем документе, обеспечивают желаемую растворимость и другие полезные эффекты без необходимости включения дополнительных компонентов для воздействия на рН. Однако в определенных обстоятельствах регулятор рН можно добавлять для достижения конкретного рН.

В предпочтительных вариантах осуществления состав изобретения представляет собой сухой состав. Его преимуществом является обеспечение долгосрочной стабильности состава изобретения благодаря сухости. Сухие составы также обладают преимуществами с точки зрения легкости (и, следовательно, простоты транспортировки) и малого объема.

Сухой состав может быть получен в сухой форме любым приемлемым способом. Например, сухой состав может представлять собой лиофилизированный состав. Лيوфилизированный состав может быть получен, например, с использованием способа, включающего в себя стадии: i) заморозки; ii) необязательную стадию отжига; iii) вакуирования; (iv) первичной сушки; (v) вторичной сушки; (vi) укупорки с необязательной предварительной аэрацией  $N_2$  и (vii) аэрации с  $N_2$  до атмосферного давления. Альтернативно сухой состав может представлять собой высушенный воздухом состав.

В варианте осуществления в изобретении предложен лиофилизированный состав, который содержит дантролен натрия и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин в молярном соотношении от 1 : 6 до 1 : 9,5 и который также содержит PEG со среднечисленной молекулярной массой в диапазоне от 3000 до 4000, и при этом в среднем каждая молекула 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина замещена в среднем 4-6 2-гидроксипропильными группами. Например, такой состав содержит дантролена натрия гемигептагидрат и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин в молярном соотношении от 1 : 8,3 до 1 : 8,6, а также содержит PEG3350, и при этом в среднем каждая молекула 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина замещена 5 2-гидроксипропильными группами.

Как описано выше, в изобретении предложен жидкий состав, полученный посредством растворения состава, приведенного в первом заявленном аспекте изобретения,

в фармацевтически приемлемом растворителе. Фармацевтически приемлемый растворитель для применения в жидком составе может представлять собой, например, воду для инъекции Евр. Фарм.

Как также описано выше, в изобретении предложен водный раствор, содержащий фармацевтически приемлемую соль дантролена и циклодекстрин в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, а также содержащий PEG со среднечисленной молекулярной массой в диапазоне от 1500 до 6000 в концентрации от 0,5 до 50 мг/мл. В изобретении также предложены водные растворы, которые могут быть получены из любого из сухих составов, описанных в настоящем документе, посредством добавления подходящего фармацевтически приемлемого растворителя.

В варианте осуществления жидкий состав в соответствии с изобретением, например водный раствор, содержит дантролен, например дантролен натрия, в концентрации от 0,4 до 10 мг/мл. Предпочтительно дантролен, например дантролен натрия, присутствует в концентрации от 2 до 9 мг/мл, например 4-8,5 мг/мл или 4-6,5 мг/мл. Например, жидкий состав в соответствии с изобретением может содержать дантролен, например дантролен натрия, в концентрации приблизительно 4,5, 5,05, 5,4 или 6 мг/мл. Вышеуказанные концентрации дантролена, например дантролена натрия, выражены в виде безводного эквивалента соли.

Тем не менее указанные концентрации могут быть в равной степени выражены в виде эквивалента дантролена натрия, 3,5 моль гидрата (т. е. эквивалента гемигептагидрата), где 3,5 моль гидрата обозначает присутствие 3,5 молекул воды на молекулу дантролена (т. е. 3,5 моль воды на моль дантролена или дантролена натрия). Термины «эквивалент гемигептагидрата» и «безводный эквивалент соли», используемые в настоящем документе, учитывают тот факт, что безводная соль дантролена натрия или соль дантролена натрия гемигептагидрата диссоциируют при растворении в растворе. Таким образом, например, когда растворитель добавляют к 6 мг дантролена натрия гемигептагидрата до общего объема 1 мл, можно обеспечить раствор, содержащий эквивалент 6 мг/мл дантролена натрия гемигептагидрата.

Можно выполнять конвертацию между концентрациями безводного дантролена натрия и дантролена натрия гемигептагидрата с использованием соответствующих молекулярных масс двух соединений. Например, концентрация 4,55 мг/мл безводного дантролена натрия (молекулярная масса 336,24 г/моль) конвертируется в 5,4033 мг/мл 3,5 моль/л гидрата (молекулярная масса 399,29 г/моль), а концентрация 5,0525 мг/мл безводного дантролена натрия конвертируется в 6 мг/мл 3,5 моль гидрата. В варианте осуществления жидкий состав в соответствии с изобретением, например водный раствор, содержит дантролен, например дантролена натрия гемигептагидрат, в концентрации от 0,4 до 10 мг/мл (выраженной в виде эквивалента гемигептагидрата). Предпочтительно дантролен, например дантролена натрия гемигептагидрат, присутствует в концентрации от 3 до 10 мг/мл, например 4-8 мг/мл или 5-7 мг/мл, например 6 мг/мл (все концентрации выражены в виде эквивалентов гемигептагидрата).



В альтернативном варианте осуществления концентрация дантролена может быть выражена как ммоль/мл (миллимоль на мл). Таким образом, в варианте осуществления жидкий состав в соответствии с изобретением, например водный раствор, содержит дантролен в концентрации от 0,001 до 0,05 ммоль/мл, например от 0,005 до 0,025 ммоль/мл или от 0,01 до 0,020 ммоль/мл. Предпочтительно дантролен присутствует в концентрации от 0,012 до 0,016 ммоль/мл, например 0,013 ммоль/мл или 0,015 ммоль/мл. Как можно легко рассчитать, жидкий состав в соответствии с изобретением, содержащий дантролен натрия в концентрации 6 мг/мл эквивалента гемигептагидрата (или 5,0525 мг/мл безводного эквивалента), дает концентрацию 0,015 ммоль/мл дантролена.

