

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045995**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.01.29**

(51) Int. Cl. *A61K 38/06* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**202190590**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.08.30**

---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ**

---

(31) **62/725,971**

(56) US-A1-20130288956

(32) **2018.08.31**

US-B2-8513287

(33) **US**

US-A1-2011195999

(43) **2021.07.16**

(86) **PCT/US2019/049223**

(87) **WO 2020/047510 2020.03.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**АМПЛИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Грей Майкл, Бриттейн Джэйсон,  
Ходжес Майкл (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) В настоящем изобретении представлены композиции и способы их применения для лечения грибковых инфекций и заболеваний.

**045995**

**B1**

**045995**

**B1**

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данный патент испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/725971, поданной 31 августа 2018 г., которая рассматривается как часть описания данной заявки и включена в него посредством ссылки.

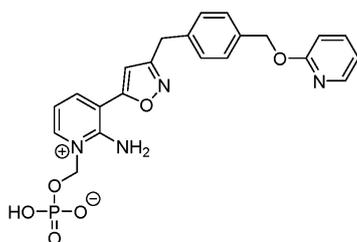
### Уровень техники, к которой относится изобретение

Грибки заражают людей и являются основной причиной проблем со здоровьем человека. Они также заражают растения и приводят к огромным потерям продуктивности сельского хозяйства. Настоящее описание в целом относится к лечению и/или профилактике грибковых инфекций и заболеваний.

### Сущность изобретения

В одном аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I):



(I),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения.

В другом аспекте предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) мелкие частицы соединения формулы (I); или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения или в лекарственной форме для ингаляционной доставки.

В некоторых вариантах реализации частицы микронизированы. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 10% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 20% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 30% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 40% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 50% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 60% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 70% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 80% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 90% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 95% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

В некоторых вариантах реализации частицы измельчены до нанометров. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 10% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 20% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 30% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 40% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 50% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 60% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 70% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 80% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 90% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 95% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой само-микрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SMEDDS). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SEDDS). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой суспензию или раствор. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой наносуспензию. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой вы-

сушенную распылением дисперсную лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой дозированную форму для гранулирования горячего расплава. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой лекарственную форму, полученную экструзией из горячего расплава. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственная форма представляет собой дозированную форму в виде порошка в виде микропреципитатов (МВР). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой жидкость. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой суспензию, раствор, сироп или эликсир. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу. В некоторых вариантах реализации таблетка или капсула имеет энтеросолюбильное покрытие. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой таблетку. В некоторых вариантах реализации таблетка представляет собой осмотическую плавающую таблетку. В некоторых вариантах реализации капсула представляет собой твердую капсулу, заполненную жидкостью. В некоторых вариантах реализации капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с модифицированным высвобождением представляет собой лекарственную форму с отсроченным высвобождением, лекарственную форму с пролонгированным высвобождением (ER) или лекарственную форму с целевым высвобождением. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма ER представляет собой лекарственную форму с замедленным высвобождением (SR) или лекарственную форму с контролируемым высвобождением (CR). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации от около 50 мг до около 150 мг, от около 150 мг до около 250 мг, от около 250 мг до около 350 мг, от около 350 мг до около 450 мг, от около 450 мг до около 550 мг, от около 550 мг до около 650 мг, от около 650 мг до около 750 мг, от около 850 мг до около 950 мг или от около 950 мг до около 1050 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг или около 500 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг или около 500 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой наполнитель, разрыхлитель, связующее, средство для скольжения, смазывающее вещество или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, повидон, стеарат магния, коллоидный диоксид кремния или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна до 36 месяцев при температуре от около 2°C до около 25°C. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 24 до около 36 месяцев при температуре от около 2°C до около 8°C. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна до 36 месяцев при температуре от около 2°C до около 25°C при хранении в твердом виде. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 24 до около 36 месяцев при температуре от около 2°C до около 8°C при хранении в твердом виде. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В одном аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для дозирования или введения путем инъекции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция находится в дозированной форме для внутривенной (I.V.) инъекции или инфузии, или внутримышечной, подкожной или внутрикожной инъекции.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для внутривенной инъекции или вливания. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой I.V. лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой раствор. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма содержит соразтворитель.

В некоторых вариантах реализации соразтворитель включает PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, пропиленгликоль, этанол, полисорбат 20, полисорбат 80, кремефор, глицерин, бензиловый спирт, диметилацетамид (DMA), N-метил-2-пирролидон (NMP), трет-бутанол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма дополнительно содержит масло. В некоторых вариантах реализации соразтворитель включает кунжутное масло, соевое масло, растительное масло, маковое масло, сафлоровое масло или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма дополнительно содержит буфер. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма для внутривенного введения дополнительно содержит буфер. В некоторых вариантах реализации буфер представляет собой фосфатный буфер. В некоторых вариантах реализации фосфатный буфер представляет собой фосфат калия. В некоторых вариантах реализации фосфат калия является одноосновным или двухосновным.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет pH от около 2,5 до около 11,0. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет pH от около 2,5 до около 5,0 или от около 6,5 до около 10,5. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет pH от около 2,5 до около 4,5 или от около 7,0 до около 9,0.

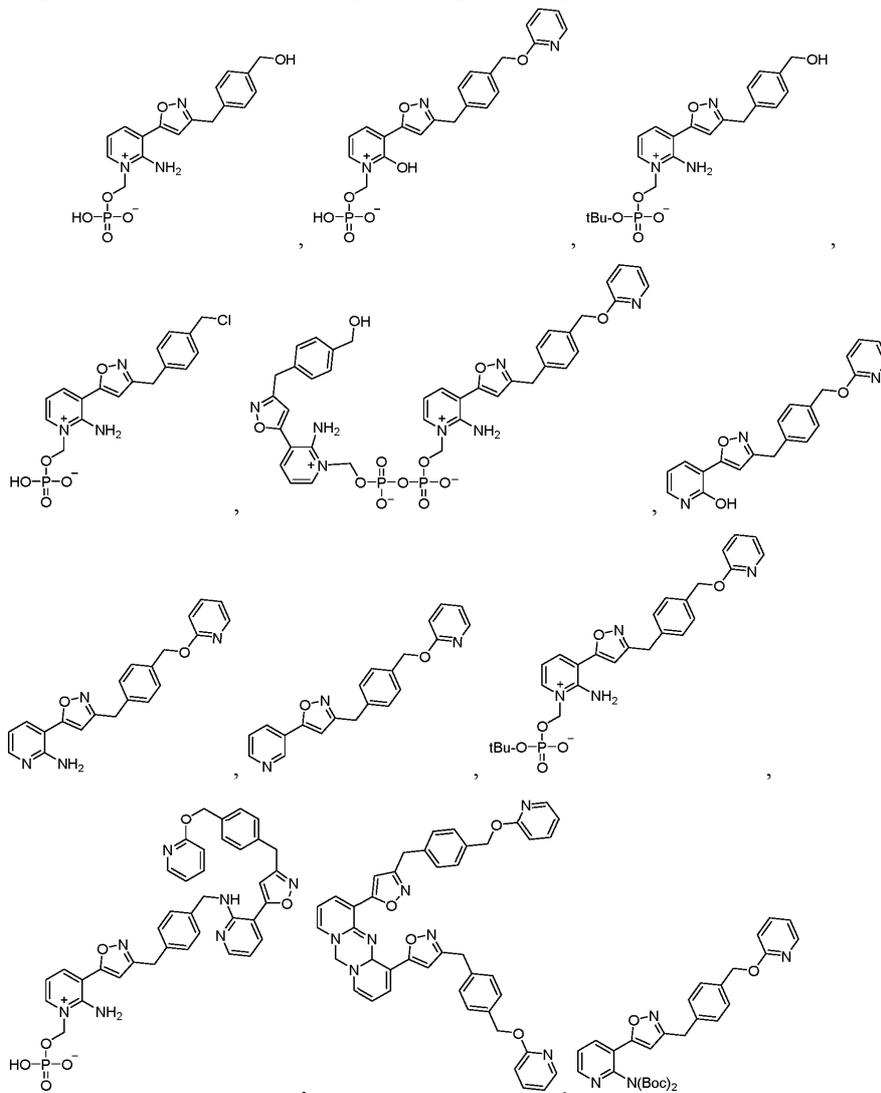
В некоторых вариантах осуществления pH фармацевтической композиции, составленной для внутривенного введения, регулируется соляной кислотой и/или гидроксидом натрия.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от около 5 мг/мл до около 250 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг/мл до около 50 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от около 20 мг/мл до около 40 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл или около 30 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна около 24 месяцев при температуре от около -20°C до 8°C. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около -20°C. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 20 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; является кристаллическим, микрокристаллическим, аморфным или лиофилизированным. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; является кристаллическим. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; является аморфным. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; являются лиофилизированными. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция практически не содержит примесей. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 96%. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 97%. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 98%. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 99%. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция является на по меньшей мере около 99,1%, около 99,2%, около 99,3%, около 99,4%, около 99,5%, около 99,6%, около 99,7%, около 99,8%, около 99,9% или около 100% чистой. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит до около 10% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит менее около 10% (мас./мас.), около 9%

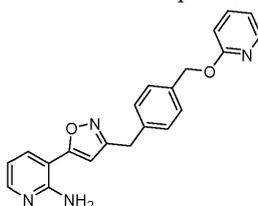
(мас./мас.), около 8% (мас./мас.), около 7% (мас./мас.), около 6% (мас./мас.), около 5% (мас./мас.), около 4% (мас./мас.), около 3% (мас./мас.), около 2% (мас./мас.) или около 1% (мас./мас.) хотя бы одной примеси. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит менее около 5% (мас./мас.), около 4% (мас./мас.), около 3% (мас./мас.), около 2% (мас./мас.) или около 1% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит менее около 0,9% (мас./мас.), около 0,8% (мас./мас.), около 0,7% (мас./мас.), около 0,6% (мас./мас.), около 0,5% (мас./мас.), около 0,4% (мас./мас.), около 0,3% (мас./мас.), около 0,2% (мас./мас.) или около 0,1% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна примесь является деградантом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна примесь представляет собой:

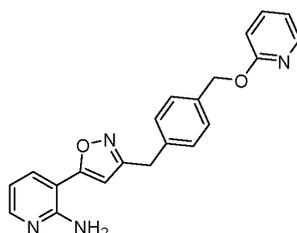


или любое их сочетание.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна примесь представляет собой:



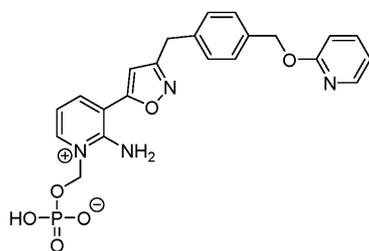
В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит до около 4,0% (мас./мас.) общих примесей. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит до около 0,5% (мас./мас.) любой индивидуальной примеси. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около до 1,5% (мас./мас.) соединения:



В другом аспекте предлагается комбинированная композиция, содержащая: (i) соединение формулы (I); или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и (ii) по меньшей мере одно противогрибковое средство.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно противогрибковое средство представляет собой азол, эхинокандин, дезоксихолат амфотерицина В, кохлеат амфотерицина В, 5-фторцитозин, тербинафин, гризеофульвин, VL-2397, ибрексафунгерп, оротомид F901318 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации азол представляет собой кетоконазол, флуконазол, позаконазол, итраконазол, вориконазол, изавуконазол или миконазол. В некоторых вариантах реализации эхинокандин представляет собой каспифунгин, анидулафунгин, микафунгин или резафунгин. В одном аспекте в настоящем документе представлена комбинированная композиция, содержащая:

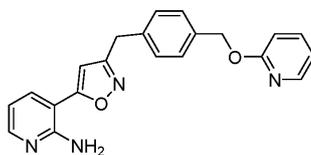
(i) соединение формулы (I):



(I),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и

(ii) соединение формулы (II)



(II),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах реализации комбинированная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или его гидрат оба являются кристаллическими.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или его гидрат присутствуют в соотношении около от 10:1. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или его гидрат присутствуют в соотношении от около 9:1 до около 9,99:0,01. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или его гидрат присутствуют в соотношении от около 9,5:0,5 до около 9,9:0,1. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или гидрат присутствуют в соотношении около 9:1, около 9,1:0,9, около 9,2:0,8, около 9,3:0,7, около 9,4:0,6, около 9,5:0,5, около 9,6:0,4, около 9,7:0,3, около 9,8:0,2 или около 9,9:0,1. В одном аспекте в настоящем документе предоставляется способ лечения или профилактики грибковой инфекции или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества любой из фармацевтических композиций или комбинированных композиций, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят от около 10 мг до около 8000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов,



нения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза включает около 800 мг или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводимого субъекту. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза включает около 600 мг или около 900 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза включает около 600 мг или около 900 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата и вводится перорально.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза включает около 600 мг или около 900 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводимого в течение определенного периода времени от около 1 ч до около 3 ч с помощью I.V. инфузии.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, способ по любому из вариантов реализации 157-164, отличающийся тем, что около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение около 3 часов I.V. инфузией.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза вводится один раз в сутки.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза вводится один раз в сутки, начиная со второго дня лечения.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 600 мг или около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение около 3 ч I.V. инфузией, начиная на второй, третий или четвертый день лечения. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 800 мг или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят перорально, начиная со второго, третьего или четвертого дня лечения. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза включает около 600 мг или около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в течение периода от около 1 ч до около 3 ч I.V. инфузией и/или около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата и вводят перорально. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза вводится один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза вводится один раз в сутки, начиная со второго дня лечения. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение около 3 часов с помощью I.V. инфузии. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение около 3 часов с помощью I.V. инфузии начиная на второй день лечения.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят перорально, начиная с четвертого дня лечения.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция вызвана инвазивным грибком. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, способ дополнительно включает введение субъекту по меньшей мере одного противогрибкового агента в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват, или его гидрат. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, по меньшей мере один противогрибковый агент представляет собой азол, эхинокандин, дезоксихолат амфотерицина В, кохлеат амфотерицина В, 5-фторцитозин, тербинафин, гризеофульвин, VL-2397, ибрексафунгерп, оротамид F901318 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в на-

стоящем документе, азол представляет собой кетоконазол, флуконазол, позаконазол, итраконазол, вориконазол, изавуконазол или миконазол. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, эхинокандин представляет собой каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин или резафунгин или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят одновременно, приблизительно одновременно или последовательно, в любом порядке. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят одновременно или приблизительно одновременно. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят последовательно. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль вводится перед по меньшей мере одним противогрибковым средством. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль вводится после по меньшей мере одного противогрибкового агента. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces*, *Ajellomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Rhizopus Mucor*, *Cunninghamell*, *Apophysomyces*, *Absidi*, *Saksenaea*, *Entomophthora*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Talaromyces*, *Asclepias*, *Fusarium*, *Scedosporium fungus* или от грибка из отряда *Mucorales*, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Scedosporium* грибами или грибами из отряда *Mucorales*, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albican*, *Candida glabrata*, *Candida rugosa*, *Candida auris*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaea species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizomucor pusillus*, или любой их комбинацией. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Cryptococcus* грибами или грибами *Candida*. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, или *Candida auris*.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание является устойчивым к азолам и/или эхинокандину.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, у субъекта имеется ослабленный иммунитет. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект инфицирован ВИЧ/СПИДом или болен раком. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект болен раком. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект страдает нейтропенией. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект проходит или прошел курс химиотерапевтического лечения рака. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект проходит или проходил курс лечения кортикостероидами. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект проходит или проходил лечение ингибитором TNF. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект является реципиентом трансплантата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание находится в кровотоке субъекта. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, у субъекта уменьшилось количество грибковых колоний в легких после введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, кривая зависимости концентрации в плазме от времени для соединения формулы (I) у субъекта имеет  $t_{max}$  от около 30 мин до около 180 мин. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект имеет максимальную

концентрацию в плазме ( $C_{\max}$ ) от около 12000 нг/мл до около 25000 нг/мл соединения формулы (I).

#### **Включение путем ссылки**

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

#### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1А-1В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А после I.V. инфузии от 10 до 1000 мг соединения 1 в течение 3 ч здоровым субъектам -линейная (фиг. 1А) и полулогарифмическая (фиг. 1В) оси.

Фиг. 2А-2В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А после I.V. инфузии 1000 мг в течение 0,5-3 ч здоровым субъектам - линейная (фиг. 2А) и полулогарифмическая (фиг. 2В) оси.

Фиг. 3А-3В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А после I.V. инфузии 50, 150, 300 и 600 мг соединения 1 в течение 3 ч каждые 14 дней здоровым субъектам - линейная (фиг. 3А) и полулогарифмическая (фиг. 3В) оси.

Фиг. 4А-4В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А после I.V. инфузии вводимой схемы приема соединения 1 с дозировкой 1000 мг в течение 2 ч в 0 и 9 ч в день 1 с последующим введением 600 мг в течение 1 ч каждые 6 дней, дни 2-7, здоровым субъектам - линейная (фиг. 4А) и полулогарифмическая (фиг. 4В) оси.

Фиг. 5А-5В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1 после I.V. инфузии от 10 до 350 мг соединения 1 в течение 3 ч и 1000 мг в течение 0,5-3 часов здоровым субъектам - линейная (фиг. 5А) и полулогарифмическая (фиг. 5В) оси.

Фиг. 6А-6В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1 после I.V. инфузии 50, 150, 300 и 600 мг соединения 1 в течение 3 ч один раз в день  $\times$  14 дней здоровым субъектам - линейная (фиг. 6А) и полулогарифмическая (фиг. 6В) оси.

Фиг. 7А-7В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1 после I.V. инфузии вводимой схемы приема соединения 1 с дозировкой 1000 мг в течение 2 ч в 0 и 9 ч в день 1 с последующим введением 600 мг в течение 1 ч один раз в день  $\times$  6 дней, дни 2-7, здоровым субъектам - линейная (фиг. 7А) и полулогарифмическая (фиг. 7В) оси.

Фиг. 8А-8В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А после внутривенной инфузии 200 мг соединения 1 в течение 3 ч и пероральных доз от 100 до 500 мг здоровым субъектам в условиях голодания - линейная (фиг. 8А) и полулогарифмическая (фиг. 8В) оси.

Фиг. 9А-9В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А после пероральных доз 400 мг соединения 1 здоровым субъектам в условиях голодания и в условиях приема лекарственного средства после еды - линейная (фиг. 9А) и полулогарифмическая (фиг. 9В) оси.

Фиг. 10А-10В. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А после пероральных доз 500 и 1000 мг соединения 1 один раз в день  $\times$  14 дней здоровым субъектам в условиях приема лекарственного средства после еды - линейная (фиг. 10А) и полулогарифмическая (фиг. 10В) оси.

Фиг. 11. Профиль растворения для таблеток 400 мг соединения 1.

#### **Подробное описание сущности изобретения**

В настоящем документе обеспечены, к примеру, композиции для лечения и/или предотвращения грибковой инфекции или заболевания. В настоящем документе также обеспечены, к примеру, способы лечения и/или предотвращения грибковой инфекции или заболевания.

##### **I. Определения.**

Используемые здесь аббревиатуры имеют общепринятое значение в химическом и биологическом уровне техники. Химические структуры и формулы, изложенные здесь, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в химических областях техники.

Используемый здесь термин "таутомер" относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую.

Специалистам должно быть ясно, что определенные соединения согласно этому изобретению могут существовать в таутомерных формах и все такие таутомерные формы соединений являются частью изобретения.

Если не указано иное, изображенные здесь структуры также включают соединения, которые различаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленную структуру, за исключением замены водорода дейтерием или тритием или замены углерода  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенным углеродом, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут также содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Все изотопные варианты соединений настоящего изобретения, радиоактивные или нет,

входят в объем настоящего изобретения.

Термин "изотопный вариант" относится к соединению, которое содержит неестественную долю изотопа у одного или нескольких атомов, составляющих такое соединение. В некоторых вариантах реализации "изотопный вариант" соединения содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая, но не ограничиваясь, водород ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ), углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), азот-14 ( $^{14}\text{N}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислород-14 ( $^{14}\text{O}$ ), кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ), кислород-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислород-17 ( $^{17}\text{O}$ ), кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ), фтор-17 ( $^{17}\text{F}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ), фосфор-31 ( $^{31}\text{P}$ ), фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ ), сера-32 ( $^{32}\text{S}$ ), сера-33 ( $^{33}\text{S}$ ), сера-34 ( $^{34}\text{S}$ ), сера-35 ( $^{35}\text{S}$ ), сера-36 ( $^{36}\text{S}$ ), хлор-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), хлор-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ), хлор-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ), бром-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), бром-81 ( $^{81}\text{Br}$ ), йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йод-127 ( $^{127}\text{I}$ ), йод-129 ( $^{129}\text{I}$ ), и йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ). В некоторых вариантах реализации "изотопный вариант" соединения находится в стабильной форме, то есть не радиоактивен. В некоторых вариантах реализации "изотопный вариант" соединения содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая, но не ограничиваясь, водород ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ), углерод-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азот-14 ( $^{14}\text{N}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислород-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислород-17 ( $^{17}\text{O}$ ), кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ), фтор-17 ( $^{17}\text{F}$ ), фосфор-31 ( $^{31}\text{P}$ ), сера-32 ( $^{32}\text{S}$ ), сера-33 ( $^{33}\text{S}$ ), сера-34 ( $^{34}\text{S}$ ), сера-36 ( $^{36}\text{S}$ ), хлор-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), хлор-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ), бром-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), бром-81 ( $^{81}\text{Br}$ ), и йод-127 ( $^{127}\text{I}$ ). В некоторых вариантах реализации "изотопный вариант" соединения находится в нестабильной форме, то есть радиоактивен. В некоторых вариантах реализации "изотопный вариант" соединения содержит неестественные пропорции одного или нескольких изотопов, включая, но не ограничиваясь ими, тритий ( $^3\text{H}$ ), углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), кислород-14 ( $^{14}\text{O}$ ), кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ), фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфор-33 ( $^{33}\text{P}$ ), сера-35 ( $^{35}\text{S}$ ), хлор-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ), йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йод-129 ( $^{129}\text{I}$ ), и йод-131 ( $^{131}\text{I}$ ). Следует понимать, что в предложенном здесь соединении любой водород может быть, например,  $^2\text{H}$ , или любой углерод может быть, например,  $^{13}\text{C}$ , или любой азот может быть, например,  $^{15}\text{N}$ , или любой кислород может быть  $^{18}\text{O}$ , например, где это возможно по мнению специалиста. В некоторых вариантах реализации "изотопный вариант" соединения содержит ненатуральные пропорции дейтерия (D). Следует отметить, что на всем протяжении заявки альтернативы записываются в группах Маркуша, например, каждое положение аминокислоты содержит более одной возможной аминокислоты. В частности, предполагается, что каждый член группы Маркуша следует рассматривать отдельно, тем самым составляя другой вариант осуществления, и группу Маркуша не следует рассматривать как единое целое.

Формы единственного числа, используемые в данном документе, означают один или несколько. Кроме того, фраза "замещенный [n]" в контексте настоящего описания означает, что указанная группа может быть замещена одним или несколькими из любых или всех названных заместителей. Например, если группа, такая как алкильная или гетероарильная группа, "замещена незамещенным  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$ -алкилом или незамещенным 2-20-членным гетероалкилом", группа может содержать один или несколько незамещенных  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$ -алкилов и/или один или несколько незамещенных 2-20-членных гетероалкилов. Термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента, как он используется здесь, означает отсутствие стойкого пагубного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый здесь, включает соли присоединения как кислот, так и оснований, т.е. включая соли активных соединений, которые получены с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в данном документе. Когда соединения настоящего изобретения содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо чистым, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают натрий, калий, кальций, аммоний, органическую аминогруппу или магниевую соль или аналогичную соль. Когда соединения настоящего изобретения содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислот могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо чистым, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, углекислота, монокарбонная, фосфорная, моногидрофосфатная, дигидрофосфатная, серная, гидросульфатная, иодистоводородная или фосфористая кислоты и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомаасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, fumarовая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому подобное. Также включены соли аминокислот, таких как аргинат и т.п., и соли органических кислот, таких как глюконовая или галактоновая кислоты и т.п. (смотри, например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения настоящего изобретения содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют соединениям превращаться в соли присоединения оснований или кислот или существовать в виде цвиттерионов. Таким образом, соединения настоящего изобретения могут существовать в

виде солей, таких как фармацевтически приемлемые кислоты. Настоящее изобретение включает такие соли. Неограничивающие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, fumarаты, пропионаты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, включая рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота, и четвертичные аммониевые соли (например, метилиодид, этилиодид и т.п.). Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Нейтральные формы соединений предпочтительно восстанавливаются путем контактирования соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения может отличаться от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях. В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли присоединения либо основания, либо кислоты. Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем контактирования соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединений отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но, если специально не указано иное, соли, раскрытые в настоящем документе, эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

В дополнение к солевым формам настоящее изобретение относится к соединениям, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных здесь, представляют собой те соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях для получения соединений настоящего изобретения. Пролекарства описанных здесь соединений могут быть преобразованы *in vivo* после введения. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединения настоящего изобретения химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*, например, при контакте с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и охватываются в объеме настоящего изобретения. Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для применений, предусмотренных настоящим изобретением, и предназначены для охвата настоящего изобретения.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" и "фармацевтически приемлемый носитель" относятся к веществу, которое способствует введению соединения и абсорбции субъектом, и может быть включено в композиции настоящего изобретения, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых наполнителей включают воду, NaCl, физиологический раствор, лактатный раствор Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующее, филлеры, разрыхлители, смазочные вещества, покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин и красители и тому подобное. Такие препараты могут быть стерильными и, в случае необходимости, смешиваться со вспомогательными агентами, такими как смазочные вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буфера, красящие и/или ароматизирующие вещества и подобные, которые без вреда реагируют с соединениями согласно изобретению. Специалист в данной области техники в состоянии идентифицировать другие фармацевтические наполнители, полезные для настоящего изобретения.

Термин "приготовление" предназначен для включения лекарственной формы активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент при наличии других носителей или без них, оказывается окруженным носителем, который, вследствие чего, оказывается в сочетании с ним. Подобным образом включены саше и пастилки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и пастилки для рассасывания могут быть использованы в качестве твердых дозированных форм, пригодных для перорального введения.

Термины "заболевание" или "состояние" относятся к состоянию или здоровью пациента или субъекта, которые можно лечить с помощью соединений или способов, представленных в настоящем документе. Заболевание может быть грибковой инфекцией. В некоторых дополнительных случаях "грибковая инфекция или заболевание" относится к грибковым инфекциям или заболеваниям человека, включая болезнь или инфекцию *Cryptococcus*, *Aspergillus*, или *Candida*.

Используемые здесь термины "грибковая инфекция" или "грибковое заболевание" относятся к заболеванию, вызываемому патогенными грибами. Грибковая инфекция может быть условно-патогенной или первичной и может быть вызвана дрожжевыми и/или плесневыми грибами.

Термины "лечение" или "лечение" относятся к любым признакам успеха в терапии или облегчению травмы, заболевания, патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как уменьшение; ремиссия; уменьшение симптомов или повышение переносимости

травмы, патологии или состояния для пациента; замедление скорости дегенерации или упадка; сделать конечную точку дистрофии менее изнурительной; улучшение физического или психического благополучия пациента. Лечение или ослабление симптомов может базироваться на объективных или субъективных параметрах, включая результаты врачебного осмотра, психоневрологического осмотра и/или психиатрической оценки. Термин "лечение" и его сочетания могут включать предотвращение травмы, патологии, состояния или заболевания. В некоторых вариантах реализации лечение - это профилактика. В других вариантах реализации лечение не включает профилактику.

"Врачевание", "лечение", "облегчение" или "улучшение" используются здесь взаимозаменяемо. Эти термины, используемые здесь (и хорошо понятные в данной области), также широко включают любой подход для получения полезных или желаемых результатов в состоянии субъекта, включая клинические результаты. Благоприятные или желаемые клинические результаты могут включать, но не ограничиваясь этим, облегчение или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, предотвращение передачи заболевания или распространение, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или смягчение болезненного состояния, уменьшение повторения заболевания и ремиссию, частичную или полную, обнаруживаемую или необнаруживаемую. Другими словами, используемый здесь термин "лечение" включает любое лечение, улучшение или предотвращение заболевания. Лечение может предотвратить возникновение болезни; подавить распространение болезни; облегчить симптомы заболевания (например, зуд, отек, жжение, кашель, лихорадку, боль в груди, затрудненное дыхание), полностью или частично устранить основную причину заболевания, сократить продолжительность заболевания или выполнить комбинацию этих действий.

Используемые здесь термины "врачевание" и "лечение" включают профилактическое лечение. Способы лечения включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного здесь. Этап введения может состоять из однократного введения или может включать серию введений. Продолжительность периода лечения зависит от множества факторов, таких как тяжесть состояния, возраст пациента, концентрация соединения, активность композиций, используемых при лечении, или их комбинации. Также будет понятно, что эффективная доза агента, используемого для лечения или профилактики, может увеличиваться или уменьшаться в течение определенного режима лечения или профилактики. Изменения в дозировке могут стать очевидными с помощью стандартных диагностических анализов. В некоторых случаях может потребоваться постоянное введение. Например, композиции вводят субъекту в количестве и продолжительности, достаточных для лечения пациента. Термины "предотвращать", "предотвращение" и "профилактика" относятся к уменьшению появления симптомов заболевания у пациента. Предотвращение или профилактика может быть полным (без обнаруживаемых симптомов) или частичным, так что наблюдается меньше симптомов, чем это могло бы произойти без лечения. В некоторых вариантах реализации профилактика относится к замедлению прогрессирования заболевания, расстройству или состоянию, или к ингибированию их прогрессирования до вредного или иного нежелательного состояния.