В варианте осуществления жидкий состав в соответствии с изобретением содержит 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин в концентрации от 100 до 300 мг/мл. Предпочтительно 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин присутствует в концентрации от 100 до 200 мг/мл, например от 120 до 180 мг/мл или от 150 до 180 мг/мл. Более предпочтительно концентрация 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина составляет 176,5 мг/мл. Наиболее предпочтительно 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин присутствует в концентрации от 140 до 170 мг/мл или от 150 до 160 мг/мл, например 156,2 мг/мл. Предпочтительно 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин присутствует в концентрации 100-200 мг/мл, например 120-190 мг/мл, например 150-185 мг/мл, например 150-180 мг/мл, или, например 175-177 мг/мл. Предпочтительно концентрация 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина составляет 176,5 мг/мл. Наиболее предпочтительно 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин присутствует в концентрации 140-170 мг/мл или 150-160 мг/мл, например 156,2 мг/мл. Как описано в настоящем документе, фармацевтически приемлемая соль дантролена и циклодекстрин присутствуют в составе, описанном в настоящем документе, в частности, в диапазоне молярных соотношений, например, в диапазоне от 1 : 3 до 1 : 12, от 1 : 5 до 1 : 10, от 1 : 6 до 1 : 9,5, от 1 : 6,7 до 1 : 9,1, от 1 : 7 до 1 : 9, от 1 : 8 до 1 : 9 или от 1 : 8,3 до 1 : 8,6.

В варианте осуществления жидкий состав в соответствии с изобретением содержит PEG, например PEG3350, присутствующий в концентрации 0,5-50 мг/мл, например 5-45 мг/мл, например 10-40 мг/мл, или, например 10, 20, 30 или 40 мг/мл. Предпочтительно PEG, например PEG3350, присутствует в концентрации 5-25 мг/мл, например 10-25 мг/мл или 15-25 мг/мл, в соответствующих случаях от 15 до 20 мг/мл. Предпочтительно PEG, например PEG3350, присутствует в концентрации 17,7 мг/мл или 20 мг/мл.

В варианте осуществления жидкий состав в соответствии с изобретением, например водный раствор, содержит: дантролен, например дантролен натрия, например дантролена натрия гемигептагидрат, присутствующий в концентрации 0,4-10 мг/мл (выраженной в виде эквивалента дантролена натрия гемигептагидрата); циклодекстрин, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, присутствующий в концентрации 100-300 мг/мл; и PEG, например PEG3350, присутствующий в концентрации 0,5-50 мг/мл. Предпочтительно жидкий состав в соответствии с изобретением, например водный раствор, содержит: дантролен, например дантролен натрия, например дантролена натрия гемигептагидрат, присутствующий в концентрации 2-9 мг/мл (эквивалент дантролена натрия

гемигептагидрата); циклодекстрин, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, присутствующий в концентрации 100-200 мг/мл; и PEG, например PEG3350, присутствующий в концентрации 5-25 мг/мл. Более предпочтительно жидкий состав в соответствии с изобретением, например водный раствор, содержит: дантролен, например дантролен натрия, например дантролена натрия гемигептагидрат, присутствующий в концентрации 4-6,5 мг/мл (эквивалент дантролена натрия гемигептагидрата); циклодекстрин, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, присутствующий в концентрации 120-190 мг/мл; и PEG, например PEG3350, присутствующий в концентрации 15-25 мг/мл. Например, жидкий состав в соответствии с изобретением, например водный раствор, может содержать: дантролен, например дантролен натрия, например дантролена натрия гемигептагидрат, присутствующий в концентрации 6 мг/мл (эквивалент дантролена натрия гемигептагидрата); циклодекстрин, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, присутствующий в концентрации 176,5 мг/мл; и PEG, например PEG3350, присутствующий в концентрации 20 мг/мл. Например, жидкий состав в соответствии с изобретением, например водный раствор, может содержать: дантролен, например дантролен натрия, присутствующий в концентрации 5,3 мг/мл (эквивалент дантролена натрия гемигептагидрата); циклодекстрин, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, присутствующий в концентрации 156,2 мг/мл; и PEG, например PEG3350, присутствующий в концентрации 17,7 мг/мл.

Жидкий состав в соответствии с вариантом осуществления изобретения преимущественно имеет pH более 7, например pH от 8 до 11, например pH от 8,8 до 11, например pH от 8,8 до 10 или, например, pH от 9 до 10. pH жидкого состава в соответствии с изобретением может предпочтительно составлять от 8 до 9,5 или от 9 до 9,5 или может более предпочтительно составлять от 9,2 до 9,5.

В изобретении также предложен набор, содержащий: первый контейнер, например виалу, описанную в настоящем документе, который содержит состав варианта осуществления изобретения, описанный в настоящем документе; и второй сосуд, содержащий разбавитель, т. е. фармацевтически приемлемый растворитель. Предпочтительно состав изобретения представляет собой сухой состав, например лиофилизированный состав. Примеры фармацевтически приемлемых растворителей включают в себя те, которые описаны в настоящем документе как приемлемые для применения в изобретении. Предпочтительно первый и второй контейнеры набора изобретения представляют собой виалы, описанные в настоящем документе.

Наборы изобретения можно применять при лечении злокачественной гипертермии. Наборы изобретения также можно применять при лечении хронической тяжелой спастичности или нейролептического злокачественного синдрома. Альтернативно наборы изобретения также можно применять при лечении состояний, включающих острый лучевой синдром у пациентов с гематопозитическим синдромом, подвергшихся высоким дозам излучения, вызванную психостимулирующим препаратом токсичность (интоксикацию MDMA и метамфетамином), тепловой удар вследствие изнурительной физической

нагрузки, сотрясение мозга и другие формы травматического повреждения головного мозга, индуцированное агентами нервно-паралитического действия повреждение головного мозга и/или коронавирусную инфекцию (COVID-19).

В изобретении дополнительно предложены состав, жидкий состав (например, жидкий состав, полученный посредством растворения сухого состава, такого как лиофилизированный состав, описанный в настоящем документе, в фармацевтически приемлемом растворителе), виала, набор или водный раствор, описанный в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В изобретении также предложены состав, жидкий состав (например, жидкий состав, полученный посредством растворения сухого состава, такого как лиофилизированный состав, описанный в настоящем документе, в фармацевтически приемлемом растворителе), виала, набор или водный раствор, описанный в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения злокачественной гипертермии.

В изобретении также предложены состав, жидкий состав (например, жидкий состав, полученный посредством растворения сухого состава, например лиофилизированного состава, описанного в настоящем документе, в фармацевтически приемлемом растворителе), виала, набор или водный раствор, описанный в настоящем документе, для применения в лечении тяжелой спастичности или нейролептического злокачественного синдрома.

В настоящем изобретении дополнительно предложены состав, жидкий состав (например, жидкий состав, полученный посредством растворения сухого состава, например лиофилизированного состава, описанного в настоящем документе, в фармацевтически приемлемом растворителе), виала, набор или водный раствор, описанный в настоящем документе, для применения в лечении острого лучевого синдрома у пациентов с гематопозитическим синдромом, подвергшихся высоким дозам излучения, вызванной психостимулирующим препаратом токсичности (интоксикации MDMA и метамфетамином), теплового удара вследствие изнурительной физической нагрузки, сотрясения мозга и других форм травматического повреждения головного мозга, индуцированного агентами нервно-паралитического действия повреждения головного мозга или коронавирусной инфекции (COVID-19).

В изобретении также предложен способ лечения злокачественной гипертермии у нуждающегося в этом субъекта, который включает введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества состава, жидкого состава (например, жидкого состава, полученного посредством растворения сухого состава, например лиофилизированного состава, описанного в настоящем документе, в фармацевтически приемлемом растворителе) или водного раствора, описанного в настоящем документе.

В изобретении дополнительно предложен способ лечения хронической тяжелой спастичности или нейролептического злокачественного синдрома у нуждающегося в этом субъекта, который включает введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества состава, жидкого состава (например, жидкого состава,

полученного посредством растворения сухого состава, например лиофилизированного состава, описанного в настоящем документе, в фармацевтически приемлемом растворителе) или водного раствора, описанного в настоящем документе.

В изобретении дополнительно предложен способ лечения: острого лучевого синдрома у пациентов с гематопозитическим синдромом, подвергшихся высоким дозам излучения, вызванной психостимулирующим препаратом токсичности (интоксикации MDMA и метамфетамином), теплового удара вследствие изнурительной физической нагрузки, сотрясения мозга и других форм травматического повреждения головного мозга, индуцированного агентами нервно-паралитического действия повреждения головного мозга или коронавирусной инфекции (COVID-19); у нуждающегося в этом субъекта, который включает введение указанному субъекту фармацевтически эффективного количества состава, жидкого состава (например, жидкого состава, полученного посредством растворения сухого состава, например лиофилизированного состава, описанного в настоящем документе, в фармацевтически приемлемом растворителе) или водного раствора, описанного в настоящем документе.

В изобретении также предложен способ производства состава, жидкого состава, набора или водного раствора, описанного в настоящем документе. Состав варианта осуществления изобретения, описанного в настоящем документе, может быть получен способом, включающим стадии: (i) получения маточного раствора циклодекстрина, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, в фармацевтически приемлемом растворителе; (ii) добавления PEG (например, PEG3000, PEG3350 или PEG4000) и добавления дантролена (например, дантролена натрия) в маточный раствор циклодекстрина; (iii) смешивания раствора для растворения дантролена и (iv) необязательно добавления дополнительного количества маточного раствора циклодекстрина при необходимости для достижения конечной массы. В контексте указанной стадии (ii) PEG и дантролен можно добавлять в маточный раствор в любом порядке или одновременно. Указанный способ может дополнительно включать стадии: (v) фильтрования; (vi) заполнения виал; (vii) сушки состава, например посредством лиофилизации, необязательно включая стадию отжига, и (viii) закрытия виал. Указанная стадия лиофилизации может включать стадии: (a) заморозки; (b) необязательную стадию отжига; (c) эвакуации; (d) первичной сушки; (e) вторичной сушки; (f) укупорки с необязательной предварительной аэрацией  $N_2$  и (g) аэрации с  $N_2$  до атмосферного давления.

В изобретении дополнительно предложен состав, жидкий состав или водный раствор, описанный в настоящем документе, который можно получить способом, включающим стадии: (i) получения маточного раствора циклодекстрина, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, в фармацевтически приемлемом растворителе; (ii) добавления PEG (например, PEG3000, PEG3350 или PEG4000) и добавления дантролена (например, дантролена натрия) в маточный раствор циклодекстрина; (iii) смешивания раствора для растворения дантролена и (iv) необязательно добавления дополнительного количества маточного раствора циклодекстрина при необходимости для достижения

конечной массы. В контексте указанной стадии (ii) PEG и дантролен можно добавлять в маточный раствор в любом порядке или одновременно.