"Пациент" или "субъект, нуждающийся в этом" относится к живому организму, страдающему или склонному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить путем введения фармацевтической композиции, как предусмотрено в настоящем документе. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, быков, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, не относящихся к млекопитающим, включая, но не ограничиваясь ими, рыб и птиц. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентом является человек.

Лечение, как упоминается в данном документе, также относится к системной доставке соединений, раскрытых в настоящем документе, к любому типу растений, включая деревья, кустарники, цветущие растения, листовые растения, комнатные растения, почвопокровные растения и травы, а также агрономические растения (включая сельскохозяйственные культуры).

Используемый здесь термин "гидраты" означает соединения, которые содержат стехиометрические или нестехиометрические количества воды и, в некоторых вариантах реализации, образуются в процессе кристаллизации с водой.

Используемый здесь термин "агрономическое растение" относится к растению, часть или все которое собрано или выращено в промышленных масштабах или служит важным источником кормов, продуктов питания, клетчатки или других химических соединений.

"Эффективное количество" - это количество, достаточное для того, чтобы соединение достигло заявленной цели относительно отсутствия соединения (например, для достижения эффекта, для которого оно вводится, лечения заболевания, снижения активности фермента, увеличения активности фермента, уменьшения сигнального пути или уменьшения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния). Примером "эффективного количества" является количество, достаточное для содействия лечению, профилактике или уменьшению симптома или симптомов заболевания, которое также можно назвать "терапевтически эффективным количеством". "Снижение" симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этого выражения) означает уменьшение тяжести или частоты симптома(ов) или устранение симптома(ов). "Профилактически эффективное количество" лекарственного средства представ-

ляет собой количество лекарственного средства, которое при введении субъекту будет оказывать назначенный профилактический эффект, например предотвращение или задержка начала (или повторного возникновения) травмы, заболевания, патологии или состояния или уменьшение вероятности возникновения (или повторения) травмы, заболевания, патологии или состояния или их симптомов. Полный профилактический эффект не обязательно наступает благодаря введению одной дозы и может наступить только после введения серии доз. Таким образом, профилактически эффективное количество может вводиться путем одного или более введений. Используемый здесь термин "количество, снижающее активность" относится к количеству антагониста, необходимому для снижения активности фермента по сравнению с отсутствием антагониста. Используемый здесь термин "количество, нарушающее функцию" относится к количеству антагониста, необходимому для нарушения функции фермента или белка по сравнению с отсутствием антагониста. Точные количества будут зависеть от цели лечения и могут быть установлены специалистом в данной области с использованием известных методик, (смотри, например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); and Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins). Терапевтически эффективное количество может быть установлено путем измерения соответствующих физиологических эффектов, и оно может быть скорректировано в связи с режимом дозирования и диагностическим анализом состояния субъекта и т.п. В качестве примера, измерение уровня соединения формулы (I) или его изотопного варианта, тауомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в сыворотке крови (или, например, его метаболита) в конкретное время после введения может указывать на то, было ли введено терапевтически эффективное количество. Для любого соединения, описанного в данном документе, терапевтически эффективное количество может быть первоначально определено с помощью анализов на культуре клеток. Целевыми концентрациями будут те концентрации активного соединения(ий), которые способны достигать описанных здесь способов, измеренных с использованием способов, описанных здесь или известных в данной области. Как хорошо известно в данной области, терапевтически эффективные количества для использования у людей также могут быть определены на моделях животных. Например, дозу для человека можно сформулировать для достижения концентрации, которая была признана эффективной у животных. Дозировка у людей может быть откорректирована путем мониторинга эффективности соединений и доза корректируется в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Корректировка дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе описанных выше способов и других методов хорошо соответствует возможностям обычного квалифицированного специалиста. Регулировка дозы для достижения максимального терапевтического окна эффективности или токсичности для людей на основе способов, описанных выше, и других методов находится в пределах возможностей обычного квалифицированного специалиста. Используемый здесь термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического агента, достаточному для облегчения расстройства, как описано выше. Например, для данного параметра терапевтической эффективности количество покажет увеличение или уменьшение по меньшей мере на 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 80, 90 или не менее 100%. Терапевтическая эффективность также может быть выражена как "кратное" увеличение или уменьшение. Например, терапевтически эффективное количество может иметь по меньшей мере 1,2-кратное, 1,5-кратное, 2-кратное, 5-кратное или более влияние по сравнению с контролем.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и используемого соединения. Доза, вводимая пациенту в контексте настоящего изобретения, должна быть достаточной, чтобы влиять на полезный терапевтический ответ у пациента с течением времени. Размер дозы также будет определяться наличием, характером и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинается с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировка увеличивается небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта при обстоятельствах. Размеры дозировки и интервалы можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить уровни вводимого соединения, эффективного для конкретного клинического показания, которое лечится. Это обеспечит терапевтический режим, который соизмерим с серьезностью состояния болезни человека. Используемый здесь термин "введение" означает парентеральное или энтеральное введение. Соответственно, как здесь используется, "введение" относится к введению, включая, но не ограничиваясь этим, пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное, внутривенное, внутримышечное, ингаляционное, распыление, внутриочаговое, интратекальное, внутривенное, интраназальное, подкожное введение, или имплантация субъекту устройства с медленным высвобождением, например, миниосмотического насоса. Введение осуществляется любым путем, включая трансмукозальный (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутривенное, внутривенное, внутривенное и внутривенное введение. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомных составов, внутривенное вливание, трансдермальные пластыри, глазной путь, отический путь и т.д. Под "совместным введением" подразумевается, что описанная здесь композиция вводит-

ся одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одного или нескольких дополнительных методов лечения (например, противогрибкового агента, антибактериального агента, противовирусного агента и/или химиотерапевтического агента). Соединение изобретения можно вводить пациенту отдельно или можно вводить совместно. Под совместным введением подразумевается одновременное, приблизительно одновременное или последовательное введение соединения по отдельности или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, при желании препараты можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболической деградации). Композиции настоящего изобретения могут быть доставлены трансдермально, посредством местного способа применения, составленного в виде аппликационных палочек, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, таблетки для рассасывания, облатки, гели, сиропы, суспензии, суспензии и т.д., пригодные для приема внутрь пациентом. Препараты твердой формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, растворы воды или воды/пропиленгликоля. Композиции настоящего изобретения могут дополнительно включать компоненты для обеспечения длительного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные, анионные мукоимитические полимеры, гелеобразующие полисахариды и тонкоизмельченные субстраты носителя лекарственного средства. Эти компоненты более подробно описаны в патентах США № 4911920; 5,403,841; 5,212,162; и 4,861,760. Все содержание этих патентов включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте для всех целей. Композиции настоящего изобретения также могут быть доставлены в виде микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить путем внутрикожной инъекции микросфер, содержащих лекарственное средство, которые медленно высвобождаются подкожно (см. Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; в виде биоразлагаемых и инъекционных гелевых форм (см., например, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); или в виде микросфер для перорального введения (см., например, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). В другом варианте осуществления изобретения, составы композиций настоящего изобретения могут быть доставлены с использованием липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или эндоцитируются, то есть с использованием рецепторных лигандов, прикрепленных к липосоме, которые связываются с рецепторами белков поверхностной мембраны клетки, приводящей к эндоцитозу. При использовании липосом, особенно там, где липосомная поверхность несет рецепторные лиганды, специфичные для клеток-мишеней, или иным образом предпочтительно направляется на конкретный орган, можно сосредоточить доставку композиций настоящего изобретения в клетки-мишени *in vivo*. (См., например, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989). Композиции настоящего изобретения также могут быть доставлены в виде наночастиц.

Под "совместным введением" подразумевается, что описанную здесь композицию вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одного или нескольких дополнительных методов лечения. Соединения изобретения можно вводить отдельно или можно вводить пациенту совместно. Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение соединений по отдельности или в комбинации (более одного соединения). Композиции настоящего изобретения могут доставляться трансдермально, местным путем или в виде палочек для аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

Для любого соединения, описанного в данном документе, терапевтически эффективное количество может быть первоначально определено с помощью анализов на культуре клеток. Целевыми концентрациями будут те концентрации активного соединения(ий), которые способны достигать описанных здесь способов, измеренных с использованием способов, описанных здесь или известных в данной области. Как хорошо известно в данной области, терапевтически эффективные количества для использования у людей также могут быть определены на моделях животных. Например, дозу для человека можно сформулировать для достижения концентрации, которая была признана эффективной у животных. Дозировка у людей может быть откорректирована путем мониторинга эффективности соединений и доза корректируется в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Корректировка дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе описанных выше способов и других методов хорошо соответствует возможностям обычного квалифицированного специалиста. Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и используемого соединения. Доза, вводимая пациенту в контексте настоящего изобретения, должна быть достаточной, чтобы влиять на полезный терапевтический ответ у пациента с течением времени. Размер дозы также будет определяться наличием, характером и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинается с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировка увеличивается небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта при обстоятельствах.

Размеры дозировки и интервалы можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить уровни вводимого соединения, эффективного для конкретного клинического показания, которое лечится. Это

обеспечит терапевтический режим, который соизмерим с серьезностью состояния болезни человека.

Используя приведенные здесь учения, можно планировать эффективный профилактический или терапевтический режим лечения, который не вызывает существенной токсичности и в то же время эффективен для лечения клинических симптомов, проявляемых конкретным пациентом. Это планирование должно включать тщательный выбор активного соединения путем учета таких факторов, как составная активность, относительная биодоступность, масса тела пациента, наличие и тяжесть неблагоприятных побочных эффектов, предпочтительный способ введения и профиль токсичности выбранного агента.

Описанные здесь соединения можно использовать в комбинации друг с другом с другими активными агентами, которые, как известно, могут быть полезны при лечении инфекций (например, грибковых инфекций).

В некоторых вариантах реализации совместное введение включает введение одного активного агента в системе 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 ч, 2 дней, 4 дней, 1 недели или 1 месяца с другим активным агентом. Совместное введение включает введение двух активных агентов одновременно, приблизительно одновременно (например, в пределах примерно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 мин друг от друга) или последовательно в любом порядке.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение может быть осуществлено путем совместного приготовления, то есть путем приготовления единственной фармацевтической композиции, включающей оба активных агента. В других вариантах осуществления активные агенты могут быть приготовлены отдельно. В другом варианте осуществления активные и/или вспомогательные агенты могут быть связаны или конъюгированы друг с другом. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с лечением инфекций (к примеру, грибковых инфекций, бактериальных инфекций, вирусных инфекций и т.д.).

Описанные здесь соединения можно вводить для лечения грибковой инфекции или заболевания. В этом отношении описанные здесь соединения можно вводить либо отдельно для лечения таких инфекций или заболеваний, либо можно вводить совместно с другим терапевтическим агентом для лечения таких инфекций или заболеваний.

Описанные здесь соединения можно вводить совместно с противогрибковыми средствами, такими как полиены, азолы, аналоги нуклеозидов, эхинокандины и аллиламины.

"Противогрибковый агент" используется в его простом обычном значении и относится к композиции (к примеру, соединению, лекарственному средству, антагонисту, ингибитору, модулятору), имеющей противогрибковые свойства или способность подавлять рост или размножение грибов. В некоторых вариантах осуществления изобретения противогрибковый агент представляет собой агент, идентифицированный в настоящем документе, имеющий применение в способах лечения грибковых инфекций или заболеваний. В некоторых вариантах осуществления изобретения противогрибковый агент представляет собой агент, одобренный FDA или аналогичным регулирующим агентством страны, отличной от США, для лечения грибковых инфекций или заболеваний. Примеры противогрибковых агентов включают, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин "клетка" относится к клетке, выполняющей метаболические или другие функции, достаточные для сохранения или репликации своей геномной ДНК. Клетка может быть идентифицирована хорошо известными в данной области техники методами, включая, к примеру, наличие неповрежденной мембраны, окрашивание определенным красителем, способность производить потомство или, в случае гаметы, способность объединяться со второй гаметой для производства жизнеспособного потомства. Клетки могут включать прокариотические и эукариотические клетки. Прокариотические клетки включают бактерии, но не ограничиваются ими. Эукариотические клетки включают, но не ограничиваются ими, дрожжевые клетки и клетки, полученные из растений и животных, к примеру клетки млекопитающих, насекомых (к примеру, *spodoptera*) и человека. Клетки могут быть полезны, когда они от природы не прикрепляются или были обработаны так, чтобы не прикрепляться к поверхностям, к примеру, путем трипсинизации.

"Контроль" или "контрольный эксперимент" используется в соответствии со своим обычным значением и относится к эксперименту, при котором на субъекты или реагенты эксперимента воздействуют таким же образом, как и в параллельном эксперименте, за исключением пропуска процедуры, реагента или изменения эксперимента. В некоторых случаях контроль используют в качестве стандарта для сравнения при оценивании экспериментальных эффектов. В некоторых вариантах осуществления контроль представляет собой измерение активности белка в отсутствие соединения, как описано в данном документе (включая варианты осуществления и примеры).

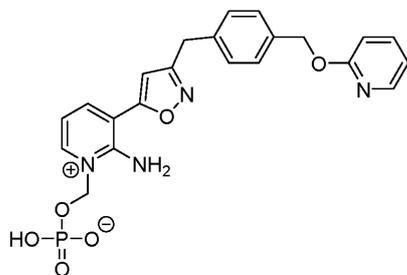
Фраза "в количестве, достаточном для изменения" означает, что существует обнаруживаемая разница между уровнем индикатора, измеренным до (например, исходный уровень), и после введения конкретной терапии. Индикаторы включают любой объективный параметр (например, концентрацию в сыворотке) или субъективный параметр (например, ощущение благополучия субъекта). "По существу чистый" означает, что компонент составляет более около 75% от общего содержания композиции, исключая наполнители, и обычно более около 85% от общего содержания. Более типично, "по существу чистый" относится к композициям, в которых по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере

96%, по меньшей мере 97% или более от всей композиции, за исключением наполнителей, является интересующим компонентом. В некоторых случаях интересующий компонент будет составлять больше около 90%, больше около 95% или больше около 96% от общего содержания композиции, исключая наполнители (процентное содержание в расчете на массу). "По существу чистый" означает, что композиция содержит менее, до или не более около 25, 15, 10, 5 или 4% известных или неизвестных примесей. Примеси не включают вспомогательные вещества (например, связующие, наполнители, разбавители, глиданты, смазки, разрыхлители и т.д.).

#### I. Композиции

В одном аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I):



(I),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения.

В другом аспекте предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) мелкие частицы соединения формулы (I); или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения или в лекарственной форме для ингаляционной доставки. В некоторых вариантах реализации частицы микронизированы. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 10% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 20% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 30% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 40% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 50% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 60% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 70% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 80% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 90% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 95% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

В некоторых вариантах реализации частицы измельчены до нанометров. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 10% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 20% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 30% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 40% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 50% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 60% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 70% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 80% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 90% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 95% частиц имеют размер от около 1 нм до около 750 нм.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой само-микрозмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SMEDDS). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SEDDS). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой суспензию или раствор. В некоторых вариантах реализации суспензия представляет собой коллоидную суспензию. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой наносуспензию.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой высушенную распылением дисперсную лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой дозированную форму для гранулирования горячего расплава. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой лекарственную форму, полученную экструзией из горячего расплава. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственная форма представляет собой дозированную форму в виде порошка в виде микропреципитатов (МВР). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой жидкость. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой суспензию, раствор, сироп или эликсир. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу. В некоторых вариантах реализации таблетка или капсула имеет энтеросолюбильное покрытие. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой таблетку. В некоторых вариантах реализации таблетка представляет собой осмотическую плавающую таблетку. В некоторых вариантах реализации капсула представляет собой твердую капсулу, заполненную жидкостью. В некоторых вариантах реализации капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма с модифицированным высвобождением представляет собой лекарственную форму с отсроченным высвобождением, лекарственную форму с пролонгированным высвобождением (ER) или лекарственную форму с целевым высвобождением. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма ER представляет собой лекарственную форму с замедленным высвобождением (SR) или лекарственную форму с контролируемым высвобождением (CR). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации от около 50 мг до около 150 мг, от около 150 мг до около 250 мг, от около 250 мг до около 350 мг, от около 350 мг до около 450 мг, от около 450 мг до около 550 мг, от около 550 мг до около 650 мг, от около 650 мг до около 750 мг, от около 850 мг до около 950 мг или от около 950 мг до около 1050 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг или около 500 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг или около 500 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой наполнитель, разрыхлитель, связующее, средство для скольжения, смазывающее вещество или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, повидон, стеарат магния, коллоидный диоксид кремния или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна до 36 месяцев при температуре от около 2°C до около 25°C. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 24 до около 36 месяцев при температуре от около 2°C до около 8°C.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В одном аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, причем фармацевтическая



















периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция хранится в контейнере, нечувствительном к рН. В некоторых вариантах реализации нечувствительный к рН контейнер состоит из стекла или пластика. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна около до 24 месяцев при температуре от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости в нечувствительном к рН контейнере. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости в контейнере, нечувствительном к рН. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение около до 24 месяцев при температуре от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости, имеющей рН от около 2,5 до около 11,0. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости, имеющей рН от около 2,5 до около 11,0. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна около до 24 месяцев при температуре от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости с рН от около 2,5 до около 11,0 в нечувствительном к рН контейнере. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости, имеющей рН от около 2,5 до около 11,0, в нечувствительном к рН контейнере. В некоторых вариантах реализации для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких симптомов расстройств, заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, соответствующий уровень дозировки соединения формулы (I) или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства обычно находится в диапазоне от около 1 до 8000 мг, от около 10 до около 2000 мг, от около 100 до около 800 мг, от около 200 до около 600 мг, от около 1000 до около 2000 мг или от около 600 до около 800 мг, которые можно вводить в виде одной или нескольких доз. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 или 8000 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 10 мг, около 2000 мг, около 600 мг или около 2000 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 600 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 700 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 800 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 900 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1000 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 2000 мг. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, или 8000 мг /сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 10 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 15 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 20 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 25 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 30 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 35 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или изотопный вариант; или его









выздоровления или непереносимой токсичности.

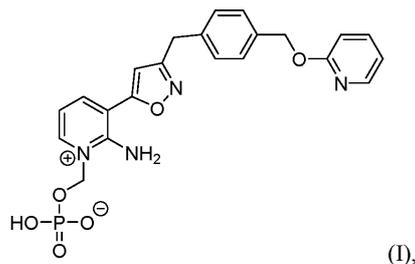
В другом аспекте предлагается комбинированная композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I); или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере одно противогрибковое средство.

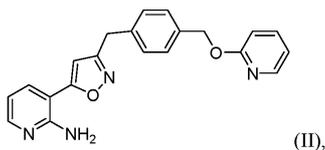
В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно противогрибковое средство представляет собой азол, эхинокандин, дезоксихолат амфотерицина В, кохлеат амфотерицина В, 5-фторцитозин, тербинафин, гризеофульвин, VL-2397, ибрексафунгерп, оротомид F901318 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации азол представляет собой кетоконазол, флуконазол, позаконазол, итраконазол, вориконазол, изавуконазол или миконазол. В некоторых вариантах реализации эхинокандин представляет собой каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин или резафунгин. В одном аспекте в настоящем документе представлена комбинированная композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I):



или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и

(ii) соединение формулы (II)



или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах реализации комбинированная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или его гидрат оба являются кристаллическими.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или его гидрат присутствуют в соотношении около от 10:1. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или его гидрат присутствуют в соотношении от около 9:1 до около 9,99:0,01. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или его гидрат присутствуют в соотношении от около 9,5:0,5 до около 9,9:0,1. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, или гидрат присутствуют в соотношении около 9:1, около 9,1:0,9, около 9,2:0,8, около 9,3:0,7, около 9,4:0,6, около 9,5:0,5, около 9,6:0,4, около 9,7:0,3, около 9,8:0,2 или около 9,9:0,1. В некоторых вариантах реализации соотношение соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата к соотношению соединения формулы (II) или изотопного варианта, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет от около 100:0,01 до около 0,01:100. В некоторых вариантах реализации соотношение соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата к соотношению соединения формулы (II) или изотопного варианта, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет около 100:0,01. В некоторых вариантах реализации соотношение соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата к соотношению соединения формулы (II) или изотопного варианта, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в фармацевтической композиции составляет около 100:0,1. В некоторых вариантах реализации соотношение соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата к соотношению















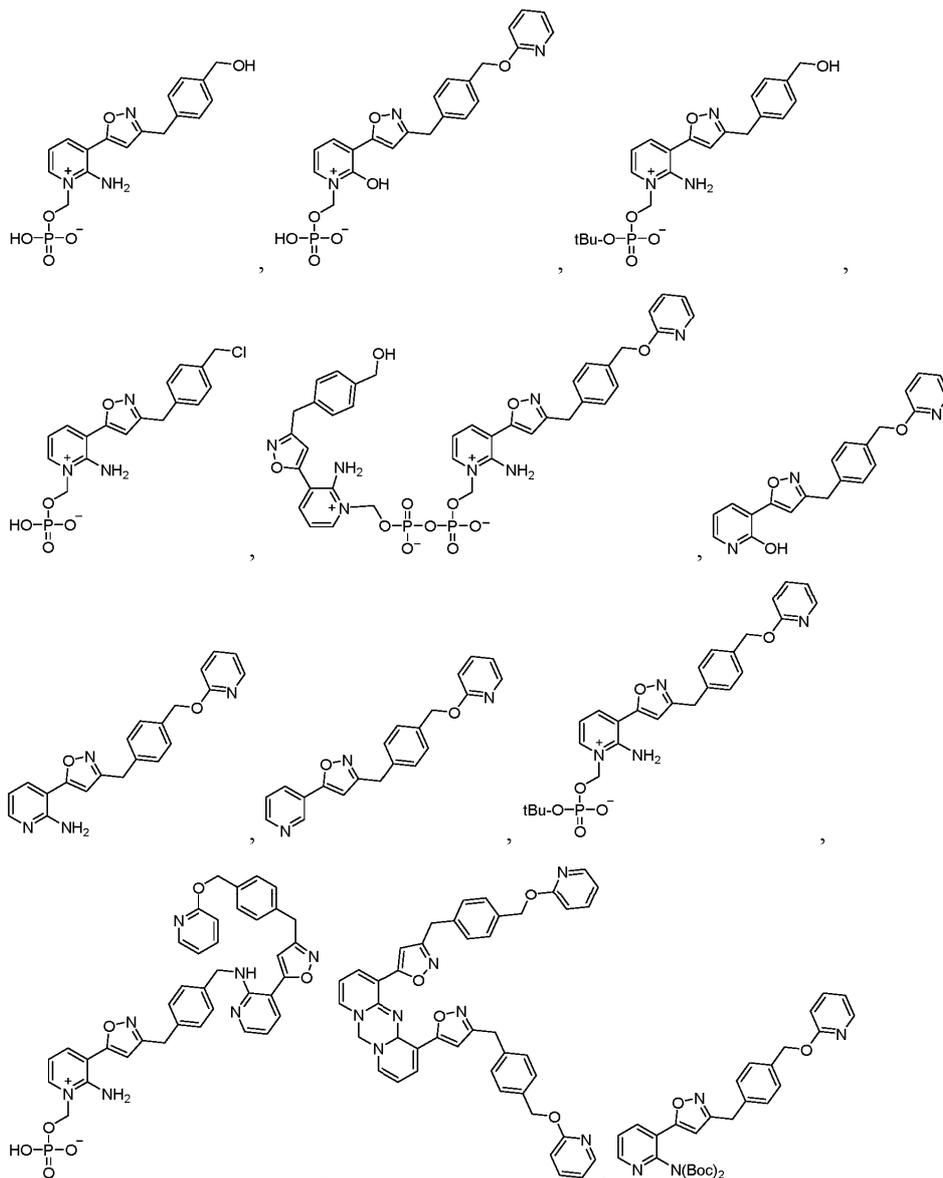






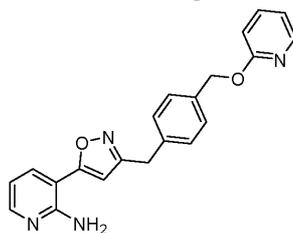


около 8% (мас./мас.), около 7% (мас./мас.), около 6% (мас./мас.), около 5% (мас./мас.), около 4% (мас./мас.), около 3% (мас./мас.), около 2% (мас./мас.) или около 1% (мас./мас.) хотя бы одной примеси. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит менее около 5% (мас./мас.), около 4% (мас./мас.), около 3% (мас./мас.), около 2% (мас./мас.) или около 1% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит менее около 0,9% (мас./мас.), около 0,8% (мас./мас.), около 0,7% (мас./мас.), около 0,6% (мас./мас.), около 0,5% (мас./мас.), около 0,4% (мас./мас.), около 0,3% (мас./мас.), около 0,2% (мас./мас.) или около 0,1% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна примесь является деградантом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна примесь представляет собой:



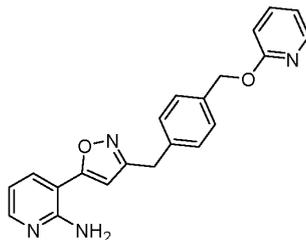
или любое их сочетание.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна примесь представляет собой:

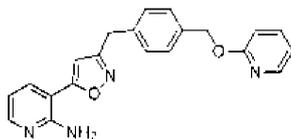


В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит до около 4,0% (мас./мас.) общих примесей. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит до около 0,5% (мас./мас.) любой индивидуальной примеси. В некоторых вариантах реализации фарма-

цветоческая композиция содержит около до 1,5% (мас./мас.) соединения:



В некоторых вариантах осуществления примесь в фармацевтических композициях, раскрытых в настоящем документе, представляет собой:



Соединение 1А

Соединение Формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат настоящего изобретения могут быть в форме композиций, подходящих для введения субъекту. В общем, такие композиции представляют собой "фармацевтические композиции", содержащие соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат и один или несколько фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых разбавителей, носителей или наполнителей. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат присутствуют в терапевтически приемлемом количестве. Фармацевтические композиции можно использовать в способах настоящего изобретения; таким образом, например, фармацевтические композиции можно вводить *ex vivo* или *in vivo* субъекту для практического применения терапевтических и профилактических способов и применений, описанных в данном документе. Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть составлены таким образом, чтобы они были совместимы с предполагаемым способом или путем введения; здесь представлены примерные пути введения.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, могут быть в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, капсул, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, растворов, микрогранул или эликсиров. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, таких как, например, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить фармацевтически элегантные и приятные на вкус препараты. Таблетки, капсулы и т.п. содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, которые подходят для их производства. Эти наполнители могут быть, например, разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующими и дезинтегрирующими агентами, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующими агентами, например, крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающими агентами, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Таблетки, капсулы и т.п., подходящие для перорального введения, могут быть без покрытия или покрыты известными способами для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения длительного действия. Например, можно использовать материал с задержкой по времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. На них также можно наносить покрытие с помощью способов, известных в данной области, для получения осмотических терапевтических таблеток с контролируемым высвобождением. Дополнительные агенты включают биоразлагаемые или биосовместимые частицы или полимерное вещество, такое как полиэфиры, полиаминокислоты, гидрогель, поливинилпирролидон, полиангидриды, полигликолевую кислоту, этилен-винилацетат, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, протаминасульфат или сополимеры лактида/гликолида, сополимеры полилактида/гликолида или сополимеры этиленвинилацетата для контроля доставки вводимой композиции. Например, пероральный агент может быть заключен в микрокапсулы, полученные методами коацервации или межфазной полимеризации, с использованием гидроксиметилцеллюлозы или микрокапсул желатина или микрокапсул поли(метилметакролата), соответственно, или в коллоидной системе доставки лекарственного средства. Коллоидные дисперсионные системы включают комплексы макромолекул, нанокапсулы, микросферы, микрошарики и системы на основе липидов, включая эмульсии масло-

в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Способы приготовления вышеупомянутых составов будут очевидны специалистам в данной области. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция, каолином или микрокристаллической целлюлозой, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с наполнителями, подходящими для их производства. Такими наполнителями могут быть суспендирующие агенты, например карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие агенты, например встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами (например, для гептадекаэтиленоксицетанола), или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита), или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола (например, полиэтиленсорбитан моноолеат). Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения приятного на вкус перорального препарата.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом и, необязательно, одним или несколькими суспендирующими агентами и/или консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов приведены здесь. Фармацевтические композиции настоящего изобретения также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может быть растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например, жидким парафином, или их смесями. Подходящими эмульгирующими агентами могут быть природные камеди, например, гуммиарабик или трагакантовая камедь; встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин и сложные или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот; ангидриды гексита, например, моноолеат сорбитана; и продукты конденсации частичных сложных эфиров с оксидом этилена, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана.

Фармацевтические композиции обычно содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; и один или несколько фармацевтически и физиологически приемлемых агентов. Подходящие фармацевтически приемлемые или физиологически приемлемые разбавители, носители или наполнители включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту и бисульфат натрия), консерванты (например, бензиловый спирт, метилпарабены, этил или n-пропил, p-гидроксибензоат), эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, диспергирующие агенты, растворители, наполнители, объемобразующие агенты, детергенты, буферы, носители, разбавители и/или адьюванты. Например, подходящим носителем может быть физиологический раствор или физиологический раствор с цитратным буфером, возможно с добавлением других веществ, обычно используемых в фармацевтических композициях для парентерального введения. Нейтральный забуференный физиологический раствор или физиологический раствор, смешанный с сывороточным альбумином, являются дополнительными примерами носителей. Специалисты в данной области легко узнают множество буферов, которые можно использовать в фармацевтических композициях и лекарственных формах, рассматриваемых здесь. Типичные буферы включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые слабые кислоты, слабые основания или их смеси. В качестве примера компоненты буфера могут быть водорастворимыми материалами, такими как фосфорная кислота, винная кислота, молочная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и их соли (например, одноосновный фосфат калия, двухосновный фосфат калия и др.). Приемлемые буферные агенты включают, например, буфер Трис; N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-(2-этансульфоновую кислоту) (HEPES); 2-(N-морфолино)этансульфоновую кислоту (MES); натриевую соль 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты (MES); 3-(N-морфолино)пропансульфоновую кислоту (MOPS); и N-трис[гидроксиметил]метил-3-аминопропансульфоновую кислоту (TAPS), одноосновный фосфат калия и двухосновный фосфат калия.

После составления фармацевтической композиции ее можно хранить в стерильных флаконах в виде

раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества или дегидратированного или лиофилизированного порошка. Такие составы могут храниться либо в форме, готовой к употреблению, либо в лиофилизированной форме, требующей восстановления перед использованием, либо в жидкой форме, требующей разбавления перед применением, либо в другой приемлемой форме. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция предоставляется в одноразовом контейнере (например, одноразовом флаконе, ампуле, шприце или автоинъекторе (подобном, например, EpiPen®)), тогда как многоразовый контейнер (например, многоразовый флакон) предоставляется в других вариантах реализации.

Составы также могут включать носители для защиты композиции от быстрого разложения или выведения из организма, такие как состав с контролируемым высвобождением, включая липосомы, гидрогели, пролекарства и микрокапсулированные системы доставки. Например, можно использовать материал с задержкой по времени, такой как моностеарат глицерина или стеарат глицерина, отдельно или в комбинации с воском. Любое устройство для доставки лекарств может быть использовано для доставки соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; включая имплантаты (например, имплантируемые насосы) и катетерные системы, медленные инъекционные насосы и устройства, все из которых хорошо известны квалифицированному специалисту.

Инъекции депо, которые обычно вводят подкожно или внутримышечно, также можно использовать для высвобождения соединения (например, соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата), описанных здесь в течение определенного периода времени. Инъекции депо обычно производятся либо на твердой, либо на масляной основе и обычно содержат, по меньшей мере, один из компонентов композиции, изложенных в данном документе. Обычный специалист в данной области знаком с возможными составами и применением инъекций депо. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть составлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием тех подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые упомянуты здесь. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые разбавители, растворители и дисперсионные среды, которые могут использоваться, включают воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, Cremophor® EL (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS), этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды; для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Более того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. Длительное всасывание определенных инъекционных составов может быть достигнуто путем включения агента, замедляющего абсорбцию (например, моностеарата алюминия или желатина).

Настоящее изобретение предполагает введение соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в форме суппозитория для ректального введения. Суппозитории могут быть приготовлены путем смешивания лекарственного средства с подходящим раздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао и полиэтиленгликоли.

Соединение Формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат могут быть в форме любой другой подходящей фармацевтической композиции (например, спреев для назального или ингаляционного применения), известных в настоящее время или разработанных в будущем.

## II. Способы применения.

В одном аспекте в настоящем документе предоставляется способ лечения и/или предотвращения грибковой инфекции или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества любой из фармацевтических композиций или комбинированных композиций, описанных в данном документе.

В одном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ лечения и/или предотвращения грибковой инфекции или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей: (i) соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и (ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрен способ лечения и/или предотвращения грибковой инфекции или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапев-

тически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей: (i) мелкие частицы соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и (ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения или в лекарственной форме для ингаляционной доставки.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой систему лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDDS). В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SEDDS). В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой суспензию или раствор. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой наносуспензию. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой высушенную распылением дисперсионную лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой дозированную форму для гранулирования горячего расплава. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой лекарственную форму, полученную экструзией из горячего расплава. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой дозированную форму в виде микропреципитированного сыпучего порошка (MBP). В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой жидкость. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, лекарственная форма представляет собой суспензию, раствор, сироп или эликсир. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу. В некоторых вариантах реализации описанных здесь способов таблетка или капсула имеет энтеросолюбильное покрытие. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, лекарственная форма представляет собой таблетку. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, таблетка представляет собой осмотическую плавающую таблетку. В некоторых вариантах реализации описанных здесь способов капсула представляет собой твердую капсулу, заполненную жидкостью. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, капсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, лекарственная форма с модифицированным высвобождением представляет собой лекарственную форму с отсроченным высвобождением, лекарственную форму с пролонгированным высвобождением (ER) или лекарственную форму с целевым высвобождением. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, лекарственная форма ER представляет собой лекарственную форму с замедленным высвобождением (SR) или лекарственную форму с контролируемым высвобождением (CR). В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением.

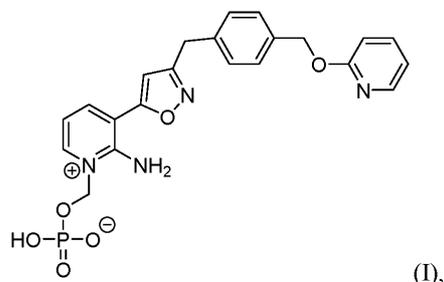
В одном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ лечения и/или предотвращения грибковой инфекции или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей: (i) соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и (ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для дозирования или введения I.V. (внутривенной), внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекцией. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, форма представляет собой I.V. лекарственную форму.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция вводится субъекту в течение около 20 мин, около 30 мин, около 60 мин, около 90 мин, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч, около 6 ч, около 7 ч, около 8 ч, около 9 ч, около 10 ч, около 12 ч, около 18 ч или около 24 ч с помощью I.V. инфузии. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение периода до около 1 ч путем I.V. инфузии. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция вводится субъекту в течение периода до около 2 ч путем I.V. инфузии. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция вводится субъекту в течение периода до около 3 ч путем I.V. ин-

фузии.

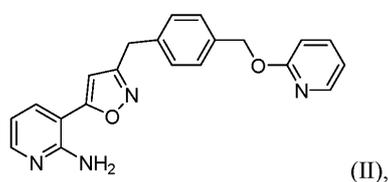
В другом аспекте предоставляется способ лечения грибковой инфекции или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинированной композиции, содержащей: (i) соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и (ii) по меньшей мере одно противогрибковое средство. В одном аспекте в настоящем документе предусмотрен способ лечения и/или предотвращения грибковой инфекции или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинированной композиции, включающей:

(i) соединение формулы (I):



или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и

(ii) соединение формулы (II):



или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; является кристаллическим, микрористаллическим, аморфным или лиофилизированным. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат являются кристаллическим. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат является аморфным. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат является лиофилизированным.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят от около 10 мг до около 8000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят от около 10 мг до около 2400 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 10 мг, около 30 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1500 мг, около 1800 мг, около 2000 мг, около 2100 мг, около 2400 мг, около 2500 мг, около 3000 мг, около 4000 мг, около 5000 мг, около 6000 мг, около 7000 мг или около 8000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводится субъекту.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 40 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг или около 900 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят субъекту. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, 1000 мг, около 2000 мг или около 3000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят субъекту.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция вводится субъекту ежедневно. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция вводится субъекту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция вводится субъекту один раз в



вающая доза вводится один раз в сутки, начиная со второго дня лечения.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 600 мг или около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение около 3 ч I.V. инфузией, начиная на второй, третий или четвертый день лечения.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 800 мг или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят перорально, начиная со второго, третьего или четвертого дня лечения.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза включает около 600 мг или около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение периода от около 1 до около 3 ч I.V. инфузией и/или около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата и вводят перорально. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза вводится один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, поддерживающая доза вводится один раз в сутки, начиная со второго дня лечения. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение около 3 ч с помощью I.V. инфузии. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение около 3 часов с помощью I.V. инфузии начиная на второй день лечения.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят перорально, начиная с четвертого дня лечения.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция вызвана инвазивным грибом. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, способ дополнительно включает введение субъекту по меньшей мере одного противогрибкового агента в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват, или его гидрат. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, по меньшей мере один противогрибковый агент представляет собой азол, эхинокандин, дезоксихолат амфотерицина В, кохлеат амфотерицина В, 5-фторцитозин, тербинафин, гризеофульвин, VL-2397, ибрексафунгерп, оротомид F901318 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, азол представляет собой кетоконазол, флуконазол, позаконазол, итраконазол, вориконазол, изавуконазол или миконазол. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, эхинокандин представляет собой каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин или резафунгин или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят одновременно, приблизительно одновременно или последовательно, в любом порядке. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят одновременно или приблизительно одновременно. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят последовательно. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль вводится перед по меньшей мере одним противогрибковым средством. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы

(I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль вводится после по меньшей мере одного противогрибкового агента.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces*, *Ajellomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Rhizopus* *Mucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces*, *Absidia*, *Saksenaia*, *Entomophthora*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Talaromyces*, *Asclepias*, *Fusarium*, *Scedosporium* грибами или грибами из отряда *Mucorales*, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Scedosporium* грибами или грибами из отряда *Mucorales*, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida rugosa*, *Candida auris*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaia species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizomucor pusillus*, или любой их комбинацией. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Cryptococcus* грибами или грибами *Candida*. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание вызывается *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, или *Candida auris*.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание является устойчивым к азолам и/или эхинокандину.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, у субъекта имеется ослабленный иммунитет. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект инфицирован ВИЧ/СПИДом или болен раком. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект болен раком. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект страдает нейтропенией. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект проходит или прошел курс химиотерапевтического лечения рака. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект проходит или проходил курс лечения кортикостероидами. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект проходит или проходил лечение ингибитором TNF. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект является реципиентом трансплантата. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат вводят субъекту в комбинации с позаконазолом.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат вводят субъекту для предотвращения грибковой инфекции или заболевания. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат вводят субъекту для лечения существующей грибковой инфекции или заболевания.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, грибковая инфекция или заболевание находится в кровотоке субъекта. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, у субъекта уменьшилось количество грибковых колоний в легких после введения фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, кривая зависимости концентрации в плазме от времени для соединения формулы (I) у субъекта имеет  $t_{max}$  от около 30 до около 180 мин. В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, субъект имеет максимальную концентрацию в плазме ( $C_{max}$ ) от около 12000 до около 25000 нг/мл соединения формулы (I). Дозирование

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, описанные в настоящем документе, представлены в максимальной переносимой дозе (MTD) для соединения формулы (I). В других вариантах реализации количество вводимого фармацевтического состава соединения формулы (I) или изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата составляет от около 10% до около 90% от максимально переносимой дозы (MTD) от около 25% до около 75% MTD или около 50% MTD. В некоторых других вариантах реализации количество вводимого соединения формулы (I) или изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата

или гидрата его фармацевтических композиций составляет около от 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или выше, или любой диапазон, определяемый в нем, МТД для соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации при лечении, профилактике или облегчении одного или нескольких симптомов расстройств, заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе (например, грибковой инфекции или заболевания), соответствующий уровень дозировки соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата обычно находится в диапазоне от 1 до 8000 мг, от около 10 до 8000 мг, от около 10 до 2000 мг, от около 1 до около 1000 мг, от около 25 до около 1000 мг, от около 25 до около 800 мг, от около 25 до около 600 мг, от около 50 до около 600 мг, от около 50 до около 300 мг, от около 50 до около 150 мг, от около 150 до около 250 мг, от около 250 мг до около 350 мг, от около 350 до около 450 мг, от около 450 до около 550 мг, от около 550 до около 650 мг, от около 650 до около 750 мг, от около 750 до около 850 мг, которые можно вводить в виде одной или нескольких доз. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат вводят в количестве около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 205, около 210, около 215, около 220, около 225, около 230, около 240, около 250, около 260, около 270, около 275, около 280, около 290, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340, около 350, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000, около 1100, около 1200, около 1300, около 1400, около 1500, около 1600, около 1700, около 1800, около 1900, около 2000, около 2100, около 2200, около 2300, около 2400, около 2500, около 2600, около 2700, около 2800, около 3000, около 4000, около 5000, около 6000, около 7000, около 8000 мг, или любой диапазон, производный от него.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат вводят субъекту в количестве около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 205, около 210, около 215, около 220, около 225, около 230, около 240, около 250, около 260, около 270, около 275, около 280, около 290, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340, около 350, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000, около 1100, около 1200, около 1300, около 1400, около 1500, около 1600, около 1700, около 1800, около 1900, около 2000, около 2100, около 2200, около 2300, около 2400, около 2500, около 2600, около 2700, около 2800, около 3000, около 4000, около 5000, около 6000, около 7000, около 8000 мг.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат вводят в количестве около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 205, около 210, около 215, около 220, около 225, около 230, около 240, около 250, около 260, около 270, около 275, около 280, около 290, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340, около 350, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг,





приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть приготовлены в форме инъекции или I.V. инфузии, содержащие от около 5 мг/мл до около 250 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 150 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 100 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 50 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 40 мг/мл, или от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл; в одном варианте, 1 мг/мл, около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл, около 30 мг/мл, около 35 мг/мл, около 40 мг/мл, около 45 мг/мл, около 50 мг/мл, около 55 мг/мл, около 60 мг/мл, около 65 мг/мл, около 70 мг/мл, около 75 мг/мл, около 80 мг/мл, около 85 мг/мл, около 90 мг/мл, около 95 мг/мл, около 100 мг/мл, около 105 мг/мл, около 110 мг/мл, около 115 мг/мл, около 120 мг/мл, около 125 мг/мл, около 130 мг/мл, около 135 мг/мл, около 140 мг/мл, около 145 мг/мл, около 150 мг/мл, около 155 мг/мл, около 160 мг/мл, около 170 мг/мл, около 180 мг/мл, около 190 мг/мл, около 200 мг/мл, около 210 мг/мл, около 220 мг/мл, около 230 мг/мл, около 240 мг/мл, около 250 мг/мл, соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит от около 20 мг/мл до около 40 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл или около 30 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит около 20 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. Описанная здесь дневная доза может вводиться один раз в сутки или несколько раз в сутки в форме субдоз, вводимых два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки или тому подобное, где количество субдоз равно суточной дозе. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в сутки, включая один, два, три и четыре раза в сутки. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции вводят три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции вводят четыре или более раз в сутки. В некоторых вариантах реализации вводят нагрузочную дозу с последующими поддерживающими дозами соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят в виде таблеток. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят в виде капсул. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят в виде инъекции. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят как I.V. (внутривенные) инъекции или инфузии.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около 10 мин. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около 15 мин. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около 20 мин. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около 30 мин. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около 45 мин. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около одного часа. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около 90 мин. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около двух часов. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около трех часов. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение около до трех часов. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение не менее трех часов. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение не менее 30 мин. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение не менее 2 ч. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение до 2 ч.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят I.V. инфузией в течение 30 мин. В некоторых вариантах реализации вводят ударную дозу, за которой следует поддерживающая доза фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации как ударную, так и поддерживающую дозу вво-

дят I.V. инфузией. В некоторых вариантах реализации как ударную, так и поддерживающую дозу вводят перорально (PO). В некоторых вариантах реализации ударная доза вводится I.V. инфузией и поддерживающую дозу применяют внутрь (PO). В некоторых вариантах реализации ударная доза, содержащая около 2000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводится I.V. инфузией. В некоторых вариантах реализации ударная доза, содержащая около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводится дважды в сутки (BID) с помощью I.V. инфузии. В некоторых вариантах реализации ударная доза, содержащая около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводится дважды в сутки с помощью I.V. инфузии в первый день лечения. В некоторых вариантах реализации ударная доза, содержащая около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводится дважды в сутки с помощью I.V. инфузии только в первый день лечения. В некоторых вариантах реализации ударная доза, содержащая около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводится BID I.V. путем 2-часовой или 3-часовой инфузии. В некоторых вариантах реализации поддерживающая доза, содержащая около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводится QD путем I.V. инфузии. В некоторых вариантах реализации поддерживающая доза, содержащая около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводится QD путем I.V. инфузии, начиная на второй день лечения. В некоторых вариантах реализации поддерживающая доза, содержащая около 600 мг фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, вводится QD через 1 или 2 ч I.V. инфузией. В некоторых вариантах реализации поддерживающая доза, содержащая около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, вводится QD PO. В некоторых вариантах реализации изобретения вводят 1000 мг I.V. инфузией BID (ударная доза) с последующим I.V. введением 600 мг путем инфузии QD (поддерживающая доза) соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации изобретения вводят 1000 мг BID I.V. 2-часовой или 3-часовой инфузией (ударная доза) с последующим внутривенным введением 600 мг I.V. QD 1-часовой, 2-часовой или 3-часовой инфузией (поддерживающая доза) соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации изобретения вводят 1000 мг BID I.V. 3-часовой инфузией (ударная доза) с последующим внутривенным введением 600 мг I.V. QD 3-часовой инфузией (поддерживающая доза) соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации изобретения вводят 1000 мг BID I.V. 3-часовой инфузией (ударная доза) с последующим введением 800 мг PO QD (поддерживающая доза) соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. В некоторых вариантах реализации изобретения вводят 1000 мг BID I.V. ударной дозой при 2-х или 3-х часовой I.V. инфузии, когда вторая доза вводится около через 9-12 ч после первой дозы.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят около 1 суток, около 2 суток, около 3 суток, около 4 суток, около 5 суток, около 6 суток, около 7 суток, около 8 суток, около 9 суток, около 10 суток, около 11 суток, около 12 суток, около 13 суток, около 14 суток, около 15 суток, около 16 суток, около 17 суток, около 18 суток, около 19 суток, около 20 суток, около 21 суток, около 22 суток, около 23 суток, около 24 суток, около 25 суток, около 26 суток, около 27 суток, около 28 суток, около 29 суток, или около 30 суток.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, еженедельно, раз в две недели, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, один раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз в 2 раза месяцев, один раз в 3 месяца, один раз в 4 месяца, один раз в 5 месяцев или один раз в 6 месяцев.

В некоторых случаях способ введения нескольких соединений (например, соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата и противогрибкового агента) включает введение соединений в течение 48 ч или меньше друг за другом. В некоторых вариантах реализации изобретения введение происходит в течение 24 ч, 16 ч, 12 ч, 11 ч, 10 ч, 9 ч, 8 ч, 7 ч, 6 ч, 5 ч, 4 ч, 3 ч, 2 ч, 1 ч, 30 мин, 20 мин, 15 мин или 10 мин. В некоторых случаях соединения вводят одновременно. Одним из примеров одновременного введения является инъекция одного соединения непосредственно перед, после или во время перорального введения второго соединения, непосредственно за время менее около 5 мин.

В некоторых вариантах реализации фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, вторая доза вводится около через 10 мин после первой дозы, вторая доза вводится около через 15 мин после первой дозы, вторая доза вводится около через 20 мин после первой дозы, вторая доза вводит-



мкг/мл, 18 мкг/мл до около 25 мкг/мл, 19 мкг/мл до около 20 мкг/мл, 19 мкг/мл до около 21 мкг/мл, 19 мкг/мл до около 22 мкг/мл, 19 мкг/мл до около 23 мкг/мл, 19 мкг/мл до около 24 мкг/мл, 19 мкг/мл до около 25 мкг/мл, 20 мкг/мл до около 21 мкг/мл, 20 мкг/мл до около 22 мкг/мл, 20 мкг/мл до около 23 мкг/мл, 20 мкг/мл до около 24 мкг/мл, 20 мкг/мл до около 25 мкг/мл, 21 мкг/мл до около 22 мкг/мл, 21 мкг/мл до около 23 мкг/мл, 21 мкг/мл до около 24 мкг/мл, 21 мкг/мл до около 25 мкг/мл, 22 мкг/мл до около 23 мкг/мл, 22 мкг/мл до около 24 мкг/мл, 22 мкг/мл до около 25 мкг/мл, 23 мкг/мл до около 24 мкг/мл, 23 мкг/мл до около 25 мкг/мл, или 24 мкг/мл до около 25 мкг/мл.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы, представленные в настоящем документе, составлены для достижения после введения после минимального периода времени  $C_{max}$  около 1 мкг/мл, около 2 мкг/мл, около 3 мкг/мл, около 4 мкг/мл, около 5 мкг/мл, около 6 мкг/мл, около 7 мкг/мл, около 8 мкг/мл, около 9 мкг/мл, около 10 мкг/мл, около 11 мкг/мл, около 12 мкг/мл, около 13 мкг/мл, около 14 мкг/мл, около 15 мкг/мл, около 16 мкг/мл, около 17 мкг/мл, около 18 мкг/мл, около 19 мкг/мл, около 20 мкг/мл, около 21 мкг/мл, около 22 мкг/мл, около 23 мкг/мл, около 24 мкг/мл, около 25 мкг/мл, около 26 мкг/мл, около 27 мкг/мл, около 28 мкг/мл, около 29 мкг/мл, или около 30 мкг/мл. В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав в виде спрея составлен для достижения после введения после минимального периода времени  $C_{max}$  не менее около 10 мкг/мл, около 11 мкг/мл, около 12 мкг/мл, около 13 мкг/мл, около 14 мкг/мл, около 15 мкг/мл, около 16 мкг/мл, около 17 мкг/мл, около 18 мкг/мл, около 19 мкг/мл, около 20 мкг/мл, около 21 мкг/мл, около 22 мкг/мл, около 23 мкг/мл, около 24 мкг/мл, около 25 мкг/мл.

#### Грибковые заболевания.

В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание выбрано из группы, состоящей из аспергиллеза, бластомикоза, кандидоза, кокцидиоидомикоза (калифорнийская лихорадка), криптококкоза, гистоплазмоза, мукормикоза, пневмоцистной пневмонии (PCP), стригущего лишая, споротрихоза и таларомикоза.

В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой аспергиллез. В некоторых вариантах реализации аспергиллез представляет собой аллергический бронхолегочный аспергиллез (абра), аллергический аспергиллезный синусит, хронический легочный аспергиллез, инвазивный аспергиллез или кожный (кожный) аспергиллез. В некоторых вариантах реализации у субъекта есть аспергиллома. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой бластомикоз. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой кандидоз. В некоторых вариантах реализации кандидоз представляет собой орофарингеальный кандидоз (молочница), вульвовагинальный кандидоз (вагинальный кандидоз), фунгемию или инвазивный кандидоз. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой кокцидиоидомикоз (калифорнийская лихорадка). В некоторых вариантах реализации кокцидиоидомикоз представляет собой острый кокцидиоидомикоз (первичный легочный кокцидиоидомикоз), хронический кокцидиоидомикоз или диссеминированный кокцидиоидомикоз, включая первичный кожный кокцидиоидомикоз. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой криптококкоз. В некоторых вариантах реализации криптококкоз представляет собой раневой или кожный криптококкоз, легочный криптококкоз или криптококковый менингит. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой грибковую инфекцию глаз. В некоторых вариантах реализации грибковая инфекция глаз представляет собой кератит, вызванный грибковой инфекцией, грибковый экзогенный эндофтальмит или грибковый эндогенный эндофтальмит. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой гистоплазмоз. В некоторых вариантах реализации гистоплазмоз представляет собой острый гистоплазмоз. В некоторых вариантах реализации гистоплазмоз представляет собой хронический гистоплазмоз. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой мукормикоз. В некоторых вариантах реализации мукормикоз представляет собой риноцеребральный (синус и мозг) мукормикоз, пульмональный (легочный) мукормикоз, желудочно-кишечный мукормикоз, назокожный (кожный) мукормикоз или диссеминированный мукормикоз. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой пневмоцистную пневмонию (PCP). В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой стригущий лишай. В некоторых вариантах реализации стригущий лишай представляет собой дермомикоз стопы, паховый дерматомикоз, грибковое поражение волосистой части головы, дерматомикоз бороды и усов, опоясывающий лишай, онихомироз на поверхности ногтей рук и ног или онихомироз на поверхности рук, ног, тела. В некоторых вариантах реализации стригущий лишай вызывается одним из видов грибов, включая *Trichophyton*, *Microsporum* или *Epidermophyton*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой споротрихоз. В некоторых вариантах реализации споротрихоз представляет собой кожный (кожный) споротрихоз, легочный (легочный) споротрихоз или диссеминированный споротрихоз. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание представляет собой таларомикоз.

В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание или инфекция вызваны *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Ajellomyces*, *Histoplasma*, *Rhizopus*, *Apophysomyces*, *Abisidia*, *Saksenaea*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Sporothrix*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffei*, *Asclepias*, *Fusarium* или *Scedosporium* грибами/видами. В некоторых ва-

риантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов, включая, но не ограничиваясь ими, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida auris*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida rugosa*, *Candida tropicalis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaea species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum* и *Rhizomucor pusillus*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов *Aspergillus fumigatus*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов *Candida albicans*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов *Fusarium solani*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов *Mucor indicus*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов *Scedosporium apiospermum*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов *Cryptococcus neoformans*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов *Cryptococcus gattii*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание вызывается видами грибов *Candida auris*. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание или инфекция вызвано *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces*, *Ajellomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Rhizopus Mucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces*, *Absidia*, *Saksenaea*, *Entomophthora*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Talaromyces*, *Asclepias*, *Fusarium*, *Scedosporium* грибами или грибами из отряда *Mucorales*, или любой их комбинации.

В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание или инфекция вызывается *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Scedosporium fungus* или от грибка из отряда *Mucorales*, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации грибковое заболевание или инфекция вызвано *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida rugosa*, *Candida auris*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaea species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizomucor pusillus*, или любой их комбинацией.

В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, активно против грибкового белка Gwt1. Этот консервативный фермент катализирует посттрансляционную модификацию гликозилфосфатидилинозита (GPI), которая прикрепляет поверхностные белки эукариотических клеток к клеточной мембране. У дрожжей GPI опосредует перекрестное связывание маннопротеинов клеточной стенки с  $\beta$ -1,6-глюканом. Было показано, что ингибирование этого фермента как у *Candida albicans*, так и у *Candida albicans* приводит к ингибированию созревания и локализации GPI-заякоренных маннопротеинов, демонстрируя, таким образом, плейотропные эффекты, которые включают ингибирование прилипания грибов к поверхностям, ингибирование образования биопленки, ингибирование образования зародышевых трубок, серьезные дефекты роста или летальный исход.

Субъекты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта ослаблен иммунитет. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой человека со сниженной иммунной реакцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект-человек моложе 1 года. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект-человек является младенцем в возрасте до 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект-человек старше 70 лет. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект инфицирован ВИЧ/СПИДом. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект проходит или прошел курс химиотерапии рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект проходит или проходил курс лечения кортикостероидами. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект проходит или проходил курс лечения ингибитором TNF. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантата. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, трансплантата костного мозга, трансплантата легкого, трансплантата печени, трансплантата сердца, трансплантата почки, трансплантата поджелудочной железы или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантата костного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантата легкого. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантата печени. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантата сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантата почки. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является реципиентом трансплантата поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является позвоночным. В некоторых вариантах осуществления позвоночное животное представляет собой рыбу, амфибию, рептилию, птицу, сумчатое животное или млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой рыбу. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления изобретения млекопитающее является человеком. В некоторых вариантах осуществления изобретения млекопитающее представляет собой собаку. В некоторых вариантах осуществления изобретения млекопитающее представляет собой кошку. В некоторых вариантах осуществления изобретения млекопитающее представляет собой домашний скот. В некоторых вариантах осуществления изобретения домашний скот выбран из группы, состоящей из крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, домашней птицы, крупного рогатого скота и лошадей. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является беспозвоночным. В некоторых вариантах осуществления изобретения беспозвоночное представляет собой насекомое. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой растение.

Часто бывает полезно улучшить одно или несколько физических свойств способов лечения, раскрытых в данном документе, и/или способа их применения. Улучшения физических свойств включают, к примеру, способы увеличения растворимости в воде, биодоступности, периода полужизни в сыворотке крови и/или терапевтического периода полужизни; и/или модулирование биологической активности. Модификации, известные в данной области техники, включают пегилирование, Fc-фузию и слияние с альбумином. Хотя такие модификации обычно связаны с крупномолекулярными агентами (к примеру, полипептидами), такие модификации недавно были оценены с конкретными небольшими молекулами. К примеру, Chiang, M. et al. (J. Am. Chem. Soc., 2014, 136 (9): 3370-73) описывают низкомолекулярный агонист рецептора аденозина 2а, конъюгированного с доменом Fc иммуноглобулина. Конъюгат "малая молекула-Fc" сохранял сильные взаимодействия рецептора Fc и рецептора аденозина 2а и проявлял превосходные свойства по сравнению с неконъюгированной небольшой молекулой. Также описано ковалентное присоединение молекул PEG к низкомолекулярным терапевтическим средствам (Li, W. et al., Progress in Polymer Science, 2013 38: 421-44).

Соединения настоящего изобретения можно вводить субъекту в количестве, которое зависит, к примеру, от цели введения (к примеру, от желаемой степени разрешения); возраста, веса, пола, здоровья и физического состояния субъекта, которому вводят состав; способа введения; и характера заболевания, расстройства, состояния или его симптома. Режим дозирования может также учитывать наличие, природу и степень любых побочных эффектов, связанных с вводимым агентом(ами). Эффективные количества доз и режимы дозирования могут быть легко определены, к примеру, из исследований безопасности и повышения дозы, исследований *in vivo* (к примеру, моделей на животных) и других методов, известных квалифицированному специалисту в данной области. В общем, параметры дозирования диктуют, что количество дозировки должно быть меньше количества, которое может быть необратимо токсичным для субъекта (максимальная переносимая доза (MTD), и не меньше количества, необходимого для оказания измеримого эффекта на субъекта. Такие количества определяются, к примеру, фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, связанными с ADME, с учетом пути введения и других факторов.