В изобретении дополнительно предложен сухой состав, описанный в настоящем документе, который можно получить способом, включающим стадии: (i) получения маточного раствора циклодекстрина, например 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, в фармацевтически приемлемом растворителе; (ii) добавления PEG (например, PEG3000, PEG3350 или PEG4000) и добавления дантролена (например, дантролена натрия) в маточный раствор циклодекстрина; (iii) смешивания раствора для растворения дантролена; (iv) необязательно добавления дополнительного количества маточного раствора циклодекстрина при необходимости для достижения конечной массы и (v) сушки полученного раствора, например путем лиофилизации, с получением указанного сухого состава. В контексте указанной стадии (ii) PEG и дантролен можно добавлять в маточный раствор в любом порядке или одновременно.

В изобретении дополнительно предложен сухой состав, описанный в настоящем документе, содержащий 100-120 мг дантролена натрия, 3000-4000 мг 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и 350-450 мг PEG3350.

Как описано выше, в изобретении дополнительно предложена виала, содержащая: (i) 101 мг безводного дантролена натрия (эквивалент 120 мг дантролена натрия гемигептагидрата), которые также могут быть выражены как 0,3 ммоль дантролена; (ii) 3,53 г 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и (iii) 400 мг PEG3350.

В изобретении дополнительно предложена виала, содержащая: (i) 0,3 ммоль дантролена; (ii) 3,53 г 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и (iii) 400 мг PEG3350.

Дополнительной целью настоящего изобретения является способ получения жидкого состава или водной композиции, описанной в настоящем документе. Способ включает стадии растворения сухого состава, описанного в настоящем документе, в водном разбавителе.

Количество состава в соответствии с изобретением, необходимое для достижения терапевтического эффекта, будет варьироваться в зависимости от конкретного пути введения и характеристик субъекта, получающего лечение (например, возраста, массы, пола или других сопутствующих медицинских состояний), и может быть легко определено и введено врачом, обладающим знаниями среднего специалиста. Предпочтительно рекомендуемый режим дозирования находится в диапазоне 1-10 мг дантролена натрия на кг массы тела, например, 10 мг/кг. В другом варианте осуществления режим дозирования находится в диапазоне от 1,5 мг/кг до 3,5 мг/кг, например 2,5 мг/кг. Врач, обладающий знаниями среднего специалиста, может рассчитать количество виал, необходимых для получения конкретной дозы для введения субъекту.

Составы изобретения предпочтительно вводят парентерально, более предпочтительно внутривенно. Таким образом, в варианте осуществления жидкие составы в соответствии с изобретением предпочтительно вводят парентерально, более предпочтительно внутривенно.

Хотя настоящее изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, рядовым специалистам в данной области будет понятно, что изобретение обеспечивает множество различных вариантов, которые не проиллюстрированы в настоящем документе конкретным образом. Исключительно в качестве примера далее будут описаны определенные возможные вариации.

### **ПРИМЕРЫ**

Пример 1. Влияние добавления 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина (HPBCD) к растворам дантролена натрия

Это исследование проводили для определения влияния HPBCD на растворимость дантролена натрия. Начальное сравнение различных HPBCD проводили с использованием замещенных вариантов HP5 и HP7 (Кавитрон™ W7, Ashland, Inc.), которые имеют типичную степень замещения (среднее количество гидроксипропиловых групп на молекулу циклодекстрина) 4,1-5,1 и 6,0-8,0 соответственно. (Эквивалентные продукты, такие как Клептоза® HPB (Roquette), которая представляет собой препарат с низкой эндотоксичностью (< 10 МЕ/г), замещенный HP5  $\beta$ -циклодекстрин с обычным молярным замещением (т. е. на субъединицу ангидроглюкозы) 0,65 (диапазон от 0,58 до 0,68), также доступны для производства в коммерческих масштабах.)

Растворимость, достигаемая для каждого из вариантов HP5 и HP7, составляла 8,5 мг/мл, эквивалент дантролена натрия гемигептагидрата, в эквивалентах 9 моль HPBCD при использовании очищенной воды в качестве растворителя. Из-за большей молекулярной массы варианта HP7 для достижения той же молярной эквивалентной концентрации требуется большая масса эксципиента по сравнению с вариантом HP5. В целом предпочтительным является замещенный HP5  $\beta$ -циклодекстрин, поэтому его использовали для последующих составов в рамках испытаний.

1А. Влияние размера частиц на растворимость дантролена натрия в растворе HPBCD

Проводили дополнительный анализ для определения максимальной возможной концентрации дантролена натрия при различных размерах частиц в только водных растворах замещенного HP5  $\beta$ -циклодекстрина. Были протестированы доступные в продаже образцы дантролена натрия, имеющие размеры частиц < 2 мкм и < 63 мкм. Для всех тестовых составов использовали следующие экспериментальные условия: концентрация HPBCD, 7-молярный эквивалент (выраженный относительно соли дантролена натрия гемигептагидрата). Результаты представлены в таблице 1 ниже; DNa обозначает дантролен натрия.

Таблица 1. Растворимость дантролена натрия в только водных растворах HPBCD

<b>Концентрация DNa (безводный эквивалент соли) (мг/мл)</b>	<b>Концентрация DNa (эквивалент гемигептагидрата) (мг/мл)</b>	<b>Размер частиц DNa (мкм)</b>	<b>Результат (оцениваемый посредством визуального осмотра)</b>
4,5	5,33	< 2 мкм	Полное растворение

4,46	5,16	< 2 мкм	Полное растворение
<b>4,55</b>	<b>5,36</b>	<b>&lt; 2 мкм</b>	<b>Полное растворение</b>
4,6	5,40	< 2 мкм	Слегка мутный раствор (неполное растворение)
4,65	5,47	< 2 мкм	Мутный раствор (неполное растворение)
4,75	5,58	< 2 мкм	Мутный раствор (неполное растворение)
5,0	5,95	< 2 мкм	Мутный раствор (неполное растворение)
<b>4,5</b>	<b>5,35</b>	<b>&lt; 63 мкм</b>	<b>Полное растворение</b>
4,75	5,66	< 63 мкм	Мутный раствор (неполное растворение)

Для размера частиц < 2 мкм максимальная концентрация дантролена натрия, которая может быть растворена в этих условиях, составила 4,55 мг/мл в виде безводного эквивалента соли (5,36 мг/мл в виде эквивалента гемигептагидрата). Растворимость для размера частиц < 63 мкм была аналогичной при 4,5 мг/мл в виде безводного эквивалента соли (5,35 мг/мл в виде эквивалента гемигептагидрата).