Эффективная доза (ED) - это доза или количество агента, которые вызывают терапевтический ответ или желаемый эффект у некоторой части субъектов, принимающих его. "Средняя эффективная доза" или ED<sub>50</sub> агента представляет собой дозу или количество агента, которые вызывают терапевтический ответ или желаемый эффект у 50% популяции, которой его вводят. Хотя ED<sub>50</sub> обычно используется как мера разумного ожидания эффекта агента, это не обязательно та доза, которую врач может счесть подходящей с учетом всех соответствующих факторов. Таким образом, в некоторых ситуациях эффективное количество больше, чем рассчитанное ED<sub>50</sub>, в других ситуациях эффективное количество меньше, чем рассчитанное ED<sub>50</sub>, а в еще других ситуациях эффективное количество такое же, как рассчитанное ED<sub>50</sub>.

Кроме того, эффективная доза соединений настоящего изобретения может представлять собой количество, которое при введении субъекту в одной или нескольких дозах дает желаемый результат по сравнению со здоровым субъектом. К примеру, для субъекта, страдающего конкретным расстройством, эффективная доза может быть такой, которая улучшает диагностический параметр, показатель, маркер и т.п. этого расстройства по меньшей мере около на 5%, по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере, около 25%, по меньшей мере, около 30%, по меньшей мере, около 40%, по меньшей мере, около 50%, по меньшей мере, около 60%, по меньшей мере, около 70%, по меньшей мере, около 80%, по меньшей мере, около 90%, или более 90%, где 100% определяется как диагностический параметр, показатель, маркер и т.п., демонстрируемые нормальным субъектом.

В некоторых вариантах реализации доза желаемого соединения содержится в "стандартной лекарственной форме". Фраза "единичная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, каждая единица включает заранее определенное количество соединения (к примеру, соединение формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата), достаточное, чтобы произвести желаемый эффект. Следует понимать, что параметры стандартной лекарственной формы будут зависеть от конкретного агента и эффекта, который должен быть достигнут.

Комбинированная терапия.

В некоторых случаях соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль вводится в сочетании со вторым терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления изобретения полезный эффект, испытываемый субъектом, увеличивается путем введения одного из описанных здесь соединений со вторым терапевтическим агентом (который также включает терапевтический режим), который также имеет терапевтический эффект. В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль вводится совместно со вторым терапевтическим агентом, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль и второй терапевтический агент модулируют различные аспекты заболевания, расстройства или состояния, подлежащие лечению, тем самым обеспечивая большую общую пользу, чем введение любого терапевтического агента по отдельности. В любом случае, независимо от заболевания, расстройства или состояния, которое лечат, общая польза, которую получает субъект, просто складывается из двух терапевтических агентов, или субъект испытывает синергетический эффект. В некоторых вариантах осуществления изобретения различные терапевтически эффективные дозировки описанных здесь соединений будут использоваться при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда раскрытые здесь соединения вводятся в комбинации со вторым терапевтическим агентом. Терапевтически эффективные дозировки лекарственных средств и других агентов для использования в схемах комбинированного лечения необязательно определяются способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, описанные здесь способы профилактики/лечения включают использование метронормального дозирования, т.е. обеспечение более частых, более низких доз для минимизации побочных токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинированная схема лечения включает схемы лечения, в которых введение соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата; или его фармацевтически приемлемой соли инициируется до, во время или после лечения вторым агентом, описанным здесь, и продолжается до любого времени во время лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Также включены способы лечения, в которых соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль и второй агент, используемый в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в течение периода лечения. Комбинированное лечение также включает периодические сеансы лечения, которые начинаются и прекращаются в разное время для облегчения клинического ведения пациента.

Понятно, что режим дозирования для лечения, предотвращения или улучшения состояния (состояний), от которого требуется облегчение, изменяется в соответствии с множеством факторов (к примеру, заболеванием, нарушением или состоянием, которым страдает субъект; возрастом, весом, полом, диетой и состоянием здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически применяемый режим дозирования варьируется и, в некоторых вариантах осуществления изобретения, отклоняется от режимов дозирования, изложенных в данном документе.

Для описанных здесь комбинированных терапий дозировки совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемого совместно лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, которое лечат, и так далее. В дополнительных вариантах осуществления изобретения при совместном введении со вторым терапевтическим агентом соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно, либо приблизительно одновременно со вторым терапевтическим агентом, либо последовательно. В комбинированной терапии множество терапевтических агентов (одно из которых является одним из соединений, описанных в данном документе) вводят в любом порядке или даже одновременно или приблизительно одновременно. Если введение является одновременным или приблизительно одновременным, несколько терапевтических агентов, только в качестве примера, предоставляются в одной унифицированной форме или в нескольких формах (к примеру, в виде одной пилюли или двух отдельных пилюль). Соединения Формулы (I) или их изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль, а также комбинированная терапия вводятся до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретения описанные здесь соединения используются в качестве профилактических и непрерывно вводятся субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. В другом варианте осуществления изобретения соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. В конкретных вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, вводят, как только это практически осуществимо после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения продолжитель-

ность, необходимая для лечения, варьируется, и продолжительность лечения регулируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. К примеру, в конкретных вариантах осуществления изобретения описанное здесь соединение или состав, содержащий соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от около 1 месяца до около 5 лет.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй терапевтический агент представляет собой противогрибковый агент. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй терапевтический агент представляет собой противогрибковый агент, выбранный из группы, состоящей из полиенового противогрибкового агента, азольного противогрибкового агента, аллиламинового противогрибкового агента и эхинокандинового противогрибкового агента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения полиеновый противогрибковый агент представляет собой амфотерицин В, кандицидин, филипин, хамицин, натамицин, нистатин или римоцидин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения азольный противогрибковый агент представляет собой имидазол, триазол или тиазол. В некоторых вариантах осуществления изобретения имидазол представляет собой бифоназол, бутконазол, клотримазол, эконазол, фентиконазол, изавуконазол, кетоназол, луликоназол, миконазол, омоконазол, оксиконазол, сертаконазол, сульконазол или тиокконазол. В некоторых вариантах осуществления изобретения триазол представляет собой альбаконазол, эфинаконазол, эпоксиконазол, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол, пропиконазол, равуконазол, терконазол или вориконазол. В некоторых вариантах осуществления изобретения тиазол представляет собой абафунгин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения противогрибковое средство на основе аллиламина представляет собой аморолфин, бутенафин, нафтифин или тербинафин. В некоторых вариантах осуществления изобретения противогрибковый агент эхинокандин выбран из группы, состоящей из анидулафунгина, каспифунгина, микафунгина и резафунгина.

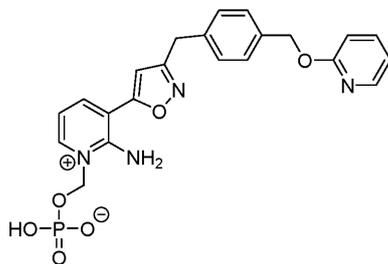
В некоторых вариантах осуществления изобретения представлены способы лечения субъекта с грибковым заболеванием, включающие введение субъекту комбинированного лечения соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом, таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом; или его фармацевтически приемлемой солью и флуконазолом, где субъект выбран из группы, состоящей из крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, домашней птицы, крупного рогатого скота и лошадей. В некоторых вариантах осуществления изобретения представлены способы лечения субъекта с грибковым заболеванием, включающие введение субъекту комбинированного лечения соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом, таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом; или его фармацевтически приемлемой солью и кетоназолом, где субъект выбран из группы, состоящей из крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, домашней птицы, крупного рогатого скота и лошадей. В некоторых вариантах осуществления изобретения представлены способы лечения субъекта с грибковым заболеванием, включающие введение субъекту комбинированного лечения соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом, таутомером, фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом; или его фармацевтически приемлемой солью и итраконазолом, где субъект выбран из группы, состоящей из крупного рогатого скота, овец, коз, свиней, домашней птицы, крупного рогатого скота и лошадей.

Дополнительные варианты осуществления.

Варианты осуществления изобретения включают следующие варианты осуществления 1-212.

Вариант реализации 1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I):

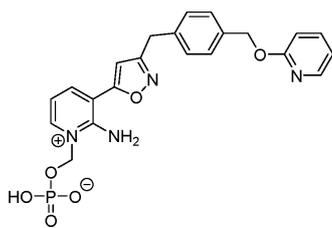


(I),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для перорального дозирования или введения.

Вариант реализации 2. Фармацевтическая композиция, содержащая: (i) мелкие частицы соединения формулы (I):



(I),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и (ii) по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель, причем фармацевтическая композиция находится в дозированной форме для перорального дозирования или введения или в дозированной форме для ингаляционной доставки.

Вариант реализации 3. Фармацевтическая композиция Варианта осуществления изобретения 1 или 2, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат является кристаллическим, микрокристаллическим, аморфным или лиофилизированным.

Вариант реализации 4. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 3, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат является кристаллическим.

Вариант реализации 5. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 3, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат является аморфным.

Вариант реализации 6. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 3, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат лиофилизируется.

Вариант реализации 7. Фармацевтическая композиция любого из вариантов осуществления изобретения 2-6, в которой частицы являются микронизированными.

Вариант реализации 8. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 7, где частицы имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 9. Фармацевтическая композиция согласно варианту 7 или 8, где по меньшей мере около 10% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 10. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-9, где по меньшей мере около 20% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 11. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-10, где по меньшей мере около 30% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 12. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-11, где по меньшей мере около 40% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 13. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-12, где по меньшей мере около 50% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 14. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-13, где по меньшей мере около 60% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 15. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-14, где по меньшей мере около 70% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 16. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-15, где по меньшей мере около 80% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 17. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-16, где по меньшей мере около 90% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 18. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 7-17, где по меньшей мере около 95% частиц имеют размер от около 1 мкм до около 750 мкм.

Вариант реализации 19. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 2-6, в которой частицы измельчены в наночастицы.

Вариант реализации 20. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 19, где частицы имеют размер от около 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 21. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 19 или 20, где по меньшей мере около 10% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 22. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-21, в которой по меньшей мере около 20% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 23. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-22, в которой по меньшей мере около 30% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 24. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-23, в которой по меньшей мере около 40% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 25. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-

24, в которой по меньшей мере около 50% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 26. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-25, в которой по меньшей мере около 60% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 27. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-26, в которой по меньшей мере около 70% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 28. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-27, в которой по меньшей мере около 80% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 29. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-28, в которой по меньшей мере около 90% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 30. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 19-29, в которой по меньшей мере около 95% частиц имеют размер от 1 нм до около 750 нм.

Вариант реализации 31. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-30, причем лекарственная форма представляет собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SMEDDS).

Вариант реализации 32. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-30, причем лекарственная форма представляет собой самоэмульгирующуюся систему лекарственной доставки (SEDDS).

Вариант реализации 33. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-30, причем лекарственная форма представляет собой высушенную распылением лекарственную форму дисперсии.

Вариант реализации 34. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-30, причем лекарственная форма представляет собой дозированную форму для гранулирования горячего расплава.

Вариант реализации 35. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-30, причем лекарственная форма представляет собой лекарственную форму, полученную экструзией из горячего расплава.

Вариант реализации 36. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-30, причем лекарственная форма представляет собой дозированную форму микропреципитированного нерасфасованного порошка (МВР).

Вариант реализации 37. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-30, причем лекарственная форма представляет собой жидкость.

Вариант реализации 38. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 37, причем лекарственная форма представляет собой суспензию, раствор, сироп или эликсир.

Вариант реализации 39. Фармацевтическая композиция по Варианту 37 или 38, причем лекарственная форма представляет собой наносуспензию.

Вариант реализации 40. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 37-39, причем лекарственная форма представляет собой суспензию.

Вариант реализации 41. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 40, причем лекарственная форма представляет собой коллоидную суспензию.

Вариант реализации 42. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-36, причем лекарственная форма представляет собой твердую лекарственную форму.

Вариант реализации 43. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-36 или 42, причем лекарственная форма представляет собой гранулят или порошок.

Вариант реализации 44. Фармацевтическая композиция по Варианту осуществления 1-36 или 42-43, причем лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу.

Вариант реализации 45. Фармацевтическая композиция в соответствии с Вариантом 44, где таблетка или капсула имеет энтеросолюбильное покрытие.

Вариант реализации 46. Фармацевтическая композиция по Варианту 44, причем лекарственная форма представляет собой таблетку.

Вариант реализации 47. Фармацевтическая композиция по варианту 44, где таблетка представляет собой осмотическую плавающую таблетку.

Вариант реализации 48. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 47, в которой капсула представляет собой твердую капсулу, заполненную жидкостью, или мягкую желатиновую капсулу.

Вариант реализации 49. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-48, причем лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением.

Вариант реализации 50. Фармацевтическая композиция по Варианту осуществления 49, причем лекарственная форма с модифицированным высвобождением представляет собой лекарственную форму с отсроченным высвобождением, лекарственную форму с пролонгированным высвобождением (ER) или лекарственную форму с целевым высвобождением.

Вариант реализации 51. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 50, где

дозированная форма ER представляет собой дозированную форму с замедленным высвобождением (SR) или дозированную форму с контролируемым высвобождением (CR).

Вариант реализации 52. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-48, причем лекарственная форма представляет собой лекарственную форму с немедленным высвобождением.

Вариант реализации 53. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-52, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 54. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-52, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 55. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-52, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 150 мг, около 150 мг до около 250 мг, около 250 мг до около 350 мг, около 350 мг до около 450 мг, около 450 мг до около 550 мг, около 550 мг до около 650 мг, около 650 мг до около 750 мг, около 850 мг до около 950 мг, или около 950 мг до около 1050 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 56. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-52, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 57. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-52, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг или около 500 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 58. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-57, в которой по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой наполнитель, разрыхлитель, связующее, средство для скольжения, смазывающее вещество или любую их комбинацию.

Вариант реализации 59. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-58, где по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, повидон, стеарат магния, коллоидный диоксид кремния или любую их комбинацию.

Вариант реализации 60. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-59, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение до 36 месяцев при температуре от около 2°C до около 25°C.

Вариант реализации 61. Фармацевтическая композиция в соответствии с Вариантом 60, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 24 до около 36 месяцев при температуре от около 2°C до около 8°C.

Вариант реализации 62. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-61, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция по существу не содержит примесей.

Вариант реализации 63. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-62, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 90%.

Вариант реализации 64. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-63, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95%.

Вариант реализации 65. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-64, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 96%.

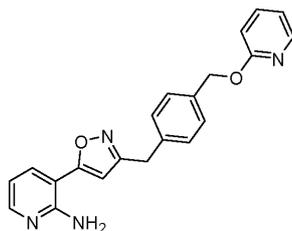
Вариант реализации 66. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-65, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 97%.

Вариант реализации 67. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-66, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 98%.

Вариант реализации 68. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-67, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 99%.

Вариант реализации 69. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-68, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция является на, по меньшей мере, около 99,1%, около 99,2%, около 99,3%, около 99,4%, около 99,5%, около 99,6%, около 99,7%, около 99,8%, приблизительно 99,9% или приблизительно 100% чистой.

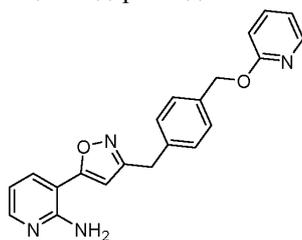




Вариант реализации 77. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-62, фармацевтическая композиция содержит всего около до 4,0% (мас./мас.) примесей.

Вариант реализации 78. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-62 или 77, фармацевтическая композиция содержит до около 0,5% (мас./мас.) любой индивидуальной примеси.

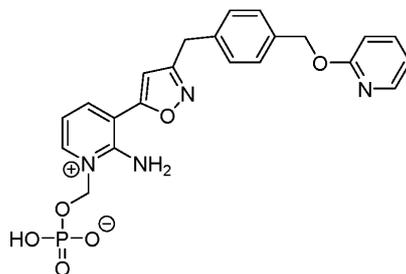
Вариант реализации 79. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-62 или 77-78, фармацевтическая композиция содержит до около 1,5% (мас./мас.) соединения:



Вариант реализации 80. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 77-79, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг или около 500 мг соединения формулы (I), или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

Вариант реализации 81. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I),



или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и (ii) по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель, причем фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме для дозирования или введения путем инъекции.

Вариант реализации 82. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 81, причем фармацевтическая композиция находится в дозированной форме для внутривенной (I.V.) инъекции или инфузии, или внутримышечной, подкожной или внутрикожной инъекции.

Вариант реализации 83. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 82, причем фармацевтическая композиция находится в дозированной форме для I.V. инъекции или инфузии.

Вариант реализации 84. Фармацевтическая композиция любого варианта осуществления изобретения 81-83, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

Вариант реализации 85. Фармацевтическая композиция любого варианта осуществления изобретения 81-84, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат является кристаллическим, микрокристаллическим, аморфным или лиофилизированным.

Вариант реализации 86. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 85, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат является кристаллическим.

Вариант реализации 87. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 85, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат является аморфным.

Вариант реализации 88. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 85, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат лиофилизуется.

Вариант реализации 89. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-

88, причем лекарственная форма содержит соразворитель.

Вариант реализации 90. Фармацевтическая композиция варианта осуществления 89, в которой соразворитель включает PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, пропиленгликоль, этанол, полисорбат 20, полисорбат 80, кремефор, глицерин, бензиловый спирт, диметилацетамид (DMA), N-метил-2-пирролидон (NMP), трет-бутанол или любая их комбинация.

Вариант реализации 91. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-90, причем лекарственная форма дополнительно содержит масло.

Вариант реализации 92. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 91, в которой масло включает кунжутное масло, соевое масло, растительное масло, масло из семян мака, сафлоровое масло или их комбинации.

Вариант реализации 93. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-92, причем лекарственная форма дополнительно содержит буфер.

Вариант реализации 94. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 93, где буфер представляет собой фосфатный буфер.

Вариант реализации 95. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 94, где фосфатный буфер представляет собой фосфат калия.

Вариант реализации 96. Фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 94 или 95, где фосфат калия является одноосновным или двухосновным.

Вариант реализации 97. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-96, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет рН от около 2,5 до около 11,0.

Вариант реализации 98. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-96, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет рН от около 2,5 до около 5,0 или от около 6,5 до около 10,5.

Вариант реализации 99. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-76, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет рН от около 2,5 до около 4,5 или от около 7,0 до около 9,0.

Вариант реализации 100. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-99, в которой рН фармацевтической композиции регулируется с помощью соляной кислоты и/или гидроксида натрия.

Вариант реализации 101. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-100, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 5 мг/мл до около 250 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 102. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-101, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг/мл до около 50 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 103. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-102, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 20 мг/мл до около 40 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 104. Фармацевтическая композиция вариантов осуществления изобретения 81-102, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 10 мг/мл, около 15 мг/мл, около 20 мг/мл, около 25 мг/мл или около 30 мг/мл соединения формулы (I), или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 105. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-104, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 10 мг до около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 106. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-105, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 107. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-105, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 150 мг, около 150 мг до около 250 мг, около 250 мг до около 350 мг, около 350 мг до около 450 мг, около 450 мг до около 550 мг, около 550 мг до около 650 мг, около 650 мг до около 750 мг, около 850 мг до около 950 мг, или около 950 мг до около 1050 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 108. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-105, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500

мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 109. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-108, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение около до 24 месяцев при температуре от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ .

Вариант реализации 110. Фармацевтическая композиция по Варианту осуществления 101, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Вариант реализации 111. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-110, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция по существу не содержит примесей.

Вариант реализации 112. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-111, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 90%.

Вариант реализации 113. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-112, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95%.

Вариант реализации 114. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-113, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 96%.

Вариант реализации 115. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-114, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95%.

Вариант реализации 116. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-115, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 98%.

Вариант реализации 117. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-116, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95%.

Вариант реализации 118. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-117, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция является на, по меньшей мере, около 99,1%, около 99,2%, около 99,3%, около 99,4%, около 99,5%, около 99,6%, около 99,7%, около 99,8%, приблизительно 99,9% или приблизительно 100% чистой.

Вариант реализации 119. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-111, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит до около 10% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси.

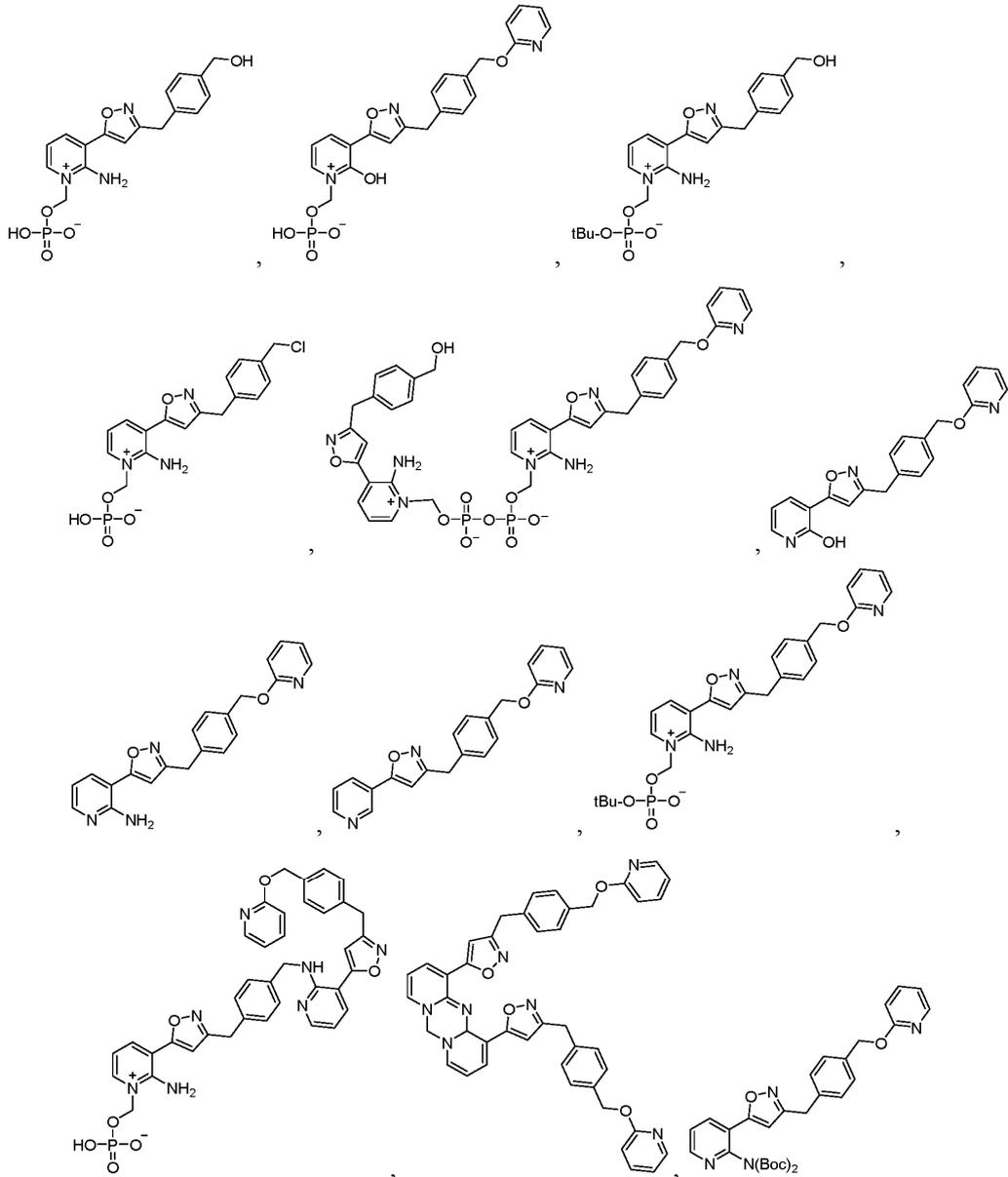
Вариант реализации 120. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-111 или 119, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит менее около 10% (мас./мас.), около 9% (мас./мас.), около 8% (мас./мас.), около 7% (мас./мас.), около 6% (мас./мас.), около 5% (мас./мас.), около 4% (мас./мас.), около 3% (мас./мас.), около 2% (мас./мас.), или около 1% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси.

Вариант реализации 121. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов реализации 81-111 или 119-120, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит менее около 5% (мас./мас.), около 4% (мас./мас.), около 3% (мас./мас.), около 2% (мас./мас.), или около 1% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси.

Вариант реализации 122. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-111 или 119-121, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит менее около 0,9% (мас./мас.), около 0,8% (мас./мас.), около 0,7% (мас./мас.), около 0,6% (мас./мас.), около 0,5% (мас./мас.), около 0,4% (мас./мас.), около 0,3% (мас./мас.), около 0,2% (мас./мас.), или около 0,1% (мас./мас.) хотя бы одной примеси.

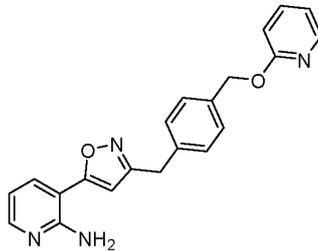
Вариант реализации 123. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов реализации 119-122, в которой по меньшей мере одна примесь является дегрантом.

Вариант реализации 124. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов реализации 119-123, в которой по меньшей мере одна примесь представляет собой:



или любое их сочетание.

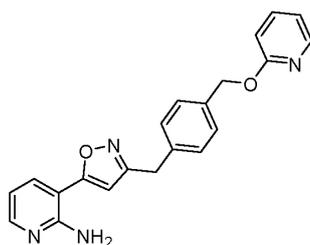
Вариант реализации 125. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов реализации 119-124, в которой по меньшей мере одна примесь представляет собой:



Вариант реализации 126. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-111, фармацевтическая композиция содержит всего около до 4,0% (мас./мас.) примесей.

Вариант реализации 127. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-111 или 126, фармацевтическая композиция содержит до около 0,5% (мас./мас.) любой индивидуальной примеси.

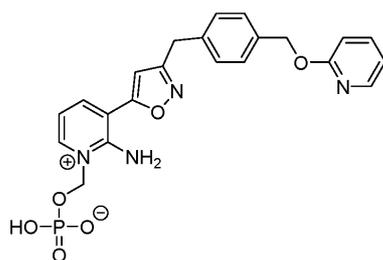
Вариант реализации 128. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-111 или 126-128, фармацевтическая композиция содержит до около 1,5% (мас./мас.) соединения:



Вариант реализации 129. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 81-128, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит около 20 мг/мл соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 130. Комбинированная композиция, содержащая:

(i) соединение формулы (I):



(I),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и

(ii) по меньшей мере одно противогрибковое средство.

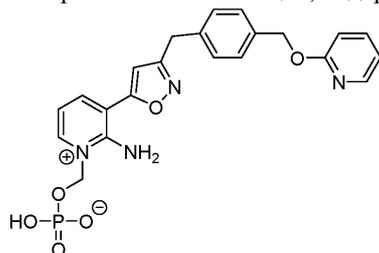
Вариант реализации 131. Композиция в соответствии с Вариантом 130, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Вариант реализации 132. Композиция согласно варианту осуществления 130 или 131, где по меньшей мере один противогрибковый агент представляет собой азол, эхинокандин, дезоксихолат амфотерицина В, кохлеат амфотерицина В, 5-фторцитозин, тербинафин, гризеофульвин, VL-2397, ибрексафунгерп, оротомид F901318 или их комбинации.

Вариант реализации 133. Композиция в соответствии с Вариантом 132, где азол представляет собой кетоконазол, флуконазол, позаконазол, итраконазол, вориконазол, изавуконазол или миконазол.

Вариант реализации 134. Композиция в соответствии с вариантом реализации 132, в которой эхинокандин представляет собой каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин или резафунгин.

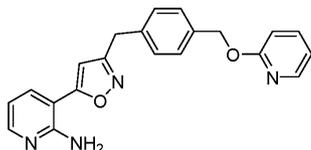
Вариант реализации 135. Комбинированная композиция, содержащая: (i) соединение формулы (I):



(I),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат; и

(ii) соединение формулы (II)



(II),

или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

Вариант реализации 136. Композиция по варианту осуществления 135, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Вариант реализации 137. Композиция варианта осуществления изобретения 135 или 136, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат являются кристаллическими.

Вариант реализации 138. Композиция любого варианта осуществления изобретения 135-137, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват

или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат присутствуют в соотношении около от 10:1.

Вариант реализации 139. Композиция любого варианта осуществления изобретения 135-138, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат присутствуют в соотношении от около 9:1 до около 9,99:0,01.

Вариант реализации 140. Композиция любого варианта осуществления изобретения 135-139, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат присутствуют в соотношении от около 9,5:0,5 до около 9,9:0,1.

Вариант реализации 141. Композиция любого варианта осуществления изобретения 135-140, где соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат и соединение формулы (II) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат присутствуют в соотношении около 9:1, около 9,1:0,9, около 9,2:0,8, около 9,3:0,7, около 9,4:0,6, около 9,5:0,5, около 9,6:0,4, около 9,7:0,3, около 9,8:0,2 или около 9,9:0,1.

Вариант реализации 142. Способ лечения или профилактики грибковой инфекции или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции любого варианта осуществления изобретения 1-121 или композиции любого варианта осуществления изобретения 122-133.

Вариант реализации 143. Способ Варианта осуществления изобретения 142, где субъекту вводят от около 10 мг до около 8000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 144. Способ Варианта осуществления изобретения 142 или 143, где субъекту вводят от около 10 мг до около 2400 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 145. Способ любого варианта осуществления изобретения 142-144, где субъекту вводят от около 10 мг до около 2000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 146. Способ согласно варианту осуществления 142-144, в котором около 10 мг, около 30 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1500 мг, около 1800 мг, около 2000 мг, около 2100 мг, около 2400 мг, около 2500 мг, около 3000 мг, около 4000 мг, около 5000 мг, около 6000 мг, около 7000 мг, или около 8000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят субъекту.

Вариант реализации 147. Способ согласно варианту осуществления 142-146, в котором около 40 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, или около 900 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят субъекту.

Вариант реализации 148. Способ любого варианта осуществления изобретения 142-144, где субъекту вводят около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, 1000 мг, около 2000 мг или около 3000 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 149. Способ любого варианта осуществления изобретения 142-148, в котором фармацевтическую композицию вводят субъекту ежедневно.

Вариант реализации 150. Способ любого варианта осуществления изобретения 142-149, в котором фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки.

Вариант реализации 151. Способ любого варианта осуществления изобретения 142-150, в котором фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение периода около до 12 недель.

Вариант реализации 152. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-151, в котором фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение периода, по меньшей мере, одной недели.

Вариант реализации 153. Способ любого Варианта осуществления изобретения 1-152, в котором фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение периода, по меньшей мере, двух недель.

Вариант реализации 154. Способ любого Варианта осуществления изобретения 1-153, где фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение одной недели, двух недель, 6 недель, 12 недель, 24 недель, 48 недель или 52 недель.

Вариант реализации 155. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-154, в котором фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение периода около 20 мин, около 30 мин, около 60 мин, около 90 мин, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч, около 6 ч, около 7 ч, около 8 ч, около 9 ч, около 10 ч, около 12 ч, около 18 ч или около 24 ч путем I.V. инфузии.

Вариант реализации 156. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-155, где фарма-

цветическую композицию вводят субъекту в течение периода до около 3 часов путем I.V. инфузии.

Вариант реализации 157. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-156, в котором субъекту вводят ударную дозу с последующей поддерживающей дозой.

Вариант реализации 158. Способ Варианта осуществления изобретения 157, где ударная доза включает от около 1000 мг до около 8000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 159. Способ Варианта осуществления изобретения 157 или 158, где поддерживающая доза включает от около 600 мг до около 2400 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 160. Способ любого Варианта осуществления изобретения 157-159, в котором ударная доза составляет от около 1000 мг до около 2000 мг.

Вариант реализации 161. Способ любого Варианта осуществления изобретения 157-160, в котором ударная доза вводится в течение периода от около 2 до около 3 ч путем I.V. инфузии.

Вариант реализации 162. Способ любого Варианта осуществления изобретения 157-161, в котором ударную дозу вводят дважды в первый день лечения.

Вариант реализации 163. Способ Варианта осуществления изобретения 162, в котором вторую ударную дозу вводят около через 9 ч после первой ударной дозы.

Вариант реализации 164. Способ любого варианта осуществления изобретения 157-163, в котором поддерживающая доза включает около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомер, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 165. Способ по любому из вариантов осуществления 157-164, в котором поддерживающую дозу, включающую около 800 мг или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или его гидрата вводят субъекту.

Вариант реализации 166. Способ любого Варианта осуществления изобретения 157-164, где поддерживающая доза включает около 600 мг или около 900 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Вариант реализации 167. Способ любого Варианта осуществления изобретения 157-164, где поддерживающая доза включает около 600 мг или около 900 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата и вводится перорально.

Вариант реализации 168. Способ любого Варианта осуществления изобретения 157-164, в котором поддерживающая доза включает около 600 мг или около 900 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в течение периода от 1 до 3 ч путем I.V. инфузии.

Вариант реализации 169. Способ любого варианта осуществления изобретения 157-164, отличающийся тем, что около 600 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение около 3 ч путем I.V. инфузии.

Вариант реализации 170. Способ любого варианта осуществления изобретения 157-169, в котором поддерживающая доза вводится один раз в сутки.

Вариант реализации 171. Способ любого варианта осуществления изобретения 157-170, в котором поддерживающую дозу вводят один раз в сутки, начиная со второго дня лечения.

Вариант реализации 172. Способ любого варианта осуществления изобретения 157-164, отличающийся тем, что около 600 мг или около 800 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят в течение периода около 3 часов путем I.V. инфузии начиная со второго, третьего или четвертого дня лечения.

Вариант реализации 173. Способ любого Варианта осуществления изобретения 157-164, отличающийся тем, что около 800 мг или около 1000 мг соединения формулы (I) или его изотопного варианта, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата вводят перорально, начиная со второго, третьего или четвертого дня лечения.

Вариант реализации 174. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-173, в котором грибковая инфекция вызвана инвазивным грибом.

Вариант реализации 175. Способ любого варианта осуществления изобретения 142-174, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере одного противогрибкового агента в комбинации с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват, или гидрат.

Вариант реализации 176. Способ любого варианта осуществления изобретения 175, где по меньшей мере одно противогрибковое средство представляет собой азол, эхинокандин, дезоксихолат амфотерицина В, кохлеат амфотерицина В, 5-фторцитозин, тербинафин, гризеофульвин, VL-2397, ибрексафунгерп, оротомид F901318 или их комбинации.

Вариант реализации 177. Способ варианта осуществления изобретения 176, где азол представляет собой кетоконазол, флуконазол, позаконазол, итраконазол, вориконазол, изавуконазол или миконазол.

Вариант реализации 178. Способ Варианта осуществления изобретения 177, где эхинокандин представляет собой каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин или резафунгин или их комбинации.

Вариант реализации 179. Способ любого Варианта осуществления изобретения 175-178, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят одновременно, приблизительно одновременно или последовательно, в любом порядке.

Вариант реализации 180. Способ Варианта осуществления изобретения 179, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят одновременно или приблизительно одновременно.

Вариант реализации 181. Способ Варианта осуществления изобретения 179, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; и противогрибковый агент вводят последовательно.

Вариант реализации 182. Способ Варианта осуществления изобретения 181, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль вводится перед по меньшей мере одним противогрибковым средством.

Вариант реализации 183. Способ Варианта осуществления изобретения 181, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его изотопный вариант, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат; или его фармацевтически приемлемая соль вводится после по меньшей мере одного противогрибкового агента.

Вариант реализации 184. Способ по любому из вариантов осуществления 142-183, в котором грибковая инфекция или заболевание вызвано *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces*, *Ajellomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Rhizopus Mucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces*, *Absidia*, *Saksenaea*, *Entomophthora*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Talaromyces*, *Asclepias*, *Fusarium*, *Scedosporium* грибами или от грибка из отряда Mucorales, или любой их комбинации.

Вариант реализации 185. Способ по любому из вариантов осуществления 142-183, в котором грибковая инфекция или заболевание вызвано *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Scedosporium* грибами или от грибка из отряда Mucorales, или любой их комбинации.

Вариант реализации 186. Способ по варианту осуществления 185, в котором грибковая инфекция или заболевание вызвано *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida rugosa*, *Candida auris*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, *Histoplasma capsulatum*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor indicus*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Apophysomyces elegans*, *Absidia species*, *Saksenaea species*, *Rhizomucor pusillus*, *Entomophthora species*, *Conidiobolus species*, *Basidiobolus species*, *Sporothrix schenckii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Talaromyces marneffeii*, *Asclepias albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizomucor pusillus* или любой их комбинацией.

Вариант реализации 187. Способ по Варианту осуществления 185, в котором грибковая инфекция или заболевание вызывается грибом *Cryptococcus* или грибом *Candida*.

Вариант реализации 188. Способ по Варианту осуществления 187, где грибковая инфекция или заболевание вызывается *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii* или *Candida auris*.

Вариант реализации 189. Способ по любому из вариантов осуществления 142-188, где грибковая инфекция или заболевание является устойчивым к азолам и/или устойчивым к эхинокандину.

Вариант реализации 190. Способ по любому из вариантов осуществления 142-189, где у субъекта имеется ослабленный иммунитет.

Вариант реализации 191. Способ по любому из вариантов осуществления 142-190, в котором субъект инфицирован ВИЧ/СПИДом или болен раком.

Вариант реализации 192. Способ Варианта осуществления изобретения 191, где у субъекта есть рак.

Вариант реализации 193. Способ Варианта осуществления изобретения 192, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

Вариант реализации 194. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-193, в котором субъект страдает нейтропенией.

Вариант реализации 195. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-194, в котором субъект проходит или прошел курс химиотерапевтического лечения рака.

Вариант реализации 196. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-190, в котором субъект проходит или прошел курс лечения кортикостероидами.

Вариант реализации 197. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-190, в котором субъект проходит или прошел лечение ингибитором TNF.

Вариант реализации 198. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-190, в котором субъект является реципиентом трансплантата.

Вариант реализации 199. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-198, где гриб-

ковая инфекция или заболевание находится в кровотоке субъекта.

Вариант реализации 200. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-199, в котором у субъекта уменьшилось количество грибковых колоний в легких после введения фармацевтической композиции.

Вариант реализации 201. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-200, где кривая зависимости концентрации в плазме от времени соединения формулы (I) у субъекта имеет  $t_{\max}$  менее чем от около 30 мин до около 180 мин.

Вариант реализации 202. Способ любого Варианта осуществления изобретения 142-201, где субъект имеет максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max}$ ) от около 12000 нг/мл до около 25000 нг/мл соединения формулы (I).

Вариант реализации 203. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция хранится в контейнере, нечувствительном к рН.

Вариант реализации 204. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение около до 24 месяцев при температуре от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости.

Вариант реализации 205. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости.

Вариант реализации 206. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение около до 24 месяцев при температуре от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости в нечувствительном к рН контейнере.

Вариант реализации 207. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости в нечувствительном к рН контейнере.

Вариант реализации 208. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение около до 24 месяцев при температуре от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости, имеющей рН от около 2,5 до около 11,0.

Вариант реализации 209. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости, имеющей рН от около 2,5 до около 11,0.

Вариант реализации 210. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение около до 24 месяцев при температуре от около  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости, имеющей рН от около 2,5 до около 11,0 в нечувствительном к рН контейнере.

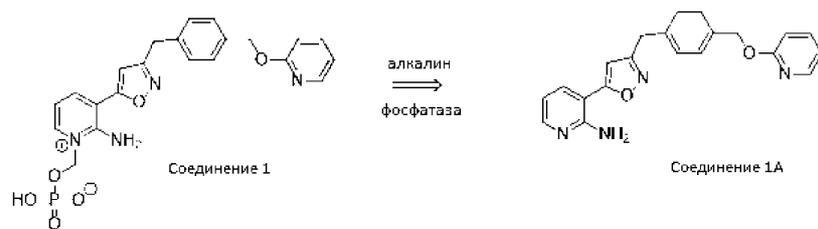
Вариант реализации 211. Фармацевтическая композиция любого Варианта осуществления изобретения 81-129, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция стабильна в течение периода от около 12 до около 24 месяцев при температуре около  $-20^{\circ}\text{C}$  при хранении в виде жидкости, имеющей рН от около 2,5 до около 11,0 в нечувствительном к рН контейнере.

Вариант реализации 212. Фармацевтическая композиция любого варианта осуществления изобретения 203-211, в которой нечувствительный к рН контейнер состоит из стекла или пластика.

Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и сферу применения этой заявки и объема прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патентные и патентные заявки, цитируемые в данном документе, в полном объеме и во всех целях включены посредством ссылки.

### III. Примеры.

Соединение 1, пролекарство, быстро превращающееся *in vivo* фосфатазами в микробиологически активную составляющую соединения 1А, представляет собой противогрибковое средство широкого спектра действия для лечения инвазивных грибковых инфекций как внутривенным, так и пероральным путями введения.



Примеры 1А-1В. Составы.

Соединение 1 представляет собой пролекарство с лабильным фосфатным фрагментом. Фосфатная составляющая улучшает растворимость лекарственного вещества в воде в более высоком диапазоне рН, но также имеет ограниченную стабильность.

Пример 1А. Инъекция соединения 1.

Соединение 1 для инъекций готовят в виде стерильного раствора, который необходимо дополнительно разбавить до 0,9% раствора для инъекций хлорида натрия перед введением.

В табл. 1 представлено влияние рН на растворимость соединения 1 при комнатной температуре. Стабильность рН в буферных растворах также оценивалась для уровней рН 7, 8 и 9 при хранении при 40°C. Данные демонстрируют, что соединение 1 более стабильно при рН 7-8 в течение до семи дней с изменением активности <3% по сравнению с исходным соединением 1А, наблюдаемым в качестве основного разрушителя.

Соединение 1 также оценивали с использованием до 20 стабилизирующих и солюбилизующих наполнителей, которые не снижали скорость разложения или образования соединения 1А.

Таблица 1

Влияние рН на растворимость соединения 1 при комнатной температуре

рН	Растворимость (мг/мл)
<u>Этап А</u>	
1	3,83
3	0,111
4	0,063
5	0,125
6	0,758
7	>17,6
7,5*	>28,5
8,5*	>80
<u>Этап В</u>	
6,5	4,3
7,0	53,7
7,0 (с фосфатным буфером)	20,9
7,5 (50 мМ фосфатный буфер)	141,1

\* Насыщение не было достигнуто в растворах с рН  $\geq 7$  из-за ограниченного количества лекарственного вещества.

Инъекция соединения 1 представляет собой раствор, составленный с концентрацией 20 мг/мл соединения 1. Композиция включает лекарственное вещество соединения 1, хлорид натрия, фосфат калия (двухосновный и одноосновный), соляную кислоту, гидроксид натрия и воду для инъекций (WFI). К раствору добавляют лекарственное вещество соединения 1 и доводят рН до  $8,0 \pm 1,0$  (целевой показатель от 7,8 до 8,2 во время компаундирования) с помощью соляной кислоты/или гидроксида натрия с последующим добавлением WFI в достаточном количестве. Раствор соединения 1 будет асептически профильтрован через мембранный фильтр 0,2 мкм в конечную первичную упаковку (флакон 50 мл) с минимальным объемом заполнения 35 мл. Перед введением инъекция соединения 1 будет дополнительно разбавлена до 0,9% раствора для инъекций хлорида натрия и введена в виде внутривенной инфузии, как указано в клиническом протоколе. В табл. 2 описан состав лекарственного продукта соединения 1 для внутривенного введения, 20 мг/мл, для заполнения 35 мл флакона на 50 мл с примерным размером партии 100 литров. Раствор можно хранить при температуре от 2°C до 8°C или -20°C до 12 месяцев. Этапы процесса приготовления раствора инъекции соединения 1 кратко изложены ниже.

Таблица 2  
Композиция инъекции соединения 1, 20 мг/мл, объем заполнения 35 мл

Компонент	Приблизительная Концентрация	Содержание На Единицу
Соединение 1	20 мг/мл	700 мг
Хлорид натрия	6,1 мг/мл	213,5 мг
Фосфат калия, одноосновный	0,16 мг/мл	5,6 мг
Фосфат калия, двухосновный	3,27 мг/мл	114,5 мг
Гидроксид натрия	По мере необходимости	По мере необходимости
Соляная кислота	По мере необходимости	По мере необходимости
Вода для инъекций	Н/П	в достаточном количестве 35 мл

Ph. Eur. = Европейская Фармакопея; Н/П = не применимо; NF = Национальный Форум; QS = достаточное количество; USP = Фармакопея США.

1. Добавляли хлорид натрия, фосфат калия (одноосновный и двухосновный) в сосуд, содержащий воду для инъекций.
2. Подогнали pH до 8,0 используя 1M раствора соляной кислоты и/или 1M раствора гидроксида натрия.
3. Медленно добавляли к раствору лекарственное вещество соединения 1 и взбалтывали/перемешивали при температуре от 15 до 30°C.
4. Подогнали pH до 8,0, используя раствор соляной кислоты и/или раствор гидроксида натрия для растворения.
5. Достаточное количество с водой для инъекций и продолжали перемешивать при температуре от 15 до 30°C.
6. Асептически фильтровали через 2 мембранных фильтра по 0,2 мкм в стерильные флаконы объемом 50 мл с объемом заполнения 35 мл, закрытые хлорбутиловой пробкой. Примечание: по завершении каждой произведенной партии целостность фильтра проверяли с помощью теста точки кипения, и результат документировали в протоколе партии.
7. Флаконы проверяются перед упаковкой и маркировкой.

Таблица 3

Техническая характеристика инъекций соединения 1 для текущих клинических серий

Исследование	Способ	Критерий приемлемости
Идентификация	ВЭЖХ	Относительное время удерживания пика Соединения 1 на хроматограмме образца составляет от 0,95 до 1,05 по сравнению со средним временем удерживания пика Соединения 1 из хроматограмм стандартных скобок.
Примеси	ВЭЖХ	
Соединение 1А	ВЭЖХ	Не более 1,0%
Отдельные примеси, отчет RRT	ВЭЖХ	Не более 0,5%
Всего	ВЭЖХ	Не более 3,0%
pH	USP <791>	от 7,0 до 8,5
Осмоляльность	USP <785>	Отчет о результатах (цель от 260 до 350 осм/кг)
Анализ	ВЭЖХ	90,0 - 110,0% номинальное содержание (20 мг/мл)
Объем заполнения	USP <1>	NLT 35 мл
Эндотоксин	USP <85>	< 4,0 ЕЭ/мл
Твердые частицы	USP <788>	≥10 мкм: не более 6000 частиц/контейнер ≥25 мкм: не более 600 частиц/контейнер
Стерильность	USP <71>	Стерильный

ЕЭ = единицы эндотоксина; NLT = не менее; NMT = не более.

Во время приготовления раствора добавки, содержащего соединение 1, инъекцию соединения 1 перед инфузией фильтруют через фильтр 0,2 мкм для удаления любых присутствующих частиц.

Дальнейшая разработка состава для клинических исследований Фазы 2 была проведена для состава для инъекций соединения 1, 20 мг/мл. Было определено, что наличие фосфатного буфера в составе Фазы 1 повышает стабильность pH для более длительного хранения. Два состава были приготовлены при pH 7,5 с 50 мМ фосфатным буфером и pH 8,0 с 20 мМ фосфатным буфером при концентрации 20 мг/мл соединения 1. Табл. 4 показывает незначительное различие между составами Фазы 1 и Фазы 2. Инъекция соединения 1, 20 мг/мл, было приготовлено на основе известной растворимости и стабильности в воде. Поскольку никакие другие вспомогательные вещества не могли способствовать стабильности или увеличению растворимости, состав был разработан так, чтобы быть простым с использованием вспомогательных веществ GRAS до надлежащего pH и изотонической осмоляльности.

Таблица 4

Композиция инъекции соединения 1, 20 мг/мл для составов Фазы 1 и Фазы 2

Компонент	Фаза 1	Фаза 2
	Концентрация	Концентрация
Соединение 1	20 мг/мл	20 мг/мл
Хлорид натрия	6,8 мг/мл	6,1 мг/мл
Фосфат калия, одноосновный	Не применимо	0,16 мг/мл
Фосфат калия, двухосновный	Не применимо	3,27 мг/мл
Гидроксид натрия	По мере необходимости	По мере необходимости
Соляная кислота	По мере необходимости	По мере необходимости
Вода для инъекций	Н/П	Н/П

Пример 1В.

Таблетки соединения 1.

Таблетки соединения 1 имеют дозировку 50 мг, 100 мг и 200 мг таблеток, покрытых оболочкой бе-

лого цвета. Табл. 3, 4 и 5 перечисляют содержание таблеток соединения 1, 50 мг, 100 мг и 200 мг, соответственно.

Таблица 5  
Состав таблеток, покрытых соединением 1, 50 мг

<b>Компонент</b>	<b>Количество на Таблетку (% мас.)</b>	<b>Функция</b>
Соединение 1	50 мг (25,0%)	Активный компонент
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	59 мг (14,0% <sup>1</sup> , 15,5% <sup>2</sup> )	Разбавитель
Моногидрат лактозы модифицированный (#316 Fast Flo)	59 мг (14,0% <sup>1</sup> , 15,5% <sup>2</sup> )	Разбавитель
Коллоидный диоксид кремния (Cab-o-sil M5P)	3,5 мг (1,00% <sup>1</sup> , 0,75% <sup>2</sup> )	Глидант
Прежелатинизированный крахмал	10 мг (5,0% <sup>1</sup> )	Разрыхлитель
Тальк	16 мг (8% <sup>2</sup> )	Глидант
Соединение 1	50 мг (25,0%)	Активный компонент
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102)	59 мг (14,0% <sup>1</sup> , 15,5% <sup>2</sup> )	Разбавитель
Моногидрат лактозы модифицированный (#316 Fast Flo)	59 мг (14,0% <sup>1</sup> , 15,5% <sup>2</sup> )	Разбавитель
Стеарат магния (HyQual) Овощной источник	2,5 мг (0,25% <sup>1</sup> , 1,00% <sup>2</sup> )	Смазывающее вещество
<b>Масса ядра (мг)</b>	200 мг	
Опадры II АМВ, покрытие	10 мг (5,0%)	Пленочное покрытие
Дистиллированная вода	Не применимо	Растворитель
<b>Масса таблетки с покрытием (мг)</b>	210,0 мг	

Таблица 6  
Состав таблеток, покрытых соединением 1, 100 мг

Компонент	Количество на таблетку - (% мас.)	Функция
Соединение 1	100 мг (25,0%)	Активный компонент
Avicel DG <sup>3</sup>	231 мг (57,75% <sup>1</sup> )	Разбавитель
Прежелатинизированный крахмал	40 мг (5,0% <sup>1</sup> , 5% <sup>2</sup> )	Разрыхлитель
Коллоидный диоксид кремния (Cab-o-sil M5P)	3 мг (0,75% <sup>2</sup> )	Глидант
Повидон	12 мг (3,0% <sup>1</sup> )	Разрыхлитель
Тальк	8 мг (2,0% <sup>1</sup> )	Глидант
Стеарат магния (NuQual) Овощной источник	6 мг (0,5% <sup>1</sup> , 1,00 % <sup>2</sup> )	Смазывающее вещество
<b>Масса ядра (мг)</b>	400 мг	
Opadry II AMB, покрытие белое	20 мг (5,0%)	Пленочное покрытие
Дистиллированная вода	Не применимо	Растворитель
<b>Масса таблетки с покрытием (мг)</b>	420 мг	

Таблица 7  
Состав таблеток, покрытых соединением 1, 200 мг

Компонент	Количество на таблетку - (% мас.)	Функция
Соединение 1	200 мг (25,0%)	Активный компонент
Avicel DG <sup>3</sup>	462 мг (57,75% <sup>1</sup> )	Разбавитель
Прежелатинизированный крахмал	80 мг (5,0% <sup>1</sup> , 5% <sup>2</sup> )	Разрыхлитель
Коллоидный диоксид кремния (Cab-o-sil M5P)	6 мг (0,75% <sup>2</sup> )	Глидант
Повидон	24 мг (3,0% <sup>1</sup> )	Разрыхлитель
Тальк	16 мг (2,0% <sup>1</sup> )	Глидант
Стеарат магния (NuQual) Овощной источник	12 мг (0,5% <sup>1</sup> , 1,00% <sup>2</sup> )	Смазывающее вещество
<b>Масса ядра (мг)</b>	800 мг	
Opadry II AMB, покрытие белое	40 мг (5,0%)	Пленочное покрытие
Дистиллированная вода	Не применимо	Растворитель
<b>Масса таблетки с покрытием (мг)</b>	840 мг	

Производство таблеток соединения 1.

Соединение 1 было тщательно оценено в доклинических исследованиях и продемонстрировало активность широкого спектра против трех отдельных грибковых инфекций. Лекарственное вещество хранят в замороженных условиях (-20°C), а промежуточное соединение и лекарственное вещество хранят при температуре от 2°C до 8°C. Производство велось в условиях окружающей среды.

Была проведена оценка лекарственного вещества, характеристики которого приведены в таблице ниже. Лекарственное вещество соединения 1 имеет игольчатую форму и плохую текучесть.

Таблица 8  
Физические свойства соединения 1

Свойство	Результаты
Эмпирическая формула	$C_{22}H_{21}N_4O_6P$
Молекулярный вес	468,4 г/моль
Насыпная плотность	0,31 г/мл
Насыпная плотность после уплотнения	0,42 г/мл
Индекс Карра	27,01 (Очень слабоконцентрированный)
Индекс Хауснера	1,37 (Слабый/Связывающий)
Угол откоса	46,5 градусов (Необходимо слабое взбалтывание/вибрация)
Структура API	Кристаллы в форме иглы

Начальная разработка.

На основании исследований совместимости наполнителей и других лабораторных испытаний были выбраны следующие наполнители в указанном процентном соотношении в составе.

Обычный подход к смешиванию первоначально применялся для дозировок 100 и 200 мг с 25% лекарственного вещества в составе. Составы обеих концентраций в соответствии с общим подходом к смешиванию представлены в таблице ниже.

Таблица 9  
Состав таблетки соединения 1 (25% лекарственного вещества)

Компонент	Функция	% мас/мас
<b>ВНУТРИГРАНУЛЯРНЫЙ</b>		
Соединение 1	Активное вещество	25,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel DG),	Наполнитель	57,75
Прежелатинизированный крахмал (Крахмал 1500)	Разрыхлитель/связующее	5,00
Тальк 194	Глидант	2,00
Повидон, (Plasdone K-29/32)	Связующее	3,00
Стеарат магния, . (Растительного происхождения, Nuqual)	Смазывающее вещество	0,50
ВСЕГО		93,25

<b>ЭКСТРАГРАНУЛИРОВАННЫЙ</b>		
Прежелатинизированный крахмал (Крахмал 1500)	Разрыхлитель/связующее	5,00
Коллоидный диоксид кремния (Cab-O-Sil M5P)	Глидант	0,75
Стеарат магния (растительного происхождения, Nuqual)	Смазывающее вещество	1,00
<b>ВСЕГО</b>		100,00
<b>ПОКРЫТИЕ ПЛЕНКИ</b>		
Opadry II АМВ Влагозащитное покрытие белое	Плёночная оболочка	5,00
Дистиллированная вода	Растворитель	Н/П
<b>ВСЕГО</b>		105,00

Основная цель первой партии заключалась в оценке технологичности предлагаемой рецептуры и достижении приемлемого внешнего вида и аналитических результатов готового продукта. Состав сухого гранулирования был разработан с использованием роликового уплотнителя с гладкими валками, и было замечено, что состав был склонен к прилипанию в роликовом уплотнении и инструментах для таблеток, а наивысшая достижимая крепость составляла 200 мг. Основываясь на этой информации, в Quotient для уплотнения валков использовали один гладкий и один рифленый каток Gerteis Mini. Была изготовлена партия 600 г с 25% API в рецептуре. Процесс, с помощью которого это было предпринято, выглядит следующим образом:

Предварительное смешивание.

Внутригранулярные материалы: микрокристаллическая целлюлоза (Avicel DG), лекарственное вещество соединения 1, предварительно желатинизированный крахмал 1500, тальк 194 и повидон (Plasdone K-29/32) загружали в 4 кварталы. V Blender и перемешивали при 250 оборотах. Затем смесь выгружали и просеивали через сито # 30 меш. Просеянную смесь затем загружали в 4 кв. V-Blender и смешивали на 75 оборотов. Затем стеарат магния просеивали, используя сито # 40 меш, загружали в смеситель и смешивали при 100 оборотах.

Сухая грануляция.

Смесь выгружали и разделяли на 3 части, которые гранулировали при 3 различных интенсивностях прессования 6 кН/см, 8 кН/см и 10 кН/см на устройстве Gerties Mini.

Финальная смесь.

После завершения гранулирования количества дополнительных гранулированных материалов были рассчитаны и скорректированы на основе массы нетто 3 смесей. Коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали через сито # 30 меш, а стеарат магния просеивали с помощью сита # 40. Затем к гранулам добавляли экстрагранулярные материалы и мешали в течение 2 мин, чтобы получить конечную смесь.

Сжатие.

Предлагаемый состав представлял собой обычную смесь для таблеток по 50, 100 и 200 мг. Таблетки максимальной прочности по 200 мг считались худшим случаем для сжатия. Изначально таблетки прессовали на прессе Carver Press с использованием различных инструментов с целевой массой таблетки 800 мг. Следующие наборы инструментов были оценены, и таблетки были вручную сжаты с помощью резного пресса:

0,750" × 0,3125";

0,3110" × 0,6200";

0,3200" × 0,6400".

Затем таблетки прессовали с использованием пресса Korsch XL 100, при этом смесь прессовали с усилием 8 кН/см. В процессе сжатия были проведены испытания (вес, толщина, твердость, хрупкость и разрушение). Для определения диапазона твердости и хрупкости таблетки прессовали в широком диапазоне сил давления.

Во время производственного цикла не наблюдалось прилипания к смесителю, роликовому уплотнителю или инструментам. Свойства текучести конечной смеси улучшаются с увеличением силы уплотнения роликов. Следовательно, для предпочтительных свойств текучести смеси интенсивность прессования составляет 10 кН/см > 8 кН/см > 6 кН/см. Распределение частиц по размерам показывает, что от 50% до 55% частиц задерживаются на 40 меш. Это показывает узкое распределение частиц по размерам, что хорошо для контроля веса. Процент мелких частиц в смеси 10 кН/см составляет всего около 4,5%, тогда как

процент мелких частиц в смеси 8 кН/см составляет 10,5%. Важно, чтобы в смеси было определенное количество мелких частиц (75 микрон и ниже). Следовательно, на основании данных рекомендуется интенсивность прессования 8 кН/см во время цикла уплотнения роликов, так как она имеет лучшую текучесть, чем смесь 6 кН/см, и больше мелких частиц, чем смесь 10 кН/см. Кроме того, смесь может потерять сжимаемость из-за более высоких сил вальцевания. На основе исследования сжатия рекомендуемый инструментарий:

для таблетки весом 800 мг: 0,3200 дюйма × 0,6400 дюйма (концентрация 200 мг);

для таблетки весом 1000 мг: 0,750 дюйма × 0,3125 дюйма (концентрация 250 мг).