Оба эти результата и результаты исходного сравнения вариантов НР5 и НР7 демонстрируют, что добавление НРВСД увеличивает растворимость дантролена натрия по сравнению с существующими коммерческими составами; например, состав ДАНТРИУМ® в/в (Norgine Pharmaceuticals, г. Аксбридж, Великобритания) достигает растворимости 0,33 мг/мл (в виде эквивалента дантролена натрия гемигептагидрата). Кроме того, наблюдается сходство растворимости при использовании как небольших (2 мкм), так и больших (63 мкм) размеров частиц при объединении с НРВСД, с учетом текущей необходимости микронизации дантролена натрия до диаметра  $\leq 2$  мкм для ДАНТРИУМА® в/в, чтобы обеспечить достаточную растворимость.

1В. Воздействие парентерально совместимых соразтворителей на растворимость дантролена в растворе НРВСД

Этот эксперимент проводили для определения влияния различных парентерально совместимых соразтворителей на основе спирта и кетона на растворимость дантролена натрия в растворе замещенного НР5 НРВСД, эквивалента 7 моль. Результаты представлены в таблице 2 ниже; DNa обозначает дантролен натрия.

Таблица 2. Растворимость дантролена натрия с добавлением НРВСД и растворителя

DNa (безводный эквивалент)	Растворитель	Чистота растворителя (%)	Концентрация растворителя (%)	Результат (оцени- ваемый)
----------------------------------	--------------	-----------------------------	-------------------------------------	---------------------------------

<b>соли) (мг/мл)</b>				<b>посредством визуального осмотра)</b>
5,0	Бензиловый спирт	99,8	2	Большой избыток
5,0	Этанол абс.	99,99	20	Большой избыток
5,0	Трет-бутанол	99,5	20	Большой избыток
5,0	Трет-бутанол	99,5	10	Большой избыток
4,75	Трет-бутанол	99,5	5	Большой избыток
4,5	Трет-бутанол	99,5	5	Большой избыток
4,5	Пропиленгликоль	99,5	5	Умеренный избыток
4,5	Полиэтиленгликоль 300 (PEG-300)	100	5	Мутный, небольшой избыток
4,5	Полиэтиленгликоль 400 (PEG-400)	100	5	Мутный, небольшой избыток
4,5	Глицерин	99,5	5,18	Мутный, небольшой избыток
4,5	Бензиловый спирт	99,8	1	Умеренный избыток
4,5	Этанол абс.	99,99	1	Мутный, небольшой избыток
4,5	Тetraгидрофуран	99,9	2	Большой избыток
4,5	N, N-диметилформамид	99,8	2	Мутный,



				небольшой избыток
4,55	N-метилпирролидон	99,92	2, 4, 6	Мутный, небольшой избыток

Эти результаты показывают, что добавление парентерально совместимых растворителей на основе спирта или кетона не улучшало растворимость дантролена натрия в присутствии HPBCD; напротив, все 15 протестированных растворителей, включая PEG 300 и PEG 400, снижали растворимость дантролена.

1С. Сравнение состава дантролена-HPBCD с существующим коммерческим составом дантролена

В таблице 3 ниже представлено сравнение существующего коммерческого состава дантролена, ДАНТРИУМ в/в®, с составом дантролена/замещенного HP5 HPBCD. DNa обозначает дантролен натрия.

Таблица 3. Свойства составов дантролена натрия с HPBCD и без него

<b>Признак/ свойство</b>	<b>ДАНТРИУМ в/в® (коммерческий состав)</b>	<b>Дантролен/HPBCD (тестируемый состав)</b>
Ингредиенты (на виалу)	- 18,6 мг безводного DNa (эквивалента 20 мг DNa 3,5 моль гидрата) - 3,0 г маннита - NaOH для достижения pH 9,5	- 101 мг безводного DNa (эквивалента 120 мг DNa 3,5 моль гидрата) - 3530 мг 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина (диапазон молярного замещения 0,58-0,68) - 400 мг PEG 3350
Необходимый размер частиц DNa	≤ 2 мкм, необходимый для поддержания концентрации дантролена в восстановленном растворе	Можно использовать частицы большего размера, например 40 мкм, с незначительным или отсутствующим влиянием на растворимость
Концентрация DNa после восстановления	0,33 мг/мл эквивалента DNa гемигептагидрата	5,3 мг/мл эквивалента DNa гемигептагидрата
Объем растворителя для восстановления (на виалу)	60 мл воды для инъекции	20 мл воды для инъекции

Размер виалы	75 мл	50 мл
Необходимость буферизации	Да	Нет: рН восстановленного раствора является естественным щелочным (рН постоянно составляет от 9,2 до 9,5) и остается стабильным без необходимости изменения и/или буферизации
Время восстановления	15 мин (прибл.) на виалу	≤ 90 секунд на виалу

Как показано в таблице 3, состав с НРВСД обеспечивает следующие преимущества по сравнению с существующими составами дантролена: более высокую концентрацию дантролена при восстановлении; меньший объем восстановления; повышенную скорость восстановления; меньший требуемый размер виалы; возможность использовать частицы дантролена большего размера без необходимости микронизации до 2 мкм; и устранение необходимости буферизации.

#### Пример 2. Влияние добавления противовспенивающих агентов

Этот эксперимент проводили для оценки влияния добавления противовспенивающих агентов на состав дантролена-НРВСД (6 мг/мл АФИ дантролена натрия+17,65% масс./об. (эквивалент 176,5 мг/мл) НРВСД (диапазон молярного замещения 0,58-0,68), оба ингредиента получены из коммерческих источников). Исходное тестирование диметикона при 2% масс./об. (эквивалент 20 мг/мл) дало плохие результаты: диметикон не растворился полностью и оставался стратифицированным по раствору.

Коммерчески доступный PEG 3350 тестировали в качестве альтернативного противовспенивающего агента с использованием следующего способа получения:

- (i) получение 17,65% масс./об. маточного раствора НРВСД в воде для инъекции;
- (ii) добавление 2% масс./об. PEG 3350 к 17,65% масс./об. раствора НРВСД (90% конечного объема);
- (iii) нагревание полученного раствора PEG 3350/НРВСД до  $30 \pm 5$  °C (концентрация O<sub>2</sub> снижена до уровня менее 2 ч/млн посредством инсуффляции N<sub>2</sub>);
- (iv) дозирование АФИ дантролена натрия в предварительно нагретый раствор PEG 3350/НРВСД;
- (v) смешивание раствора при 30 °C в течение по меньшей мере 30 минут (до полного растворения АФИ дантролена натрия);
- (vi) раствор охлаждали до комнатной температуры (15-25 °C), снижали концентрацию кислорода посредством инсуффляции N<sub>2</sub> и довели раствор до конечной массы с использованием 17,65% масс./об. маточного раствора НРВСД;
- (vii) фильтрация раствора с помощью фильтра PVDF 0,22 мкм;
- (viii) наполнение и предварительная укупорка виал;
- (ix) лиофилизация (включая стадии: i) заморозки; ii) необязательную стадию отжига;

iii) эвакуирования; (iv) первичной сушки; (v) вторичной сушки; (vi) предварительной аэрации  $N_2$  и укупорки и (vii) аэрации  $N_2$  до атмосферного давления и окончательной укупорки виал);

(x) инспекция и маркировка флаконов.

Добавление PEG 3350 привело к получению прозрачного и гомогенного раствора. После встряхивания (после восстановления лиофилизированного состава водой для инъекции) состав PEG 3350 образовал меньшее количество быстрее оседающей пены (что было определено посредством визуального контроля) по сравнению с составом без противовспенивающего агента, который был получен с использованием того же способа, что и выше, но без стадии (ii). Неожиданно (с учетом того, что другие растворители, включая PEG с более низкой молекулярной массой (PEG 300/400), уменьшали растворимость дантролена при добавлении к раствору (пример 1B)) было обнаружено, что PEG 3350 не уменьшает растворимость дантролена натрия. (Аналогичные результаты также были получены с использованием более высокой концентрации PEG 3350 (4% масс./об.; эквивалента 40 мг/мл)). Эти результаты определяют PEG 3350 как неожиданно эффективный противовспенивающий агент для состава дантролена, который не уменьшает растворимость АФИ.

Пример 3. Пример состава дантролена

Ниже описан пример состава дантролена, приемлемого для клинического применения.

Состав представляет собой лиофилизированный препарат, содержащий коммерчески доступный дантролена натрия гемигептагидрат (размер частиц АФИ 40 мкм), 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин и PEG3350, полученный в соответствии со способом, подробно описанным в примере 2. Препарат упаковывают в виалы объемом 50 мл, причем каждая виала содержит: 101 мг безводного дантролена натрия (эквивалентно 120 мг дантролена натрия гемигептагидрата), которые также могут быть выражены как 0,3 ммоль дантролена; 3530 мг 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина; и 400 мг PEG3350. Восстановление препарата в 20 мл воды для инъекции дает концентрацию 5,3 мг/мл для эквивалента дантролена натрия гемигептагидрата, 156,2 мг/мл для 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина и 17,7 мг/мл для PEG3350 в общем объеме 22,6 мл. Время восстановления составляет  $\leq 90$  секунд. Восстановленный раствор достигает устойчивого pH от 9,2 до 9,5 и не требует буферизации pH.

Пример 4. Влияние PEG на вспенивание в сравнительных растворах дантролена

Пример состава изобретения (состав 5) сравнивали с рядом составов предшествующего уровня техники (составы 1-4) для определения влияния PEG на растворы.

Составы 1-5 получали, как подробно описано ниже, с получением общего объема 20 мл для каждого раствора. Более того, модифицированные варианты составов 1-4 также были получены, как подробно описано ниже, с получением общего объема 20 мл для каждого раствора с добавлением PEG 3350 (макрогола 3350) с получением массового

соотношения PEG к дантролену 1 : 3,333. Все растворы вручную встряхивали в течение 3 минут. Высоту пены в каждом из растворов измеряли как время, необходимое для оседания пены. Проводили визуальный осмотр растворов и отмечали любые проблемы с растворимостью. Результаты представлены в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Воздействие PEG на высоту пены и время до оседания после встряхивания

<b>Состав</b>	<b>Высота пены (мм)</b>	<b>Время оседания пены (секунды)</b>	<b>Визуальная проверка</b>
1+PEG	11	34	Перед фильтрацией раствор оставался мутным, после фильтрации был получен прозрачный раствор
1 - PEG	5	94	Перед фильтрацией раствор оставался мутным, после фильтрации был получен прозрачный раствор
2+PEG	9	45	-
2 - PEG	26	128	-
3+PEG	7	14	-
3 - PEG	21	960	Пена все еще присутствовала через 16 минут
4+PEG	7	47	Перед фильтрацией раствор оставался мутным, после фильтрации был получен прозрачный раствор
4 - PEG	16	279	Перед фильтрацией раствор оставался мутным, после фильтрации был получен прозрачный раствор
5	10	52	-

Эти результаты показывают, что добавление PEG к составам 1-4 дантролена предшествующего уровня техники уменьшало время, необходимое для осаждения пены после встряхивания. Дополнительно PEG также уменьшает высоту пены в вials для составов 2, 3 и 4 предшествующего уровня техники. Кроме того, сравнение состава 5 с составами 1-4 (в отсутствие PEG) показывает, что время, затраченное на осаждение пены в составе 5, было значительно снижено по сравнению с составами 1-4 предшествующего уровня техники (которые не содержат PEG), т. е. время, необходимое для получения раствора дантролена, подходящего для инъекции, в соответствии с составом 5, будет меньше по сравнению с составами предшествующего уровня техники.