Таблица 10  
Физические свойства смесей

Свойство/Сила	6 кН/см	8 кН/см	10 кН/см
Насыпная плотность (г/мл)	0,6094	0,6553	0,6882
Насыпной объем утряски (г/мл)	0,8018	0,8295	0,8602
Индекс Карра	24,00	21,00	20,00
Индекс Хауснера	1,316	1,266	1,250
Реологические свойства	Очень слабоконцентрированный	Нормальное	Нормальное

Таблица 11  
Распределение размеров частиц при 6 кН/см для 25% лекарственного вещества  
PSD для силы RC 6 кН/см - 25% API

Микроны	Размер ячейки сита	Вес брутто	Масса тары	Вес нетто	% Удержания	Совокупный %
850	20	44,7281	43,7831	0,945	20,06	20,06
425	40	40,5667	38,1996	2,3671	50,26	70,33
180	80	36,2893	35,6979	0,5914	12,56	82,88
125	120	34,4889	34,2917	0,1972	4,19	87,07
75	200	32,1512	31,8294	0,3218	6,83	93,90
53	270	33,2447	33,0627	0,182	3,86	97,77
Коллектор мелких частиц	Чаша	24,9424	24,8372	0,1052	2,23	100,00
	Всего			4,7097	100,00	

Таблица 12  
Распределение размеров частиц при 8 кН/см для 25% лекарственного вещества  
PSD для силы RC 8 кН/см - 25% API

Микроны	Размер ячейки сита	Вес брутто	Масса тары	Вес нетто	% Удержания	Совокупный %
850	20	44,684	43,7891	0,8949	18,54	18,54
425	40	40,8845	38,2227	2,6618	55,13	73,67

180	80	36,3232	35,7145	0,6087	12,61	86,27
125	120	34,4637	34,3087	0,155	3,21	89,48
75	200	32,0959	31,8489	0,247	5,12	94,60
53	270	33,2324	33,1066	0,1258	2,61	97,21
Коллектор мелких частиц	Чаша	24,643	24,5081	0,1349	2,79	100,00
	Всего			4,8281	100,00	

Таблица 13

Распределение размеров частиц при 10 кН/см для 25% лекарственного вещества

PSD для силы RC 10 кН/см - 25% API						
Микроны	Размер ячейки сита	Вес брутто	Масса тары	Вес нетто	% Удержан ия	Совокупн ый %
850	20	45,347	43,7905	1,5565	29,42	29,42
425	40	41,2133	38,2226	2,9907	56,53	85,95
180	80	36,1452	35,7164	0,4288	8,10	94,05
125	120	34,3912	34,314	0,0772	1,46	95,51
75	200	31,971	31,8492	0,1218	2,30	97,81
53	270	33,174	33,0961	0,0779	1,47	99,28
Коллектор мелких частиц	Чаша	24,5201	24,4822	0,0379	0,72	100,00
	Всего			5,2908	100,00	

Опытная партия.

На основании производственной возможности и данных, полученных для первой партии с 25% лекарственной субстанции, описанной выше, в состав были внесены изменения, и был предложен и изготовлен новый состав с 40% лекарственного вещества. Новый состав был предназначен для использования в качестве обычной смеси для таблеток с дозировкой 200, 300 и 400 мг. Цель состояла в том, чтобы увеличить процентное содержание лекарственного вещества в составе для получения таблеток с более высокой прочностью без увеличения веса таблетки более чем на грамм. Добавление 15% дополнительного лекарственного вещества в рецептуру было компенсировано снижением процента микрокристаллической целлюлозы (Avicel DG). Предлагаемый состав указан в таблице ниже. Была изготовлена партия из 500 граммов смеси, чтобы оценить возможность производства более высоких % API в рецептуре.

Таблица 14  
Состав таблетки соединения 1 (40% API)

Компонент	Функция	% мас/мас
<b>ВНУТРИГРАНУЛЯРНЫЙ</b>		
Соединение 1	Активное вещество	40,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel DG),	Наполнитель	42,75
Прежелатинизированный крахмал (Крахмал 1500)	Разрыхлитель/связующее	5,00
Тальк 194	Глидант	2,00
Повидон, (Plasdone K-29/32)	Связующее	3,00
Стеарат магния (растительного происхождения, Nuqual)	Смазывающее вещество	0,50
ВСЕГО		93,25
<b>ЭКСТРАГРАНУЛИРОВАННЫЙ</b>		
Прежелатинизированный крахмал (Крахмал 1500)	Разрыхлитель/связующее	5,00
Коллоидный диоксид кремния (Cab-O-Sil MSP)	Глидант	0,75
Стеарат магния (растительного происхождения, Nuqual)	Смазывающее вещество	1,00
ВСЕГО		100,00

Предварительное смешивание.

Внутригранулярные материалы: микрокристаллическая целлюлоза (Avicel DG), API соединения 1, прежелатинизированный крахмал 1500, тальк 194 и повидон (Plasdone K-29/32) загружены в 4 кв. V Blender и перемешивали при 250 оборотах.

Затем смесь выгружали и просеивали через сито #30 меш. Просеянную смесь затем загружали в 4 кв. V-Blender и смешивали на 75 оборотов. Затем стеарат магния просеивали, используя сито # 40 меш, загружали в смеситель и перемешивали на 100 оборотов.

Сухая грануляция.

Смесь выгружали и гранулировали на Gerties Mini Pacor при интенсивности прессования 8,0 кН/см, скорости гранулятора 65 об/мин и размере сита 1,00 мм.

Финальная смесь.

По завершении гранулирования количества дополнительных гранулированных материалов были рассчитаны и скорректированы на основе веса нетто гранул. Коллоидный диоксид кремния и прежелатинизированный крахмал просеивали через сито #30 меш, а стеарат магния просеивали с помощью сита # 40. Затем внегранулярные материалы загружали в 4 кв. V-Blender и смешивали на 75 оборотов.

Сжатие.

Часть конечной смеси использовали для изготовления таблеток с использованием ручного резинового пресса. Ниже приведены целевые массы для следующих положительных свойств вместе с рекомендуемыми инструментами.

Таблица 15  
Масса таблеток и инструменты (40% лекарственного вещества)

Дозировка	Вес таблетки	Рекомендуемый инструмент
200 мг	500 мг	13/32 Круг
300 мг	750 мг	0,3200" x 0,6400"
400 мг	1000 мг	0,750" x 0,3125"

Оставшаяся конечная смесь была разделена на две (2) половины и спрессована до концентраций 300 и 400 мг. Для определения диапазона твердости и хрупкости таблетки прессовали в широком диапазоне сил давления. Результаты и Обсуждение

Исходя из данных и производственного опыта, текучесть смеси удовлетворительна. На роликах после роликового уплотнения заедания не наблюдалось. Во время цикла сжатия не было проблем с заеда-

нием/выборкой. Данные о растворении таблеток без покрытия по 400 мг выглядят хорошо с почти 100% высвобождением через 10 мин.

Таблица 16  
Физические свойства смеси

Свойство	Результаты
Насыпная плотность (г/мл)	0,6534
Насыпной объем утряски (г/мл)	0,8168
Индекс Карра	20,00
Индекс Хауснера	1,250
Реологические свойства	Нормальное

Таблица 17  
Распределение размеров частиц при 8 кН/см для 40% лекарственного вещества

PSD для силы RC 8 кН/см - рецептура API 40%						
Микроны	Размер ячейки сита	Вес брутто	Масса тары	Вес нетто	% Удержания	Совокупный %
850	20	44,64	43,9062	0,7338	15,36	15,36
425	40	41,081	38,4374	2,6436	55,35	70,71
180	80	36,5843	35,9735	0,6108	12,79	83,50
125	120	34,5042	34,3492	0,155	3,25	86,74
75	200	32,1574	31,8971	0,2603	5,45	92,19
53	270	33,2467	33,0968	0,1499	3,14	95,33
Коллектор мелких частиц	Чаша	22,112	21,8889	0,2231	4,67	100,00
	Всего			4,7765	100,00	

Таблица 18  
Испытания в процессе для 300 мг (40% лекарственного вещества)

Прием	Технические характеристики	1	2	3	4	5	Средн.
Мишень	Масса	757,1	761,1	761,9	758,2	759,6	759,6 мг
	Толщина	5,75	5,75	5,83	5,77	5,76	5,77 мм
	Твердость	21,6	18,1	21,2	19,2	19,5	19,9 кПа
Низкая твердость	Масса	760,7	749,6	746,1	748,7	750,9	751,2 мг
	Толщина	5,88	5,87	5,86	5,90	5,87	5,88 мм
	Твердость	14,7	14,1	15,5	15,9	12,9	14,5 кПа
Высокая твердость	Масса	750,8	750,9	754,2	750,0	751,2	751,4 мг
	Толщина	5,57	5,60	5,59	5,64	5,60	5,60 мм
	Твердость	23,8	24,5	25,8	26,5	26,0	25,3 кПа

Таблица 19  
Испытания в процессе для 400 мг (40% лекарственного вещества)

Прием	Технические характеристики	1	2	3	4	5	Средн.
Мишень	Масса	1030,2	1031,2	1025,7	1028,7	1010,6	1025,3 мг
	Толщина	7,00	7,01	6,98	7,00	6,94	6,99 мм
	Твердость	18,6	21,5	20,9	19,9	20,4	20,2 кПа
Низкая твердость	Масса	993,3	1032,8	1039,1	996,8	1026,4	1017,7 мг
	Толщина	7,31	7,25	7,20	7,21	7,24	7,24 мм
	Твердость	18,4	12,1	14,6	11,8	10,0	13,4 кПа
Высокая твердость	Масса	1029,9	1024,0	1022,2	1025,1	1014,9	1023,2 мг
	Толщина	6,77	6,75	6,70	6,68	6,72	6,72 мм
	Твердость	30,7	29,4	28,2	25,6	28,8	28,5 кПа

Аналитические результаты.

Ядра таблеток подвергали исследованиям растворения. См. фиг. 11 для профиля растворения. Растворение начинали со скоростью 75 об/мин и через 60 мин делали на 250 об/мин в течение следующих 30 мин.

Профиль растворения для препарата с 40% лекарственного вещества выглядел хорошо, поскольку 100% высвобождение было достигнуто в течение первых 10 мин.

Таблица 20  
Данные о растворении для 400 мг (40% лекарственного вещества)

Таблицы 400 мг; № Лота 024									
Масса таблетки (мг)	1026	1037	1019	1027	1027	1025			
Время (мин)	Сосуд 1	Сосуд 2	Сосуд 3	Сосуд 4	Сосуд 5	Сосуд 6	Среднее значение	С 3	% RSD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90	85	90	88	89	90	89	2	2,3
10	101	100	100	100	100	100	100	0	0,3
15	103	103	102	103	103	102	103	0	0,4
20	103	104	102	103	103	103	103	1	0,6
30	104	104	102	103	103	103	103	1	0,6
45	103	104	102	103	102	102	103	1	0,6
60	102	104	102	103	102	102	103	1	0,6
90	102	103	101	102	102	103	102,0	1	0,6

Результаты и обсуждение.

Была изготовлена партия технической применимости массой 500 грамм, и были сделаны следующие наблюдения:

Гранулы выглядели хорошо и имели хороший расход.

После уплотнения роликов наблюдалось некоторое прилипание, которое ранее не наблюдалось. Объемная плотность и плотность утряски конечной смеси были аналогичны предыдущим партиям.

Во время сжатия из дозатора в суппорт проблем с потоком не наблюдалось. На инструменте не было залипаний.

Таблетки первоначально прессовали до твердости около 16 кП, но наблюдались некоторые сколы/кромки в конце 200 оборотов на рыхлость, и, следовательно, твердость увеличивалась до около 19 кП на оставшуюся часть цикла.

Время распада составляло менее 2 мин.

На таблетки наносили покрытие Opadry AMB II High Performance Moisture Barrier Film Coating 88A180040 White. Во время нанесения покрытия на таблетке наблюдались следы потертостей, а также небольшие сколы и крошки.

Результаты и обсуждение.

Чтобы преодолеть проблемы, обнаруженные в первой партии технической применимости (партия № 141), были рекомендованы следующие изменения:

Увеличить содержание внутригранулярного стеарата магния с 0,5% до 0,75%, чтобы потенциально уменьшить налипание на валики во время валкового прессования.

Прессуют таблетки с более высокой твердостью, что улучшит хрупкость таблеток и снизит потенциальное скалывание и образование кромок во время покрытия. Рекомендуемая целевая твердость 20 кПа.

Покрывать противень Opadry перед загрузкой таблеток на противень, чтобы предотвратить появление следов потертостей.

Попробовать Opadry II White 85F18422 вместо Opadry AMB II High Performance Moisture Barrier Film Coating 88A180040 White.

Партия технической применимости 2.

Вторая партия разработки была изготовлена на основе наблюдений и результатов первой партии технической применимости. Таблетки были изготовлены с высокой твердостью (NLT 20 кПа) и покрыты Opadry II White 85F18422. Во время изготовления проблем не наблюдалось. Основываясь на успешном производстве партии технической применимости, текущий производственный процесс и рецептура рекомендуются для обеспечения стабильности и увеличения объемов партии.

Таблица 21

Компонент	Функция	% мас/мас
<b>ВНУТРИГРАНУЛЯРНЫЙ</b>		
Соединение 1	Активное вещество	25,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel DG),	Наполнитель	57,50
Прежелатинизированный крахмал (Крахмал 1500)	Разрыхлитель/связующее	5,00
Тальк 194	Глидант	2,00
Повидон, (Plasdone K-29/32)	Связующее	3,00
Стеарат магния (растительного происхождения, Нуqual)	Смазывающее вещество	0,75
ВСЕГО		93,25
<b>ЭКСТРАГРАНУЛИРОВАННЫЙ</b>		
Прежелатинизированный крахмал (Крахмал 1500)	Разрыхлитель/связующее	5,00
Коллоидный диоксид кремния, /JP (Cab-O-Sil M5P)	Глидант	0,75
Стеарат магния (растительного происхождения, Нуqual)	Смазывающее вещество	1,00
ВСЕГО		100,00
<b>ПОКРЫТИЕ ПЛЕНКИ</b>		
Opadry II AMB Влагозащитное покрытие белое	Плёночная оболочка	5,00
Дистиллированная вода	Растворитель	Н/П
<b>ВСЕГО</b>		105,00

Аналитические результаты.

Таблица 22  
Результаты нулевой стабильности (покрытие 200 мг АМВ)

Исследование	Нулевое время	
<b>ВНЕШНИЙ ВИД</b> <i>Технические характеристики: Отчет о результатах</i>	Таблетки овальной формы	
<b>АНАЛИЗ</b> <i>Технические характеристики: 90,0-110,0% от заявленного на этикетке</i>	101,9%	
<b>СОПУТСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА</b> <i>Технические характеристики: Соединение 1А: не более 1,0% Индивидуальное: Не более 0,5% Всего: не более 4,0% Укажите отдельные родственные вещества по относительному времени удерживания.</i>	Сопутствующее вещество	Масса %
	RRT 0,37	0,17
	RRT 0,45	0,07
	RRT 0,60	0,13
	RRT 1.43 (Соединение 1А)	0,14
	RRT 1,65	0,05
	RRT 1,92	0,06
	RRT 1,99	0,15
Всего	0,77	
<b>СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ</b> <i>Технические характеристики: Отчет о результатах</i>	Преп-1: 3,1121% Преп-2: 3,0522% Преп-3: 3,0100% Среднее значение: 3,1%	

Таблица 23  
Результаты нулевой стабильности (покрытие 400 мг АМВ)

Исследование	Нулевое время	
<b>ВНЕШНИЙ ВИД</b> <i>Технические характеристики: Отчет о результатах</i>	Белые таблетки овальной формы	
<b>АНАЛИЗ</b> <i>Технические характеристики: 90,0-110,0% от заявленного на этикетке</i>	103,5%	
<b>СОПУТСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА</b> <i>Технические характеристики: Соединение 1А: не более 1,0% Индивидуальное: Не более 0,5% Всего: не более 4,0% Укажите отдельные родственные вещества по относительному времени удерживания.</i>	Сопутствующее вещество	Масса %
	RRT 0,37	0,17
	RRT 0,45	0,07
	RRT 0,60	0,12
	RRT 1.43 (Соединение 1А)	0,13
	RRT 1,65	0,06
	RRT 1,92	0,06
	RRT 1,99	0,15
	Всего	0,76

<b>СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ</b> <i>Технические характеристики: Отчет о результатах</i>	Преп-1: 2,6745%								
	Преп-2: 2,6631%								
Преп-3: 2,6695%									
Среднее значение: 0,2%									
<b>РАСТВОРЕНИЕ</b> <i>Технические характеристики: Q = 65% через 45 минут</i>	Время	Растворено %						Среднее	СЗ
	(мин)	1	2	3	4	5	6	значение	
5		34	27	29	60	27	32	35	12
10		87	65	64	97	77	74	77	13
15		100	95	88	102	98	97	97	5
20		102	102	100	102	102	101	102	1
30		103	103	104	102	103	103	103	1
45		103	103	104	102	103	103	103	1
60		103	103	103	102	103	102	102	0
75		102	103	103	101	102	102	102	1

Лекарственное вещество соединения 1 проявляет плохую текучесть. Процесс производства 25% лекарственного препарата был успешно выполнен в Quotient Sciences. Была разработана более высокая лекарственная загрузка с 40% API в рецептуре. Первая опытная партия с новым составом была успешно изготовлена для производства таблеток по 300 и 400 мг.

Чтобы оценить осуществимость производства и подтвердить повторяемость/надежность состава и процесса, использовали вторую партию лекарственного вещества для производства другой партии с 40% лекарственного вещества (высокая лекарственная загрузка) в составе. Во время первой партии, выполненной с технической возможностью, на валках наблюдали незначительное прилипание во время валкового прессования, а во время нанесения покрытия на таблетки наблюдались царапины и сколы. Основываясь на первой партии технической применимости, была изготовлена вторая партия технической применимости с увеличением внутригранулярного стеарата магния с 0,5% до 0,75% в составе, и для устранения дефектов, наблюдаемых во время нанесения покрытия, таблетки были спрессованы с более высокой твердостью, что сделало их более рыхлыми и уменьшило потенциальные сколы. Кроме того, чашу для нанесения покрытия покрывали раствором для покрытия перед загрузкой таблеток, чтобы уменьшить царапины. Изменения, внесенные в рецептуру и процесс, помогли получить приемлемый готовый продукт без каких-либо проблем в производственном процессе. Две партии для проверки стабильности: одна с 25%-ной загрузкой лекарственного средства (концентрация 200 мг) и одна с 40%-ной загрузкой лекарственного средства (концентрация 400 мг) были изготовлены на основе оптимизированных параметров процесса из переданных технологий, опытной партии и партии технической применимости. Таблетки с покрытием были упакованы во флаконы объемом 30 куб по 14 таблеток в каждом флаконе, и они стали стабильными при условиях хранения при 2-8°C и 25°C/60% относительной влажности. Все параметры процесса и результаты производственных испытаний соответствовали спецификациям, указанным в документации партии. Результаты однородности состава (значения AV) составили 2,0 и 4,4 с RSD = 0,8% и 1,2% для дозировок 200 и 400 мг соответственно. Значения AV для обеих содержаний активного вещества находились в пределах спецификации стандартов USP и составляли менее 15. Все дополнительные заключительные испытания соответствовали утвержденным техническим характеристикам.

В табл. 24 описан состав таблеток соединения 1, приготовленных как обычная смесь 14 кг, разделенная для производства таблеток соединения 1 100 мг и 200 мг.

Таблица 24  
Состав партии для таблеток соединения 1, 100 мг и 200 мг

Компонент	100 мг Соединения 1		200 мг Соединения 1	
	Количество на таблетку - (% мас.)	Количество на 1000 таблеток	Количество на таблетку - (% мас.)	Количество на 1000 таблеток
Соединение 1	100 мг (25,0%)	100 г	200 мг (25,0%)	200 г
Avicel DG <sup>3</sup>	231 мг (57,75% <sup>1</sup> )	231 г	462 мг (57,75% <sup>1</sup> )	462 г
Прежелатинизированный крахмал	40 мг (5,0% <sup>1</sup> , 5% <sup>2</sup> )	40 г	80 мг (5,0% <sup>1</sup> , 5% <sup>2</sup> )	80 г
Коллоидный диоксид кремния (Cab-o-sil M5P)	3 мг (0,75 % <sup>2</sup> )	3 г	6 мг (0,75 % <sup>2</sup> )	6 г
Повидон	12 мг (3,0% <sup>1</sup> )	12 г	24 мг (3,0% <sup>1</sup> )	24 г
Тальк	8 мг (2,0% <sup>1</sup> )	8 г	16 мг (2,0% <sup>1</sup> )	16 г
Стеарат магния (HyQual) Овощной источник	6 мг (0,5% <sup>1</sup> , 1,00 % <sup>2</sup> )	6 г	12 мг (0,5% <sup>1</sup> , 1,00 % <sup>2</sup> )	12 г
<b>Масса ядра (мг)</b>	400 мг	400 г	800 мг	800 г
Опадугу II AMB, покрытие белое <sup>4</sup>	20 мг (5,0%)	20 г	40 мг (5,0%)	40 г
Дистиллированная вода	Не применимо	Н/П	Не применимо	Н/П
<b>Масса таблетки с покрытием (мг)</b>	420 мг	420 г	840 мг	840 г

<sup>1</sup> - интрагранулярный;

<sup>2</sup> - экстрагранулированный;

<sup>3</sup> - Avicel DG представляет собой вспомогательное вещество совместной обработки, которое содержит микрокристаллическую целлюлозу и безводный дикальцийфосфат, оба из которых соответствуют требованиям спецификации USP и Ph.Eur. (75% микрокристаллической целлюлозы и 25% безводного двухосновного фосфата кальция);

<sup>4</sup> - пленочное покрытие Опадугу II AMB производимое ColorCon и состоит из поливинилового спирта (USP, FCC, Ph. Eur, JPE), тальк (USP, FCC, Ph. Eur, JP, JECFA), диоксид титана (USP, FCC, Ph. Eur, JP, ChP, GB), глицерил-монокаприлокапрат (NF, Ph. Eur) и лаурилсульфат натрия (NF, Ph. Eur, JP, ChP). Этот агент пленочного покрытия обычно используется в фармацевтической промышленности.

Примеры 2А-2В.

Два исследования Фазы 1 были завершены на здоровых добровольцах мужского и женского пола. Всего в этих исследованиях приняли участие 166 субъектов; 128 получили по меньшей мере одну дозу соединения 1, а 38 получили соответствующее плацебо. Изученные составы соединения 1 включают соединение 1, вводимое внутривенно, соединение 1, вводимое перорально в виде таблетки, и соединение 1, вводимое перорально в виде жидкости.

В исследовании № 1 соединения 1 оценивалась РК после внутривенного введения однократной или многократной доз соединения 1, включая возможность применения режима ударной дозы. В исследовании № 2 соединения 1 оценивалась РК после перорального введения однократной или многократной дозы соединения 1. Кроме того, в исследовании № 2 соединения 1 было три вложенные когорты, которые оценивали внутривенную/пероральную биодоступность, влияние пищи на абсорбцию, и потенциал меж-

лекарственного взаимодействия.

Пример 2А.

Исследование № 1 соединения 1.

Это была Фаза 1, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с увеличением однократной возрастающей дозы (SAD) и многократной возрастающей дозы (MAD) с участием 120 здоровых мужчин и женщин. Цели исследования заключались в оценке безопасности, переносимости и фармакокинетики однократной и многократной доз соединения 1, вводимых внутривенной (I.V.) инфузией. В фазе однократной возрастающей дозы (SAD) когорты с 1 по 6 и с 11А по 11D получали однократные дозы. Для когорт с 11А по 11D время инфузии варьировалось от 0,5 до 3 ч для оценки взаимосвязи между  $C_{max}$  и переносимостью. В фазе многократной возрастающей дозы (MAD) когорты с 7 по 10 получали многократные дозы в течение 14 дней, а в когорте 12 изучали возможность режима ударной дозы. Когорты дозирования описаны в табл. 25.

Образцы крови для определения концентраций соединения 1 и соединения 1А в плазме собирали до и в подходящее время в процессе всех однократных и многократных введений соединения 1. Для когорт SAD 1-6 собирали пробы мочи для определения соединения 1А через 48 ч после дозирования.

Восемьдесят (80) субъектов были включены в когорты SAD с 1 по 6 и с 11А по 11D.

В каждой когорте шесть субъектов были рандомизированы в когорту соединения 1 и два субъекта в когорту плацебо. Все 60 субъектов, рандомизированных по соединению 1, завершили прием. Пятьдесят девять (59) субъектов завершили исследование.

Сорок (40) субъектов были включены в когорты с 7 по 10 MAD и когорту с нагрузочной дозой 12. В каждой когорте шесть субъектов были рандомизированы в когорту соединения 1 и два субъекта в когорту плацебо. Два (2) субъекта, один в когорте 7 (50 мг) и один в когорте 12 с нагрузочной дозой, не завершили дозирование.

Таким образом, популяция PK-анализа состояла из 60 субъектов в фазе SAD и 28 субъектов в фазе MAD.

Таблица 25  
Исследование № 1 соединения 1: проведенное лечение

Обработка	Продолжительность инфузии (часы)	Частота	Условия
<b>Когорты 1-6, исследование однократной возрастающей дозы</b>			
10 мг Соединения 1 1/3 часа IV	3	однократно	воздерживаться от пищи
30 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	однократно	воздерживаться от пищи
100 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	однократно	воздерживаться от пищи
200 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	однократно	воздерживаться от пищи
275 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	однократно	воздерживаться от пищи
350 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	однократно	воздерживаться от пищи
<b>Когорты 7-10, исследование множественных возрастающих доз</b>			
50 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	один раз в сутки в течение 14 дней	воздерживаться от пищи
150 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	один раз в сутки в течение 14 дней	воздерживаться от пищи
300 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	один раз в сутки в течение 14 дней	воздерживаться от пищи
600 мг Соединения 1 1/3 ч IV	3	один раз в сутки в течение 14 дней	воздерживаться от пищи

<b>Когорты 11a-d, исследование однократной дозы - оценка различных режимов дозирования/скоростей инфузии</b>			
1000 мг Соединения 11/3 ч IV	3	однократно	воздерживат ься от пищи
1000 мг Соединения 11/2 ч IV	2	однократно	воздерживат ься от пищи
1000 мг Соединения 11/1 ч IV	1	однократно	воздерживат ься от пищи
1000 мг Соединения 11/0,5 ч IV	0,5	однократно	воздерживат ься от пищи
<b>Когорта 12, исследование множественных доз - оценка различных режимов дозирования - ударная доза</b>			
Ударная доза 1000 мг + 600 мг многократная доза	2 1	два раза в день в День 1* один раз в день на 2-7 Дни	воздерживат ься от пищи

\*с 9 ч между началом инфузий.

После внутривенного введения соединения 1 в однократных дозах от 10 мг до 350 мг в течение 3 ч (фиг. 2А-2В) и 1000 мг в течение 0,5-3 ч наблюдалось дозозависимое увеличение среднего геометрического концентрации в плазме соединения 1А (фиг. 2А-2В). Средние геометрические значения для  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{(inf)}$  также увеличивались с дозой (табл. 6 и табл. 7) и графики log-log индивидуальных значений  $C_{max}$  (3 ч инфузии) и  $AUC_{(inf)}$  (все инфузии) в зависимости от дозы были линейными с наклоном, то есть параметр  $b$  модели мощности, равный  $0,929 \pm 0,021$  и  $1,01 \pm 0,020$ , соответственно, демонстрируя пропорциональную дозе или линейную РК в 100-кратном диапазоне.

Медиана  $t_{max}$  соответствовала времени инфузии для 3-часовой инфузии (Когорты 1-6 и 11А) (табл. 26 и табл. 27) и 0,5-2-часовой инфузии (Когорты 11В-11D) (табл. 7), что указывало на быстрое и почти полное превращение соединения 1 в соединение 1А. В соответствии с уменьшением времени инфузии  $C_{max}$  увеличивалась по мере того, как время инфузии для Когорты 11, Когорт 11А-11D уменьшалось (фиг. 2А-2В и табл. 7).  $AUC_{(inf)}$  является функцией только дозы и была постоянной во всех 4 когортах (табл. 7).

Средние геометрические значения  $CL$  и  $V_z$  были согласованы для десяти обработок однократной дозой, вводимой внутривенно, а средние геометрические значения для  $T_{1/2}$  находились в диапазоне от 39,2 до 74,9 ч (табл. 6 и 7). Выведение неизменного соединения 1А с мочой было незначительным, со средним геометрическим в диапазоне от 0,0041% до 0,0150% дозы (табл. 6).

Таблица 26

Сводка фармакокинетических параметров для соединения 1А после внутривенной инфузии 10, 30, 100, 200, 275 и 350 мг соединения 1 в течение 3 ч здоровым субъектам

Параметр*	Когорта 1 10 мг/ 3 ч	Когорта	Когорта	Когорта	Когорта	Когорта
		2 30 мг/ 3 ч	3 100 мг/ 3 ч	4 200мг/ 3 ч	5 275мг/ 3 ч	6 350мг/ 3 ч
C <sub>max</sub> (нг/мл)	161 [21,6] (6)	477 [13,5] (6)	1 444 [18,5] (6)	2,412 [19,3] (6)	3 964 [23,7] (6)	4 326 [14,0] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	3,00 (6) [3,00-3,00]	3,00 (6) [3,00- 3,07]	3,00 (6) [3,00- 3,02]	3,00 (6) [2,00- 3,15]	3,00 (6) [3,00- 3,00]	3,00 (6) [3,00- 3,03]
AUC(0-24) (час×нг/мл)	1 536 [26,8] (6)	4 325 [10,5] (6)	14 359 [18,4] (6)	20 748 [20,0] (6)	37 066 [25,5] (6)	38 168 [17,4] (6)
AUC(0-t) (час×нг/мл)	2 379 [27,1] (6)	14 079 [22,2] (6)	47 400 [11,8] (6)	76 000 [27,7] (6)	114 256 [15,6] (6)	153 440 [11,6] (6)
AUC(inf.) (час×нг/мл)	4 048 [26,9] (6)	16 645 [34,7] (6)	50 370 [17,85] (6)	83 169 [30,1] (6)	119 740 [15,6] (6)	173 418 [14,1] (6)
λ <sub>z</sub> (1/ч)	0,0177[32,9] (6)	0,0114 [39,7] (6)	0,0132 [41,4] (6)	0,0104 [24,3] (6)	0,0143 [33,2] (6)	0,0093 [29,3] (6)
t <sub>1/2</sub> (ч)	39,2 [32,9] (6)	61,0 [39,7] (6)	52,5 [41,4] (6)	67,0[24,3] (6)	48,6 [33,2] (6)	74,9 [29,3] (6)
CL (мл/ч)	1 890 [26,9] (6)	1 379 [34,7] (6)	1 519 [17,9] (6)	1 840 [30,1] (6)	1 757 [15,6] (6)	1 544 [14,1] (6)
(мл/ч./кг)	27,0 [31,8] (6)	19,6 [24,8] (6)	24,8 [17,3] (6)	25,5 [25,2] (6)	25,0 [12,0] (6)	20,9 [14,6] (6)
V <sub>z</sub> (L)	107 [34,7] (6)	121 [16,5] (6)	115 [24,3] (6)	178 [29,8] (6)	123 [33,7] (6)	167 [21,3] (6)
(Л/кг)	1,53 [29,4] (6)	1,72 [21,4] (6)	1,88 [28,9] (6)	2,46 [14,2] (6)	1,75 [32,2] (6)	2,26 [24,9] (6)
Мочевыделение Количество (мкг)	0,314 [82,7] (6)	3,44 [176] (6)	7,60 [23,4] (6)	16,2 [22,3] (6)	19,7 [27,0] (6)	26,4 [26,0] (6)
Процентная доза†	0,0041 [82,7] (6)	0,0150 [176] (6)	0,0099 [23,4] (6)	0,0106 [22,3] (6)	0,0094 [27,0] (6)	0,0099 [26,0] (6)

\* Среднее геометрическое [геометрический% CV] (N), кроме t<sub>max</sub>, для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

† С поправкой на разницу в молекулярной массе.