Состав 1 получали в соответствии с Chen et al. (Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 135 (2017) 153-159), как описано в разделе 2.2, вплоть до (но не включительно) стадий сушки сублимацией. Состав 2 получали в соответствии с WO 2017/067980, пример 4. Состав 3 получали в соответствии с WO 2017/067980, раствор 2. Состав 4 получали в соответствии с WO 2018/146187, пример 2, состав 5 представляет собой пример состава изобретения, полученный в соответствии со способом, подробно описанным в примере 2, стадии процесса (i)-(vii).

В указанном выше описании, если упоминаются целые числа или элементы, которые имеют известные, очевидные или предсказуемые эквиваленты, такие эквиваленты включаются в настоящий документ, как если бы они были указаны отдельно. Для определения истинного объема настоящего изобретения следует обращаться к пунктам формулы изобретения, которые должны толковаться таким образом, чтобы охватывать любые такие эквиваленты. Читателю также следует понимать, что целые числа или признаки изобретения, которые описаны как предпочтительные, преимущественные, удобные и т. п., являются необязательными и не ограничивают объем независимых пунктов формулы изобретения. Более того, следует понимать, что такие необязательные целые числа или признаки, хотя и могут быть полезными в некоторых вариантах осуществления изобретения, могут быть не желательными и, следовательно, отсутствовать в других вариантах осуществления.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав, содержащий дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и циклодекстрин в молярном соотношении от 1:3 до 1:12, а также содержащий полиэтиленгликоль (PEG) со среднечисленной молекулярной массой в диапазоне от 1500 до 6000.

2. Состав по п. 1, в котором указанная фармацевтически приемлемая соль дантролена представляет собой натриевую соль, необязательно соль натрия гемигептагидрата или безводную натриевую соль.

3. Состав по п. 1 или п. 2, в котором указанный циклодекстрин содержит от 5 до 10 субъединиц глюкозы, и при этом указанные субъединицы глюкозы указанного циклодекстрина необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкильной группой, которая сама необязательно замещена гидроксильной группой или сульфогруппой.

4. Состав по п. 3, в котором указанные субъединицы глюкозы указанного циклодекстрина замещены  $C_{2-4}$  гидроксиалкильной группой.

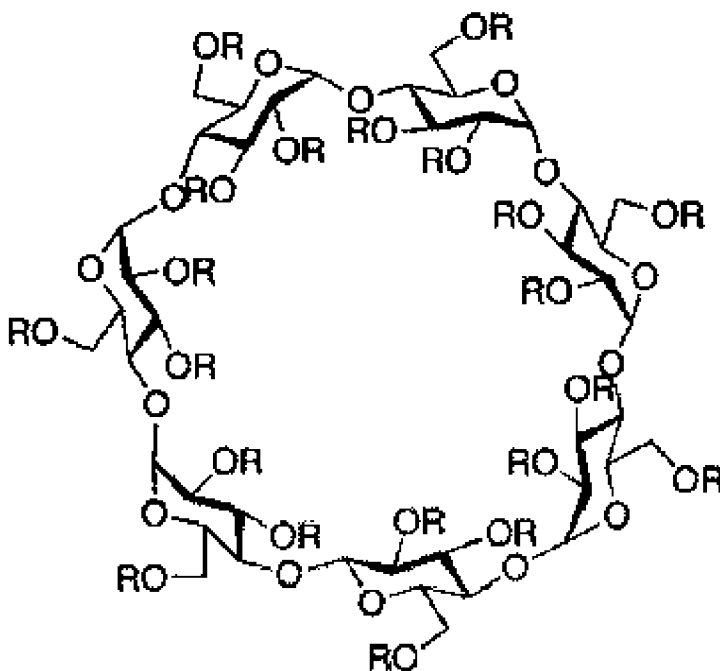
5. Состав по п. 3 или п. 4, в котором указанные субъединицы глюкозы замещены 2-гидроксипропильной группой.

6. Состав по любому из пп. 3-5, в котором в среднем каждая молекула циклодекстрина содержит от 4 до 8 заместителей, предпочтительно 5 заместителей.

7. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный циклодекстрин содержит 6 субъединиц глюкозы ( $\alpha$ -циклодекстрин), 7 субъединиц глюкозы ( $\beta$ -циклодекстрин) или 8 субъединиц глюкозы ( $\gamma$ -циклодекстрин).

8. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный циклодекстрин содержит 7 субъединиц глюкозы ( $\beta$ -циклодекстрин).

9. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный циклодекстрин представляет собой  $\beta$ -циклодекстрин формулы I:



причем каждый заместитель R независимо выбран из группы, состоящей из H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_3\text{Na}$  и гидроксиэтила.

10. Состав по п. 9, в котором каждый заместитель R независимо выбран из группы, состоящей из H и  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ .

11. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный дантролен или его фармацевтически приемлемая соль и указанный циклодекстрин присутствуют в молярном соотношении от 1 : 5 до 1 : 10.

12. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный дантролен или его фармацевтически приемлемая соль и указанный циклодекстрин присутствуют в молярном соотношении от 1 : 6 до 1 : 9,5.

13. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный дантролен или его фармацевтически приемлемая соль и указанный циклодекстрин присутствуют в молярном соотношении от 1 : 8,3 до 1 : 8,6.

14. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный PEG имеет среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 3000 до 4000.

15. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный PEG представляет собой PEG3000, PEG3350 или PEG4000.

16. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный PEG представляет собой PEG3350.

17. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный PEG присутствует в таком количестве, что соотношение масс./масс. PEG к циклодекстрину составляет от 1 : 3 до 1 : 15.

18. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный PEG присутствует в таком количестве, что соотношение масс./масс. PEG к циклодекстрину составляет от 1 : 5 до 1 : 12.

19. Состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный PEG присутствует в таком количестве, что соотношение масс./масс. PEG к циклодекстрину составляет от 1 : 8 до 1 : 10, предпочтительно от 1 : 8,5 до 1 : 9.

20. Состав по любому из предшествующих пунктов, который содержит дантролена натрия гемигептагидрат и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин в молярном соотношении от 1 : 8,3 до 1 : 8,6 и который также содержит PEG3350 в количестве, достаточном для того, чтобы соотношение масс./масс. PEG3350 к 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрину составляло от 1 : 8,5 до 1 : 9, и при этом в среднем каждая молекула 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина замещена 5 гидроксипропильными группами.

21. Состав по любому из предшествующих пунктов, который представляет собой жидкий состав.

22. Сухой состав, полученный путем сушки жидкого состава по п. 21.

23. Состав по любому из пп. 1-20, который представляет собой сухой состав.

24. Сухой состав по п. 22 или п. 23, который представляет собой лиофилизированный состав.

25. Сухой состав, содержащий 100-130 мг дантролена натрия, 3000-4000 мг 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина и 350-450 мг PEG3350.

26. Жидкий состав, полученный посредством растворения сухого состава по любому из пп. 22-25 в фармацевтически приемлемом растворителе.

27. Водный раствор, содержащий дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и циклодекстрин в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, а также содержащий PEG со среднечисленной молекулярной массой в диапазоне от 1500 до 6000.

28. Водный раствор по п. 27, в котором фармацевтически приемлемая соль дантролена, циклодекстрин и PEG являются такими, как определено в любом из пп. 1-20.

29. Жидкий состав по п. 21 или п. 26 или водный раствор по п. 27 или п. 28, причем рН указанного состава или указанного раствора составляет более 7,0.

30. Жидкий состав по п. 21 или п. 26 или водный раствор по п. 27 или п. 28, причем рН указанного состава или указанного раствора составляет от 8,0 до 10,0.

31. Водный раствор, содержащий: (i) 6 мг/мл, эквивалент дантролена натрия гемигептагидрата; (ii) 176,5 мг/мл 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина и (iii) 20 мг/мл PEG3350.

32. Водный раствор, содержащий: (i) 5,3 мг/мл, эквивалент дантролена натрия гемигептагидрата; (ii) 156,2 мг/мл 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина и (iii) 17,7 мг/мл PEG3350.

33. Виала, содержащая: (i) 101 мг безводного дантролена натрия (эквивалент 120 мг дантролена натрия гемигептагидрата); (ii) 3,530 г 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина и (iii) 400 мг PEG3350.

34. Состав по любому из пп. 1-26, 29 или 30, водный раствор по любому из пп. 27-32 или виала по п. 33 для применения в качестве лекарственного средства.

35. Состав по любому из пп. 1-26, 29 или 30, водный раствор по любому из пп. 27-32 или виала по п. 33 для применения в лечении злокачественной гипертермии.

36. Применение PEG, имеющего среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000, для уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем указанный PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в указанном составе, не содержащем PEG.

37. Применение по п. 36, в котором указанный состав соответствует определению по любому из пп. 1-21, 26, 29 или 30.

38. Способ уменьшения вспенивания в составе во время перемешивания, причем указанный состав содержит: (i) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) циклодекстрин; при этом указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, причем указанный способ включает добавление PEG, имеющего среднечисленную молекулярную массу в диапазоне



от 1500 до 6000, к указанному составу, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, дополнительно содержащем указанный PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в указанном составе, не содержащем указанный PEG.

39. Способ по п. 38, в котором указанный состав соответствует определению по любому из пп. 1-21, 26, 29 или 30.

40. Способ получения водного состава, включающий стадии: (i) получения сухого состава, содержащего (a) дантролен или его фармацевтически приемлемую соль; (b) циклодекстрин, причем указанный дантролен и указанный циклодекстрин присутствуют в указанном составе в молярном соотношении от 1 : 3 до 1 : 12, и (c) PEG, имеющий среднечисленную молекулярную массу в диапазоне от 1500 до 6000; (ii) смешивания указанного сухого состава с водным растворителем и (iii) перемешивания указанной смеси для превращения сухого состава в водную форму, причем присутствие PEG снижает вспенивание при перемешивании указанной смеси по сравнению с эквивалентным составом, не содержащим PEG, и при этом растворимость дантролена в указанном составе, содержащем PEG, не снижается по сравнению с растворимостью дантролена в эквивалентном составе, не содержащем PEG.

41. Способ по п. 40, в котором указанный состав соответствует определению по любому из пп. 1-21, 26, 29 или 30.

42. Набор, содержащий: первый контейнер, который содержит состав по любому из пп. 1-20 или 22-25; и второй контейнер, содержащий разбавитель.

43. Набор по п. 42 для применения в лечении злокачественной гипертермии.

По доверенности