Таблица 27

Сводка фармакокинетических параметров соединения 1А после I.V. вливания 1000 мг соединения 1 в течение 0,5-3 ч здоровым субъектам

Параметр*	Когорта 11			
	1000мг / 3 ч	1000мг / 2 ч	1000мг / 1 ч	1000мг / 0,5 ч
C <sub>max</sub> (нг/мл)	11 946 [28,3] (6)	15 648 [31,0] (6)	20 118 [17,5] (6)	24 892 [07,5] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	3,02 (6) [3,00-3,05]	2,02 (6) [1,50-2,03]	1,02 (6) [1,00-1,18]	0,52 (6) [0,50-1,02]
AUC(0-24) (час×нг/мл)	117,369[35,4] (6)	129 978 [38,5] (6)	133 888 [20,4] (6)	131 108 [38,0] (6)
AUC(0-t) (час×нг/мл)	362, 689 [20,3] (6)	476 305 [24,5] (6)	480 944 [7,71] (6)	402, 850 [18,2] (6)
AUC(inf.) (час×нг/мл)	400 438 [20,9] (6)	540 759 [26,9] (6)	535 942 [9,24] (6)	433 780 [17,2] (6)
λ <sub>z</sub> (1/ч)	0,0125 [38,3] (6)	0,0096 [43,7] (6)	0,0102 [37,6] (6)	0,0125 [ 47,1] (6)
t <sub>1/2</sub> (ч)	55,7 [38,3] (6)	72,5 [43,7] (6)	67,7 [37,6] (6)	55,6 [47,1] (6)
CL (мл/ч)	1 911 [20,9] (6)	1 415 [26,9] (6)	1 428 [09,2] (6)	1 764 [17,2] (6)
(мл/ч./кг)	25,1 [16,7] (6)	23,2 [28,8] (6)	21,6 [15,6] (6)	24,6 [15,2] (6)
V <sub>z</sub> (L)	153 [49,0] (6)	153 [49,0] (6)	139 [31,1] (6)	141 [50,1] (6)
(Л/кг)	2,02 [39,9] (6)	2,43 [46,3] (6)	2,11 [28,4] (6)	19,7 [40,1] (6)

\* Среднее геометрическое [геометрический% CV] (N), кроме t<sub>max</sub>, для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

После многократного внутривенного введения соединения 1 в дозе 50, 150, 300 и 600 мг в течение 3 часов QD × 14 дней наблюдалось дозозависимое увеличение средней геометрической концентрации в плазме соединения 1А (фиг. 3А-3В). Средние геометрические значения для C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-24</sub> также увеличивались с дозой (табл. 28) и графики с логарифмическим масштабом на обеих осях индивидуальных значений C<sub>max</sub> в равновесном состоянии (Когорты 7-10, 3-часовые инфузии) и AUC<sub>0-24</sub> (Когорты с 7 по 10, день 14; Когорта 12, день 7) в зависимости от дозы были линейными с наклоном, т.е. параметром модели мощности b, равным 1,039 ± 0,031 и 1,015 ± 0,043, соответственно, демонстрируя пропорциональную дозе или линейную РК.

Медиана t<sub>max</sub> соответствовала времени инфузии 3 ч для Когорт с 7 по 10 (табл. 28). Средние геометрические значения для CL и V<sub>z</sub> были согласованы между 4 когортами MAD I.V. (табл. 28) и когортой режима нагрузки (табл. 29). Средние геометрические значения для t<sub>1/2</sub> варьировались от 48,0 до 69,0 ч для тех же когорт (табл. 28 и 29).

Средняя кумуляция соединения 1 А, оцененная как отношение C<sub>max</sub> или AUC<sub>0-24</sub> на 14-й день и на 1-й день, составляла 1,96 и 3,27, соответственно, без явных тенденций среди 4 когорт, которым вводили соединение 1 в течение 3 ч.

Лучше всего лечить грибковые инфекции, достигнув терапевтического воздействия как можно скорее. Однако, как показано на фиг. 3А-3В и табл. 28, устойчивое состояние достигается где-то между 7 и 14 днями, в зависимости от t<sub>1/2</sub> индивидуума. Поэтому режим нагрузки был исследован с целью как можно скорее достичь устойчивого состояния облучения. На основе моделирования был выбран режим 1000 мг/2 ч × 2 в 0 и 9 ч в день 1 с последующим приемом 600 мг/1 ч QD в дни 2-7, чтобы как можно скорее достичь устойчивого состояния. Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А для этого режима, по-видимому, достигают стабильного состояния к 4 дню (фиг. 4А-4В), как и средние геометрические значения для C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-24</sub> (табл. 29). Сравнение C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-24</sub> на 7-й день для режима нагрузки (табл. 29) с таковыми на 14-й день для 600 мг/3 ч × 14 дней, то есть без режима нагрузки (табл. 28), показывает разумное согласование, когда разница времени инфузии для дозы 600 мг между двумя когортами принимается во внимание. Это говорит о том, что режим нагрузки соответствует цели как

можно скорее достичь установившегося состояния.

Таблица 28

Сводка фармакокинетических параметров для соединения 1А после внутривенной инфузии 50, 150, 300 и 600 мг соединения 1 в течение 3 ч QD × 14 дней для здоровых субъектов

Параметр*	Когорта 7 50 мг / 3 ч	Когорта 8 150 мг / 3 ч	Когорта 9 300 мг / 3 ч	Когорта 10 600 мг / 3 ч
День 1				
С <sub>max</sub> (нг/мл)	669 [20,9] (5)	1 865 [12,4] (6)	3 687 [27,0] (6)	7 572 [15,5] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	3,00 (5) [3,00–3,00]	3,00 (6) [3,00–3,02]	3,00 (6) [3,00–3,00]	3,00 (6) [2,00–3,02]
AUC(0-24) (ч×нг/мл)	6 388 [21,6] (5)	19 382 [19,7] (6)	37 059 [33,8] (6)	72 679 [10,1] (6)
День 7				
С <sub>max</sub> (нг/мл)	1 091 [16,6] (5)	3 090 [8,84] (6)	6 654 [17,6] (6)	14 491 [8,37] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	3,00 (5) [3,00–3,03]	3,00 (6) [3,00–3,03]	3,00 (6) [2,00–3,00]	3,03 (6) [2,00–3,05]
AUC(0-24) (час×нг/мл)	17 566 [14,4] (5)	48 682 [9,35] (6)	104 080 [24,3] (6)	217 089 [9,21] (6)
День 14				
С <sub>max</sub> (нг/мл)	1 182 [15,4] (5)	3 424 [7,17] (6)	7 523 [15,28] (6)	15 364 [14,3] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	3,00 (5)	3,02 (6) [3,00–3,52]	3,02 (6) [3,02–3,50]	3,00 (6) [3,00–3,00]
AUC(0-24) (час×нг/мл)	20 266 [19,5] (5)	51 907 [14,0] (6)	118 362 [24,6] (6)	245 049 [12,1] (6)
λ <sub>z</sub> (1/ч)	0,0100 [43,9] (5)	0,0132 [51,4] (5)	0,0131 [30,7] (6)	0,0107 [26,0](6)
t <sub>1/2</sub> (ч)	69,0 [43,9] (5)	52,6 [51,4] (5)	53,1 [30,7] (6)	64,8 [26,0] (6)
CL (мл/ч)	1 888 [19,5] (5)	2 211 [14,0] (6)	1 939 [24,6] (6)	1 873 [12,1] (6)
(мл/ч/кг)	24,5 [20,0] (5)	27,7 [17,3] (6)	29,0 [15,1] (6)	29,4 [18,8] (6)
V <sub>z</sub> (L)	188 [34,3] (5)	174 [42,1] (5)	148 [33,5] (6)	175 [16,7] (6)
(Л/кг)	2,44 [35,9] (5)	2,17 [36,9] (5)	2,22 [28,5] (6)	2,75 [22,9] (6)

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), кроме t<sub>max</sub>, для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

Таблица 29

Сводка фармакокинетических параметров для соединения 1А после внутривенной инфузии в режиме загрузки 1000 мг соединения 1 в течение 2 ч в 0 и 9 ч в день 1 с последующим введением 600 мг в течение 1 ч QD × 6 дней, дни со 2 по 7, здоровым субъектам

Параметр*	1000 мг / 2 часа в 0 и 9	600 мг / 1 час QD	
	часов День 1	День 4	День 7
C <sub>max</sub> (нг/мл)	15 738 [25,2] (5)	17 863 [11,6] (5)	17 662 [9,14] (5)
T <sub>max</sub> (ч)	11,0 (5) [11.0– 11.1]	1,00 (5) [1.00– 1.00]	1,00 (5) [0.50– 1.00]
AUC(0-24)(ч×нг/мл)	211 293 [19,9] (5)	219 458 [5,58] (5)	200 790 [13,3] (5)
λ <sub>z</sub> (1/ч)	—†	—†	0,0145 [41,4] (4)
t <sub>1/2</sub> (ч)	—†	—†	48,0 [41,4] (4)
CL	—†	—†	—†
(мл/ч)	—†	—†	2 286 [13,3] (5)
(мл/ч./кг)	—†	—†	33,4 [14,4] (5)
V <sub>z</sub>	—†	—†	—†
(L)	—†	—†	162 [30,8] (4)
(Л/кг)	—†	—†	2,27 [34,4] (4)

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), кроме t<sub>max</sub>, для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

† Параметр не применим к дню исследования.

Циркулирующие фосфатазы играют роль в биоконверсии пролекарства фосфата, соединения 1, к активной части соединения 1А в крови человека. Это также очевидно из данных зависимости концентрации в плазме соединения 1 от времени. Пролекарство быстро превращается в активную составляющую, поскольку концентрации пролекарства <LOQ максимум через 8 ч после начала инфузии, а t<sub>max</sub> для активного вещества достигается, по существу, в конце инфузии пролекарства. Воздействие пролекарства составляет <5% от воздействия активного вещества. PK-анализ ограничивался расчетом C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, и AUC<sub>0-t</sub> после однократной и многократной доз.

После внутривенного введения соединения 1 в однократных дозах от 10 мг до 350 мг в течение 3 ч и 1000 мг в течение 0,5-3 ч наблюдалось дозозависимое увеличение средних геометрических концентраций в плазме соединения 1 (фиг. 5А-5В). Средние геометрические значения C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, и AUC<sub>0-inf</sub> также увеличивались с дозой (табл. 10 и табл. 11).

Медиана t<sub>max</sub> обычно была короче, чем время инфузии для 3-часовых инфузий (Когорты 1-6 и 11А) (табл. 30 и 31), а также для 0,5-2-часовых инфузий (Когорты 11В-11D) (табл. 31) наиболее вероятно из-за быстрого превращения соединения 1 в соединение 1А.

Таблица 30

Сводка фармакокинетических параметров для соединения 1 после внутривенной инфузии 10, 30, 100, 200, 275 и 350 мг соединения 1 в течение 3 ч здоровым субъектам

Параметр*	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4	Когорта 5	Когорта 6
	10 мг / 3 ч	30 мг / 3 ч	100 мг / 3 ч	200 мг / 3 ч	275 мг / 3 ч	350 мг / 3 ч
С <sub>max</sub> (нг/мл)	26,9 [8,46] (6)	92,3 [31,3] (6)	318 [21,9] (6)	634 [28,1] (6)	954 [9,58] (6)	1 185 [39,6] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	2,01 (6) [0.50– 3.00]	0,50(6) [0.50– 2.00]	2,00(6) [0.50– 3.00]	2,00(6) [0.50– 4.00]	2,00(6) [0.50– 3.00]	2,00(6) [0.50– 3.03]
AUC(0-t)(ч×нг/мл)	70,5 [8,24] (6)	250 [26,9] (6)	2 426 [10,5] (6)	1 478 [25,2] (6)	2 426 [10,5] (6)	2 952 [27,6] (6)

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), кроме t<sub>max</sub>, для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

Таблица 31

Сводка фармакокинетических параметров соединения 1 после I.V. вливания 1000 мг Соединения 1 в течение 0,5-3 ч здоровым субъектам

Параметр*	Когорта 11			
	1000 мг / 3 ч	1000 мг / 2 ч	1000 мг / 1 ч	1000 мг / 0,5 ч
С <sub>max</sub> (нг/мл)	2 913 [10,2] (6)	4 682 [27,3] (6)	9 244 [18,4] (6)	17 686 [17,8] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	2,00 (6) [2,00–3,05]	1,00 (6) [0,50–1,50]	0,54 (6) [0,33–1,02]	0,36 (6) [0,17–0,50]
AUC(0-t) (час×нг/мл)	8 185 [10,1] (6)	8 078 [29,7] (6)	9 019 [24,4] (6)	8 809 [23,1] (6)

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), кроме t<sub>max</sub>, для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

После внутривенного введения соединения 1 в многократных дозах 50, 150, 300 и 600 мг в течение 3 ч QD × 14 дней наблюдалось дозозависимое увеличение средней геометрической концентрации в плазме соединения 1 (фиг. 6А-6В). Средние геометрические значения С<sub>max</sub> и АUC<sub>0-t</sub> также увеличивались с дозой (табл. 32). Медиана t<sub>max</sub> обычно была короче, чем время инфузии для 3-часовой инфузии, скорее всего, из-за быстрого превращения соединения 1 в соединение 1А. Из-за быстрого превращения соединения 1 в соединение 1А практически не наблюдалось накопления с сопоставимыми значениями для С<sub>max</sub> и АUC<sub>0-t</sub> в дни 1, 7 и 14 (табл. 32). Это также очевидно при сравнении дней 1, 4 и 7 для когорты ударной дозы (Когорта 12) (табл. 33 и фиг. 7А-7В).

Таблица 32

Сводка фармакокинетических параметров для соединения 1 после внутривенной инфузии 50, 150, 300 и 600 мг соединения 1 в течение 3 ч QD × 14 дней для здоровых субъектов

Параметр*	Когорта 7 50 мг / 3 ч	Когорта 8 150 мг / 3 ч	Когорта 9 300 мг / 3 ч	Когорта 10 600 мг / 3 ч
День 1				
С <sub>max</sub> (нг/мл)	121 [15,2] (5)	401 [26,4] (6)	806 [32,2] (6)	1 919 [13,4] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	2,00 (5) [0,50–3,00]	2,01 (6) [0,50–3,00]	2,00 (6) [0,50–3,00]	1,25 (6) [0,50–3,00]
AUC(0-24) (час×нг/мл)	318 [6,92] (5)	1 004 [28,4] (6)	2 159 [28,8] (6)	5 034 [17,1] (6)
День 7				
С <sub>max</sub> (нг/мл)	97,9 [38,1] (5)	349 [18,0] (6)	731 [19,0] (6)	1 920 [6,05] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	3,00 (5) [2,00–3,03]	3,00 (6) [2,00–3,03]	2,06 (6) [2,00–3,00]	2,51 (6) [2,00–3,05]
AUC(0-24) (час×нг/мл)	226 [48,7] (5)	801 [18,6] (6)	1 676 [16,9] (6)	4 455 [7,29] (6)
День 14				
С <sub>max</sub> (нг/мл)	121 [33,8] (5)	373 [21,2] (6)	863 [29,3] (6)	2 055 [20,9] (6)
T <sub>max</sub> (ч)	0,50 (5) [0,50–3,00]	0,50 (6) [0,50–3,00]	2,00 (6) [0,50–3,02]	2,00 (6) [0,50–3,00]
AUC(0-24) (час×нг/мл)	317 [39,8] (5)	987 [20,0] (6)	2 316 [24,0] (6)	5 511 [17,3] (6)

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), кроме t<sub>max</sub>, для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

Таблица 33

Сводка фармакокинетических параметров для соединения 1 после I.V. инфузии в режиме загрузки 1000 мг соединения 1 в течение 2 ч в 0 и 9 ч в День 1 с последующим введением 600 мг в течение 1 ч QD × 6 дней, дни 2-7, до здоровья субъектов

Параметр*	1000 мг / 2 часа в 0 и 9 часов День 1	600 мг / 1 час QD	
		День 4	День 7
С <sub>max</sub> (нг/мл)	4 881 [20,0] (5)	4 233 [12,5] (5)	4 875 [17,8] (5)
T <sub>max</sub> (ч)	10,0 (5) [0,50–10,1]	1,00 (5) [0,50–1,00]	1,00 (5) [0,50–1,00]
AUC(0-t) (час×нг/мл)	29 819 [11,2] (5)	7 235 [17,0] (5)	5 305 [27,1] (5)

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), кроме t<sub>max</sub>, для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

† Параметр не применим к дню исследования.

Концентрация в плазме целевого соединения 1А ( $AUC_{0-24}$ ) для клинической эффективности против *Candida* spp., *Aspergillus* spp., и трудно поддающихся лечению редких плесневых грибов (*Scedosporium* spp., *Fusarium* и *Mucorales* грибов) были превышены.

Соединение 1.

Воздействие пролекарства было непродолжительным и составляло <5% от воздействия активного соединения 1А, что исключает обширный РК-анализ. Воздействие после однократного и многократного приема увеличивалось в зависимости от дозы. Из-за быстрого превращения в соединение 1А, по существу, не происходит накопления соединения 1 после многократного дозирования.

Разовая доза - оценка различных режимов дозирования - скорость инфузии.

Общая заболеваемость ТЕАЕс.

В общей сложности 27 субъектов (84%) сообщили о 87 ТЕАЕс. Из них 5 субъектов (83%) сообщили о 13 ТЕАЕс в группе 1000 мг/3 ч; 6 субъектов (100%) сообщили о 22 ТЕАЕс в группе 1000 мг/2 ч; 6 субъектов (100%) сообщили о 25 ТЕАЕс в группе 1000 мг/1 ч; и 6 субъектов (100%) сообщили о 21 ТЕАЕс в группе 1000 мг/0,5 ч. Общее количество ТЕАЕс в соответствующих группах плацебо (2 субъекта в группе) варьировалось от 0 до 3, о чем сообщили в общей сложности 4 субъекта (50%).

Хотя процент субъектов, сообщающих о ТЕАЕс, был одинаковым среди разных групп, количество ТЕАЕс было ниже в группе 1000 мг/3 ч по сравнению с группами дозирования с более коротким периодом инфузии (1000 мг/2 ч, 1000 мг/1 ч и 1000 мг/0,5 ч). Количество ТЕАЕс было одинаковым в группах с 1000 мг/2 ч, 1000 мг/1 ч и 1000 мг/0,5 ч.

Множественная доза - оценка различных режимов дозирования - ударная доза.

Общая заболеваемость ТЕАЕс.

Все 8 субъектов в Когорте 12 (100%) сообщили в общей сложности о 41 ТЕАЕс. Из них 6 субъектов (100%), которым вводили схему ударной дозы соединения 1 (1000 мг соединения 1 внутривенно посредством 2-часовой инфузии дважды в день 1 с интервалом 9 часов между началом инфузий + 600 мг соединения 1 внутривенно путем 1-часовой инфузии QD в дни 2-7) сообщили о 38 ТЕАЕс и 2 субъекта (100%), которым вводили плацебо, сообщили о 3 ТЕАЕс.

Пример 2В.

Исследование № 2 соединения 1 было Фазой 1, двойным слепым, плацебо-контролируемым, рандомизированным исследованием на здоровых добровольцах, которое состояло из серии обработок однократной или многократной дозой. В фазе однократной возрастающей дозы (SAD) субъекты в Когорте 1а получали однократную внутривенную дозу в периоде А, а затем повышались однократные пероральные дозы в периоды от В до D. Субъекты в Когорте 1b получали однократную пероральную дозу в условиях еды и натощак в периоды Е и F. Субъекты в Когортах 2 и 3 получали пероральные дозы один раз в день в течение 14 дней, как и субъекты в Когорте 4 в рамках скрининга *in vivo* на предмет выявления потенциала лекарственного взаимодействия (DDI). Все субъекты Когорты 4 получали соединение 1; следовательно, эта когорта была без контроля плацебо. Когорты дозирования описаны в табл. 14.

Образцы крови для определения концентраций соединения 1 и соединения 1А в плазме собирали до и в подходящее время в процессе всех однократных и многократных введений соединения 1. Для когорт SAD 1а и 1b образцы мочи для определения соединения 1А собирали через 48 ч после дозирования.

Образцы крови для определения концентраций в плазме субстрата CYP собирали до и через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 и 24 ч после введения однократных доз в 1 и 15 дни. В исследовании приняли участие сорок шесть (46) субъектов: 8 в Когорте 1а, 10 в Когорте 1b и по 8 в Когортах 2 и 3. В каждой когорте 2 субъекта были рандомизированы в когорту плацебо, а остальные - в когорту соединения 1. Когорта 4 состояла из 12 субъектов, все из которых получали соединение 1. Все 38 субъектов, рандомизированных по соединению 1, завершили исследование и составили популяцию РК-анализа.

Таблица 34  
Исследование № 2 соединения 1: проведенное лечение

Обработка	Путь введения	Частота	Условия
<b>Когорта 1a, исследование однократной возрастающей дозы, перекрестное исследование [те же восемь субъектов в четырех группах дозировки]</b>			
200 мг sd Соединения 1	IV	однократно	воздерживаться от пищи
100 мг sd Соединения 1	таблетки	однократно	воздерживаться от пищи
300 мг sd Соединения 1	таблетки	однократно	воздерживаться от пищи
500 мг sd Соединения 1	таблетки	однократно	воздерживаться от пищи
<b>Когорта 1b, разовая доза - исследование влияния пищи, перекрестный дизайн</b>			
400 мг sd Соединения 1	таблетки	однократно	воздерживаться от пищи
400 мг sd Соединения 1	таблетки	однократно	подавать
<b>Когорты 2 и 3, исследование множественных возрастающих доз</b>			
500 мг md Соединения 1	таблетки	один раз в сутки в течение 14 дней	подавать
1000 мг md Соединения 1	таблетки	один раз в сутки в течение 14 дней	подавать
<b>Когорта 4, исследование лекарственного взаимодействия</b>			
500 мг md Соединения 1*	пероральный раствор	один раз в сутки в течение 14 дней	подавать

\* Однократные пероральные дозы 6 субстратов CYP (состоящие из 1 мг мидазолама, 10 мг гидробромида декстрометорфана, 50 мг кофеина, 20 мг бупропиона, 10 мг омепразола, 10 мг флурбипрофена) были даны за день до первой дозы соединения 1 и в последний день приема соединения 1. sd = разовая доза; md = многократная доза соединения 1А

После перорального введения соединения 1 в однократных дозах от 100 мг до 500 мг наблюдалось дозозависимое увеличение средней геометрической концентрации в плазме соединения 1А (фиг. 8А-8В). Средние геометрические значения для  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , и  $AUC_{(inf)}$  также увеличивались с дозой (табл. 35), а log-log графики индивидуальных значений  $C_{max}$  и  $AUC_{(inf)}$  в зависимости от дозы были линейными с наклоном, т.е. с параметром модели мощности  $b$ , равным  $0,935 \pm 0,077$  и  $1,04 \pm 0,046$ , соответственно, демонстрирующим пропорциональную дозе или линейную фармакокинетику. Средние значения  $t_{max}$  варьировались от 2,0 до 3,0 часов с постоянными диапазонами для 4 пероральных доз (табл. 35).

Средние геометрические значения для  $t_{1/2}$  находились в диапазоне от 44,9 до 64,7 часов для 4 пероральных обработок и составляли 49,1 ч для внутривенного лечения (табл. 35), что указывает на то, что абсорбция соединения 1 и/или превращение в соединение 1А не был ограничивающим скоростью этапом в фармакокинетику соединения 1А.

Средние геометрические значения для  $CL/F$  и  $V_z/F$  были согласованы между 4 пероральными препаратами (табл. 35) без явной зависимости от дозы. Среднее геометрическое значение  $t_{1/2}$  после перорального введения также соответствовало среднему значению для внутривенного введения в этом исследовании, 49,1 ч (табл. 35), а также среднему значению из Исследования № 1 соединения 1 (табл. 26-29), что

указывает на то, что абсорбция соединения 1 и/или превращение в соединение 1А не был ограничивающим этапом в фармакокинетике соединения 1А. Абсолютная биодоступность соединения 1А при пероральном приеме варьировала от 90,6% до 101,2% (табл. 35), что указывает на практически полное всасывание соединения 1 и превращение в соединение 1А. Следовательно, средние геометрические значения  $CL$  и  $V_z$  после внутривенного введения соответствовали  $CL/F$  и  $V_z/F$  после перорального введения (табл. 35).

Выведение неизмененного соединения 1А с мочой после перорального введения было незначительным, со средним геометрическим диапазоном от 0,009% до 0,012% дозы (табл. 35).

Средние геометрические концентрации в плазме соединения 1А (фиг. 9А-9В) после введения соединения 1 в условиях приема лекарственного средства после еды (с высоким содержанием жира/высокой калорийности) и натощак были сопоставимы. Среднее геометрическое значение  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{(inf)}$  было немного выше после приема с пищей (табл. 36). Соотношение геометрических средних методом наименьших квадратов (LSGMR) составило ~ 106% для всех 3 параметров, а соответствующие 90% доверительные интервалы для обоих AUC находились в пределах от 80,00% до 125,00% лимитов эквивалентности (табл. 36). Хотя медиана  $t_{max}$  в режиме приема пищи, 3,75 ч, была больше, чем в условиях голодания, 2,50 ч, диапазоны были сопоставимы (табл. 36). Введение соединения 1 с пищей с высоким содержанием жиров/калорий не оказывает значительного влияния на биодоступность соединения 1А.

Таблица 35

Сводка фармакокинетических параметров для соединения 1А после внутривенного вливания 200 мг соединения 1 в течение 3 ч и пероральных доз от 100 до 500 мг здоровым субъектам в условиях голодания

Параметр*	Когорта 1А				
	200 мг / 3 ч IV	100 мг Перор.	300 мг Перор.	400 мг Перор.	500 мг Перор.
$C_{max}$ (нг/мл)	2,635 [12.1] (6)	1,302 [22.7] (6)	3,754 [23.9] (6)	4,252 [21.9] (8)	6,407 [21.0] (6)
$T_{max}$ (ч)	3.00 (6) [2.00 – 3.00]	2.00 (6) [2.00 – 4.00]	2.50 (6) [1.00 – 4.00]	2.50 (8) [1.00 – 5.00]	3.00 (6) [2.00 – 4.00]
$AUC_{(0-24)}$ (ч × нг/мл)	24,387 [22.7] (6)	11,757 [29.6] (6)	35,613 [27.3] (6)	39,979 [24.3] (8)	59,001 [25.4] (6)
$AUC_{(0-t)}$ (ч × нг/мл)	86,300 [10.9] (6)	39,049 [14.8] (6)	118,208 [12.1] (6)	170,191 [16.4] (8)	196,804 [17.6] (6)
$AUC_{(inf)}$ (ч × нг/мл)	87,530 [9.85] (6)	39,644 [13.4] (6)	122,230 [10.1] (6)	177,134 [15.8] (8)	204,624 [13.7] (4)
$\lambda_z$ (1/ч)	0.0141 [28.9] (6)	0.0140 [27.7] (6)	0.0132 [35.2] (6)	0.0107 [29.0] (8)	0.0154 [32.6] (4)
$t_{1/2}$ (ч)	49.1 [28.9] (6)	49.5 [27.7] (6)	52.5 [35.2] (6)	64.7 [29.0] (8)	44.9 [32.6] (4)
$CL$ или $CL/F$ †					
(мл/ч)	1,748 [9.85] (6)	1,930 [13.4] (6)	1,878 [10.1] (6)	1,728 [15.8] (8)	1,870 [13.7] (4)
(мл/ч/кг)	22.6 [8.41] (6)	25.0 [8.93] (6)	24.3 [4.41] (6)	25.1 [12.2] (8)	25.1 [13.3] (4)
$V_z$ или $V_z/F$ †					
(л)	124 [37.5] (6)	138 [41.2] (6)	142 [45.7] (6)	161 [35.1] (8)	121 [44.1] (4)
(л/кг)	1.60 [28.7] (6)	1.78 [32.2] (6)	1.84 [35.6] (6)	2.35 [26.5] (8)	1.62 [34.5] (4)
Выведение с мочой					
Количество (нг)	15,783 [38.9] (6)	8,564 [29.2] (6)	27,075 [26.7] (6)	36,258 [26.2] (8)	34,200 [22.8] (6)
Процентное содержание	0.010 [38.9] (6)	0.011 [29.2] (6)	0.012 [26.7] (6)	0.012 [26.2] (8)	0.009 [22.8] (6)
$F$ (%)‡	—	90.6	93.1	101.2	93.5

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), за исключением  $t_{max}$ , для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

†  $CL$  и  $V_z$  относятся к внутривенному лечению, а  $CL/F$  и  $V_z/F$  - к пероральному лечению.

‡  $\ddagger$  С поправкой на разницу в дозе.

Таблица 36

Обобщение и статистическое сравнение фармакокинетических параметров для соединения 1А после пероральных доз 400 мг соединения 1 здоровым субъектам в условиях голодания и приема пищи

Параметр*	Когорта 1В — 400 мг		Соотношение Геом. средних	90% Доверит. Интервал
	Натощак	С пищей		
$C_{max}$ (нг/мл)	4,252 [21.9] (8)	4,520 [35.3] (8)	106.29	90.05 – 125.46
$T_{max}$ (ч)	2.50 (8) [1.00 – 5.00]	3.75 (8) [2.00 – 5.00]		
AUC(0-24) (ч × нг/мл)	39,979 [24.3] (8)	43,597 [22.5] (8)	106.00	101.09 – 111.15
AUC(0-t) (ч × нг/мл)	170,191 [16.4] (8)	180,401 [14.4] (8)		
AUC(inf) (ч × нг/мл)	177,134 [15.8] (8)	188,027 [14.6] (8)	106.15	101.44 – 111.08
$\lambda_z$ (1/ч)	0.0107 [29.0] (8)	0.0103 [24.2] (8)		
$t_{1/2}$ (ч)	64.7 [29.0] (8)	67.5 [24.2] (8)		
CL/F				
(мл/ч)	1,728 [15.8] (8)	1,628 [14.6] (8)		
(мл/ч/кг)	25.1 [12.2] (8)	23.7 [15.2] (8)		
$V_z/F$				
(л)	161 [35.1] (8)	159 [25.6] (8)		
(л/кг)	2.35 [26.5] (8)	2.30 [20.9] (8)		
Выведение с мочой				
Количество (нг)	36,258 [26.2] (8)	39,181 [37.1] (8)		
Процентное содержание	0.012 [26.2] (8)	0.013 [37.1] (8)		
F (%)†	101.2	107.4		

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), кроме  $t_{max}$ , для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

† Отношение средней геометрической  $AUC_{(inf)}$  к величине для внутривенного введения после коррекции дозы.

После перорального введения соединения 1 в дозах 500 мг и 1000 мг 1 раз в сутки × 14 дней наблюдалось дозозависимое увеличение средней геометрической концентрации в плазме соединения 1А со сравнимыми значениями для 2 когорт, которым вводили 500 мг 1 раз в сутки (фиг. 10А-10В). Наблюдалось приблизительно двукратное увеличение средних геометрических значений  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  в дни 1, 7 и 14, что свидетельствует о дозозависимой фармакокинетике после нескольких доз.

Было хорошее согласование в отношении средних геометрических значений  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  в день 1 для 2 Когорт, которым вводили 500 мг (табл. 37), и для Когорты 1А, период D, в части исследования SAD (табл. 35).

Среднее значение  $t_{max}$  варьировалось от 2,00 до 3,00 часов для разных доз и дней исследования, но с перекрывающимися диапазонами (табл. 37), что свидетельствует об отсутствии видимых изменений при продолжении дозирования. Средние геометрические значения для CL/F и  $V_z/F$  были согласованы в трех когортах, как и среднее геометрическое  $t_{1/2}$ , и все они соответствовали тем, которые наблюдались в части исследования SAD (табл. 37).

Среднее накопление соединения 1 А, оцененное как отношение  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  на 14-й день к такому на 1-й день, составляло 1,99 и 2,95, соответственно, без явных тенденций среди 3 когорт.

Таблица 37

Сводка фармакокинетических параметров для соединения 1А после пероральных доз 500 и 1000 мг QD × 14 дней здоровым субъектам в режиме приема пищи

	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
	500 мг	1000 мг	500 мг
Параметр*	Таблетки	Таблетки	Пероральный
<b>День 1</b>			
$C_{max}$ (нг/мл)	6 176 [24,4] (6)	10 589 [14,2] (6)	5 854 [27,2] (12)
$T_{max}$ (ч)	4,00 (6)	4,50 (6)	2,00 (12)
$AUC_{(0-24)}$ (ч×нг/мл)	50 735 [16,8] (6)	118 823 [15,0] (6)	56 713 [31,2] (12)
<b>День 7</b>			
$C_{max}$ (нг/мл)	10 876 [12,1] (6)	21 332 [15,0] (6)	10 421 [16,5] (12)
$T_{max}$ (ч)	3,76 (6)	4,00 (6)	2,00 (12)
$AUC_{(0-24)}$ (ч×нг/мл)	154 461 [8,93] (6)	315 557 [17,3] (6)	139 957 [17,2] (12)
<b>День 14</b>			
$C_{max}$ (нг/мл)	11 959 [14,7] (6)	21 275 [13,4] (6)	12 297 [14,9] (12)
$T_{max}$ (ч)	3,75 (6)	3,77 (6)	1,00 (12)
$AUC_{(0-24)}$ (ч×нг/мл)	191 382 [9,03] (6)	325 842 [16,8] (6)	152 550 [11,7] (12)
$\lambda_z$ (1/ч)	0,0094 [18,5] (6)	0,0132 [25,0] (6)	0,0125 [34,7] (10)
$T_{1/2}$ (ч)	73,4 [18,5] (6)	52,6 [25,0] (6)	55,4 [34,7] (10)
<b>CL</b>			
(мл/ч)	1 999 [9,03] (6)	2 348 [16,8] (6)	2 508 [11,7] (12)
(мл/ч/кг)	27,7 [14,5] (6)	34,9 [11,1] (6)	33,3 [13,1] (12)
<b><math>V_z</math></b>			
(L)	212 [23,3] (6)	178 [23,7] (6)	193 [37,2] (10)
(л/кг)	2,93 [10,2] (6)	2,65 [17,1] (6)	2,61 [40,5] (10)

\* Среднее геометрическое [геометрический % CV] (N), кроме  $t_{max}$ , для которого указывается медиана (N) [Диапазон].

#### Соединение 1.

Концентрации в плазме пролекарства соединения 1 были  $\geq$ LOQ только через 4 ч после I.V. инфузии (группа 1А, период А). Для перорального лечения только 1 образец имел  $\geq$ LOQ - 0,57 нг/мл, группа 1А, период D, однократная доза 500 мг, субъект №01, 2 ч, что указывает на быстрое превращение соединения 1 в соединение 1 А. Следовательно, для соединения 1 невозможно было провести РК-анализ.

#### Сравнение результатов исследований.

I.V. (внутривенную) дозу соединения 1 200 мг/3 ч вводили как в исследовании № 1 соединения 1 (группа 4), так и в исследовании № 2 соединения 1 (группа 1А). Сравнение табл. 26 (исследование № 1) и табл. 35 (исследование № 2) показывает сопоставимые средние геометрические значения для всех параметров РК для соединения 1А для обеих групп/исследований, демонстрируя согласованность РК в исследованиях и группах субъектов.

Абсолютная биодоступность соединения 1А при пероральном приеме варьировала от 90,6% до 101,2%, что указывает на практически полное всасывание соединения 1 и превращение в соединение 1А. Следовательно, средние геометрические значения для CL и  $V_z$  после внутривенного введения (табл. 26-29 и табл. 35) соответствовали CL/F и  $V_z/F$  после перорального введения (табл. 35-37). Среднее геометрическое  $t_{1/2}$  также не зависело ни от дозы, ни от пути введения.

Данные демонстрируют постоянство РК соединения 1А после I.V. и перорального введения соединения 1 в широком диапазоне однократных и многократных доз. Безопасность Программа клинических исследований для соединения 1 обеспечивает новый профиль безопасности соединения 1 для здоровых мужчин и женщин. В этих завершённых исследованиях показатели безопасности сосредоточены на событиях, которые потребовали лечения.

Безопасность, переносимость и РК однократной и многократной доз соединения 1, вводимых внутривенно и перорально здоровым добровольцам, оценивали в двух исследованиях Фазы 1, исследовании № 1 и исследовании № 2.

Все однократные и многократные внутривенные и пероральные дозы соединения 1 хорошо переносились. Более быстрые инфузии (разовая доза: 2, 1 и 0,5 ч и многократная доза: 1 ч) были безопасными и хорошо переносились. Ударная доза 1000 мг, вводимая дважды в Сутки 1 (через 2-часовую инфузию с 9-часовым интервалом между началом инфузий), была безопасной и хорошо переносимой. Сообщалось об умеренных событиях с низкой частотой как в группах с соединением 1, так и в группах с плацебо, не было сообщений о тяжелых или очень тяжелых TEAEs или SAEs, и не было случаев отмены из-за связан-

ных с лечением ТЕАЕs. Ни результаты ТЕАЕs, ни результаты лабораторных испытаний на безопасность не соответствовали каким-либо а priori правилам, предотвращающим повышение дозы. В этих исследованиях не наблюдалось токсичности, ограничивающей дозу, и максимальная переносимая доза (MTD) не была определена/не была достигнута.

В целом профиль ТЕАЕ в обоих исследованиях был схожим. Наиболее часто регистрируемые ТЕАЕs во всех группах лечения относились к системным классам органов: расстройства нервной системы, расстройства желудочно-кишечного тракта и общие расстройства и состояния места введения.

В исследовании № 1 многократные внутривенные дозы соединения 1 до 600 мг один раз в сутки в течение 14 дней подряд хорошо переносились большинством субъектов; однако общее количество ТЕАЕs, связанных с расстройствами желудочно-кишечного тракта и нервной системы, увеличивалось при увеличении дозы с 300 мг до 600 мг. Однако даже с увеличением частоты АЕs эти АЕs почти всегда были легкой степени тяжести и не требовали какого-либо вмешательства. В исследовании № 2 многократные пероральные дозы 500 мг и 1000 мг соединения 1, вводимые один раз в день в течение 14 дней подряд, хорошо переносились большинством субъектов; однако количество умеренных ТЕАЕs, в первую очередь связанных с желудочно-кишечными расстройствами, увеличивалось, когда пероральная доза соединения 1 увеличивалась с 500 мг до 1000 мг. Как и в группе, получавшей дозу 600 мг внутривенно, даже с увеличением частоты АЕs эти АЕs почти всегда были легкой степени тяжести и не требовали какого-либо вмешательства. В Исследовании № 2, группы однократных доз с перекрестным пищевым эффектом, дозирование в условиях приема пищи улучшало переносимость за счет уменьшения ТЕАЕs, связанных с желудочно-кишечными расстройствами (тошнота, рвота) и расстройствами нервной системы (головная боль, усталость). Большинство ТЕАЕs в системно-органном классе общих расстройств и состояний места введения, связанных с местом инфузии и катетером для забора крови, были зарегистрированы в группах с внутривенным MAD субъектами как в группах с плацебо, так и в группах с соединением 1. В 4 группах MAD исследования № 1 от 17% до 83% субъектов сообщили о ТЕАЕs, связанных с местом инфузии, по сравнению с 75% субъектов в группе с плацебо. В 4 группах MAD исследования № 1 от 17% до 33% субъектов сообщили о ТЕАЕs, связанных с катетером для забора крови, по сравнению с 25% субъектов в группе с плацебо.

В обоих исследованиях наиболее часто встречающимися ТЕАЕs, которые считались связанными с исследуемым препаратом по предпочтительным терминам, были тошнота, головная боль, рвота и головокружение.

Исследование № 2 было в первую очередь предназначено для оценки безопасности, переносимости и РК-профиля пероральных доз соединения 1 и его активной составляющей соединения 1А у здоровых добровольцев. Кроме того, оценивали абсолютную пероральную биодоступность, влияние пищи на переносимость и РК, а также потенциал лекарственного взаимодействия соединения 1.

Все дозы соединения 1 были безопасными и хорошо переносились. Большинство ТЕАЕs были легкими, преходящими и разрешились без вмешательства. Никаких DLT не наблюдалось, ни ТЕАЕs, ни результаты лабораторных тестов безопасности не соответствовали каким-либо а priori правилам, предотвращающим эскалацию дозы. MTD не был определен/достигнут в этом исследовании. Разовые I.V. дозы 200 мг соединения 1 и разовые пероральные дозы в диапазоне доз от 100 мг до 500 мг хорошо переносились в группе здоровых субъектов мужского и женского пола.

Многократные пероральные дозы 500 мг и 1000 мг соединения 1, вводимые один раз в день в течение 14 дней подряд, хорошо переносились большинством группы здоровых мужчин и женщин. Однако количество умеренных ТЕАЕs (в основном связанных с желудочно-кишечными расстройствами) увеличивалось при увеличении дозы с 500 мг до 1000 мг соединения 1.

Наиболее часто сообщаемыми ТЕАЕs по предпочтительному термину (PT) были тошнота, головная боль, рвота и усталость, при этом рвота и утомляемость в основном наблюдались после многократного введения соединения 1.

Дозирование в условиях кормления, по-видимому, улучшает переносимость за счет снижения ТЕАЕs, связанных с расстройствами желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

В ходе этого исследования не было зарегистрировано случаев смерти или SAEs, а также не было случаев отмены препарата из-за АЕs. Не было клинически значимых результатов в отношении клинических лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций, ECG, физического обследования и массы тела.

Фармакокинетика.

Разовая возрастающая доза при голодании.

Концентрации в плазме пролекарства, соединения 1, были  $\geq$ LOQ только через 4 ч после внутривенной инфузии, а для перорального лечения только 1 образец был  $\geq$ LOQ, что указывает на быстрое превращение соединения 1 в соединение 1А. Следовательно, для соединения 1 невозможно было провести РК-анализ.

После перорального введения соединения 1 в дозах от 100 до 500 мг наблюдалось пропорциональное дозе увеличение геометрических средних концентраций в плазме соединения 1А и значений для  $C_{max}$ .

$AUC_{0-1}$  и  $AUC_{0-inf}$ . Средние значения  $t_{max}$  варьировались от 2,0 до 3,0 ч с постоянными диапазонами для 4 пероральных доз.

Средние геометрические значения  $T_{1/2}$  для соединения 1А находились в диапазоне от 44,9 до 64,7 часов для 4 пероральных обработок и составляли 49,1 ч для внутривенного введения, что указывает на то, что абсорбция соединения 1 и/или превращение в соединение 1А не является этапом, ограничивающим скорость в фармакокинетике соединения 1А. Абсолютная биодоступность соединения 1А при пероральном приеме варьировала от 90,6% до 101,2%, что указывает на практически полное всасывание соединения 1 и превращение в соединение 1А. Выведение неизменного соединения 1А с мочой было незначительным, со средним геометрическим диапазоном от 0,009% до 0,012% дозы.

Влияние пищи на биодоступность.

Введение соединения 1 с пищей с высоким содержанием жиров/калорий не оказывает значительного влияния на воздействие соединения 1А.

Множественные нарастающие дозы.

Наблюдалось пропорциональное дозе увеличение средней геометрической концентрации в плазме соединения 1А и средних геометрических значений  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  соединения 1А в дни 1, 7 и 14 после введения соединения 1 в дозах 500 мг и 1000 мг один раз в сутки более 14 дней. Медиана  $t_{max}$  соединения 1А варьировала от 1 до 4,5 ч для разных доз и дней исследования, но с перекрывающимися диапазонами, что свидетельствует об отсутствии видимых изменений при продолжении дозирования.

Среднее геометрическое значение  $T_{1/2}$  соединения 1А было согласованным для трех групп и соответствовало значениям, наблюдаемым в фазе SAD исследования. Накопление соединения 1А, оцениваемое как отношение  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  на 14-й день к таковому на 1-й день, было постоянным среди 3 групп. Средние коэффициенты накопления на основе  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  составляли 1,99 и 2,95 соответственно.

Исследование однократной нарастающей дозы.

Общая заболеваемость TEAEs.

Всего 6 субъектов (75%) сообщили о 15 TEAEs. Из них 3 субъекта (50%) сообщили о 3 TEAEs в период лечения 200 мг однократной дозой (sd) I.V. Соединением 1; 2 субъекта (33%) сообщили о 2 TEAEs в период лечения 100 мг однократной дозой перорально соединением 1; 3 субъекта (50%) сообщили о 6 TEAEs в период лечения 300 мг однократной дозой перорально соединением 1; и 1 субъект (17%) сообщил о 1 TEAE в период лечения перорально соединением 1 в дозе 500 мг однократной дозой. Один субъект (50%) сообщил о 3 TEAEs в периоды объединенных периодов перорального лечения плацебо однократной дозой, и ни один из субъектов не сообщил о каких-либо TEAEs в период лечения плацебо однократной дозой внутривенно.

Исследование множественной нарастающей дозы.

Общая заболеваемость TEAEs.

Всего 14 субъектов (88%) сообщили о 155 TEAEs. В группе 1000 мг множественных доз перорально соединения 1 6 субъектов (100%) сообщили о 119 TEAEs; в группе перорального приема 500 мг множественных доз соединения 1 5 субъектов (83%) сообщили о 24 TEAEs; в объединенной группе с плацебо 3 субъекта (75%) сообщили о 12 TEAEs.

В целом, процент субъектов, сообщающих о TEAEs, а также количество TEAEs увеличивался, когда доза увеличивалась с 500 мг множественной дозы до 1000 мг множественной дозы соединения 1.

Пример 3. Открытое исследование для оценки эффективности и безопасности соединения 1 у нейтропенических пациентов с кандидемией, с инвазивным кандидозом или без него, включая пациентов с подозрением на резистентность к стандартному противогрибковому лечению.

Потребность в улучшенном лечении IFDs остается высокой, особенно с растущим числом пациентов с иммунодефицитным заболеванием, таких как реципиенты гемопоэтических стволовых клеток и трансплантатов твердых органов, которые подвергаются особому риску развития этих инфекций и у которых лечение может быть сложным. Виды *Candida* и *Aspergillus* признаны двумя основными причинами грибковых заболеваний у этих пациентов, хотя появляются и другие грибки, такие как не-*C. Albicans* (к примеру, *C. Glabrata* и *C. Auris*), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., и *Mucorales* грибки, которые вносят свой вклад в необходимость поиска новых и более эффективных стратегий борьбы с этими инфекциями. Существующие противогрибковые агенты могут быть сложными в использовании, часто плохо переносятся или становятся все более неэффективными из-за роста штаммов грибков, устойчивых к лекарствам. Безопасность, переносимость и РК однократных и множественных доз соединения 1, вводимых внутривенно и перорально здоровым добровольцам, изучались в двух исследованиях Фазы 1, исследовании № 1 соединения 1 и исследовании № 2 соединения 1. Исследование № 1 соединения 1 представляло собой рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование Фазы 1 первого применения у человека (F1H), посвященное изучению безопасности, переносимости и РК однократной и множественной доз соединения 1, вводимых путем внутривенной инфузии здоровым субъектам. Для этого исследования был выпущен окончательный отчет о клиническом исследовании. О серьезных или SAEs не сообщалось, и большинство нежелательных явлений были легкими, преходящими и разрешались без вмешательства. В лабораторных тестах на безопасность не было клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем.  $AUC$  от времени 0 до бесконечности ( $AUC_{inf}$ ) и  $C_{max}$  были линейными и пропорциональ-

ными дозе. Все дозы соединения 1 были безопасными и хорошо переносились, а большинство TEAEs были легкими, преходящими и разрешались без вмешательства. Разовые внутривенные дозы соединения 1 до 350 мг в течение 3-часовой инфузии и однократные внутривенные дозы 1000 мг в течение 0,5-, 1-, 2- и 3-часовых инфузий переносились хорошо. Более короткие периоды инфузии (т.е. 1000 мг в течение 0,5-2 ч), по-видимому, имели аналогичную переносимость по сравнению с 3-часовыми периодами инфузии. Многократные внутривенные дозы соединения 1 до 600 мг один раз в день (QD) в течение 14 дней подряд хорошо переносились большинством субъектов; однако общее количество TEAEs, связанных с расстройствами желудочно-кишечного тракта (GI) и нервной системы, увеличивалось при увеличении дозы с 300 мг до 600 мг. Загрузочная доза 1000 мг, вводимая дважды в сутки (BID) в День 1, с последующей поддерживающей дозой 600 мг QD в течение 6 дней подряд, хорошо переносилась. Исследование № 2 соединения 1 представляло собой рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Фазы 1 для изучения безопасности, переносимости и PK однократных и многократных пероральных доз соединения 1, а также для исследования абсолютной биодоступности соединения 1, влияния пищи на соединение 1 и потенциал DDI соединения 1. Для этого исследования был выпущен окончательный отчет о клиническом исследовании. О серьезных или SAEs не сообщалось, и большинство нежелательных явлений были легкими, преходящими и разрешались без вмешательства. В лабораторных тестах на безопасность не было клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем.  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  были линейными и дозозависимыми. Не было влияния пищи на PK воздействий соединения 1A (разовая доза 400 мг). В группе 3 (1000 мг, 1 раз в сутки в течение 14 дней) увеличилось количество субъектов, сообщающих о нежелательных явлениях; однако интенсивность зарегистрированных событий не увеличивалась при применении нескольких доз. Все дозы соединения 1 были безопасными и хорошо переносились, а большинство TEAEs были легкими, преходящими и разрешались без вмешательства. Однократные внутривенные дозы 200 мг соединения 1 и однократные пероральные дозы в диапазоне доз от 100 мг до 500 мг переносились хорошо. Многократные пероральные дозы 500 мг и 1000 мг соединения 1, вводимые QD в течение 14 дней подряд, хорошо переносились большинством субъектов; однако количество умеренных TEAEs, в первую очередь связанных с расстройствами желудочно-кишечного тракта, увеличивалось, когда пероральная доза соединения 1 увеличивалась с 500 до 1000 мг. Дозирование в условиях сытости улучшило переносимость за счет уменьшения TEAEs, связанных с желудочно-кишечным трактом (тошнота, рвота) и расстройствами нервной системы (головная боль, утомляемость). Во время исследования не было зарегистрировано ни смертей, ни SAEs, ни случаев отмены из-за побочных эффектов. Не было клинически значимых результатов лабораторных тестов на безопасность, показателей жизненно важных функций, электрокардиограммы (ECG), медицинского обследования или веса. Никаких DLT не наблюдалось. Ни TEAEs, ни лабораторные тесты безопасности не отвечали ни одному из критериев предотвращения повышения дозы. MTD не был достигнут в этом исследовании. Пациенты, участвующие в этом исследовании, получают лекарство, находящееся в стадии клинической разработки, без разрешения регулирующих органов для лечения грибковых заболеваний. Введение соединения 1 в концентрации 1000 мг I.V. 2 раза в день будет вводиться в День 1, 600 мг внутривенно 1 раз в день будет вводиться со 2-го по 3-й дни, а затем в течение всего периода курса лечения исследуемым лекарственным средством будет вводиться 600 мг внутривенно или 700 мг перорально. Это лечение может иметь преимущества по сравнению со стандартной терапией (SOC) против некоторых резистентных грибковых заболеваний, при которых лечение SOC может не показывать или иметь ограниченную терапевтическую эффективность.

Первичная цель.

Основная цель этого исследования - оценить эффективность и безопасность соединения 1 для лечения взрослых пациентов без нейтропении в возрасте от 18 до 80 лет (включительно) с кандидемией, которые могут включать пациентов с подозреваемой или подтвержденной резистентностью к противогрибковому лечению SOC.

Вторичные цели.

Второстепенные цели этого исследования заключаются в следующем.

Оценить время до первого отрицательного посева крови.

Оценить процент пациентов с микологическими исходами в конце лечения исследуемыми препаратами (EOST), в конце противогрибкового лечения (EOT) и через 2 и 4 недели после EOT.

Оценить процент пациентов с успешным лечением при EOT, а также через 2 и 4 недели после EOT.

Оценить общую выживаемость на 30-й день исследования.

Оценить параметры безопасности, включая количество пациентов с TEAEs.

Оценить PK-параметры соединения 1. Резюме плана исследования

Это многоцентровое открытое несравнительное исследование с участием одной группы для оценки эффективности и безопасности соединения 1 для лечения кандидемии первой линии, включая предполагаемую или подтвержденную противогрибково-устойчивую кандидемию у пациентов без нейтропении от 18 до 80 лет (включительно). Подозрение на противогрибково-устойчивую кандидемию является достаточным, и последующая подтвержденная резистентность не требуется для включения в исследование. Период лечения исследуемым лекарственным средством будет составлять максимум 14 дней (включая

загрузочную дозу [День исследования 1]). После завершения 14-дневной терапии исследуемым препаратом, если для завершения лечения кандидемии в соответствии со стандартными практическими рекомендациями показано дальнейшее противогрибковое лечение, можно начинать прием флуконазола (если результаты чувствительности не требуют альтернативной противогрибковой терапии) на срок до 7 дней. После ЕОТ будет период наблюдения продолжительностью 4 недели (+4 дня). Общая продолжительность участия в исследовании составляет около до 7,5 недель (включая период скрининга [ $\leq 96$  ч до исходного уровня]).

Пациенты с дрожжевыми грибами, выявленными при посеве крови или положительном результате метода экспресс-диагностики, имеют право на получение согласия и скрининг для участия в исследовании. Пациенты должны иметь как минимум 1 положительный анализ крови на *Candida* spp. (или дрожжевые грибки с подозрением на *Candida*) для постановки диагноза кандидемии, которую следует рассмотреть для включения в исследование. Пациенты с положительным посевом крови, показывающим дрожжевые грибки с подозрением на *Candida*, должны иметь идентификацию *Candida* spp. от положительного посева крови, подтвержденного до дозирования. Процедуры скрининга и базового уровня, а также начало приема исследуемого препарата соединения 1 будут начаты в течение 96 ч с момента взятия пробы крови SOC на *Candida* spp. положительный посев или экспресс-диагностический тест. Пациенты, прошедшие 2-дневный ( $> 48$  ч) эквивалент предшествующего системного противогрибкового лечения в утвержденных дозах для лечения текущего эпизода кандидемии в течение 96 часов до первой дозы, будут исключены. Однако пациенты с инфекциями *Candida*, резистентность которых к конкретному введенному противогрибковому препарату может быть доказана, могли получить  $\leq 5$  дней ( $\leq 120$  ч), эквивалентную предыдущему лечению (до включения в исследование требуются результаты тестирования на чувствительность).

Пациенты, прошедшие более 2 дней ( $> 48$  ч), эквивалентные предыдущему системному противогрибковому лечению в утвержденных дозах для лечения текущего эпизода кандидемии в течение 96 ч до первой дозы, будут исключены. Однако пациенты с инфекциями *Candida*, резистентность которых к конкретному введенному противогрибковому препарату может быть доказана, могли получить  $\leq 5$  дней ( $\leq 120$  ч), эквивалентную предыдущему лечению (до включения в исследование требуются результаты тестирования на чувствительность).

В день исследования 1 (или в течение первых 24 ч, если начинать вечером), ударная доза 1000 мг соединения 1 будет вводиться в течение 3 ч путем I.V. инфузии BID. В 2 и 3 Дни Исследования исследуемого лекарственного средства поддерживающая доза соединения 1 600 мг будет вводиться в течение 3 ч путем внутривенной инфузии QD. В День Исследования 4 и далее поддерживающая доза соединения 1 будет вводиться либо в виде 600 мг соединения 1 I.V. инфузии 1 раз в сутки (QD) в течение 3 ч, либо в виде 700 мг перорально 1 QD. Пациенты, которые завершили минимум 3 дня внутривенного введения соединения 1, клинически стабильны, как определено исследователем, способны глотать таблетки и не имеют дальнейшего роста инфекционного организма через 48 ч после последнего посева крови, могут перейти с внутривенного введения к дозировке перорально в День Исследования 4 и далее. Изучаемый препарат будет вводиться максимум 14 дней. По усмотрению исследователя пациенты, которым требуется более длительная противогрибковая терапия, будут переведены на флуконазол (если результаты чувствительности не требуют альтернативной противогрибковой терапии), чтобы придерживаться клинических рекомендаций IDSA по лечению Candidiasis. Инфекция кровотока *Candida* spp. будет контролироваться путем ежедневного посева крови во время лечения исследуемым лекарственным средством до тех пор, пока 2 последовательные посева крови не станут отрицательными, и при ЕОСТ, ЕОТ, и через 2 и 4 недели после ЕОТ или досрочного прекращения. Одновременно будут взяты образцы крови для тестирования на *Candida* с помощью анализа магнитного резонанса T2 (T2MR) на исходном уровне, во время лечения исследуемыми препаратами и ЕОСТ или раннего прекращения. Другие посева, гистопатология и визуализационные тесты для оценки места(т) и степени заражения кандидемией в других местах будут проводиться в соответствии с клиническими показаниями, а результаты должны быть зарегистрированы в электронной форме отчета о болезни (eCRF). Ведение внутрисосудистых катетеров, внутрисосудистых устройств и, если применимо, любых дренажей будет регистрироваться, включая любые связанные микробиологические результаты. Пациенты будут контролироваться на предмет безопасности на протяжении всего исследования.

Образцы плазмы для РК (соединение 1 [пролекарство] и соединение 1А [активная составляющая]) будут собираться на исходном уровне (перед дозой), дважды в неделю во время лечения исследуемым лекарственным средством, ЕОСТ, ЕОТ, через 2 недели после ЕОТ или раннего прекращения. Образцы сыворотки для определения уровней (1,3)- $\beta$ -D-глюкана будут собираться на исходном уровне (до введения дозы) и ЕОСТ или при раннем прекращении (если применимо).

Оценка результатов лечения будет проводиться во время ЕОСТ, ЕОТ, а также через 2 и 4 недели после ЕОТ или досрочного прекращения. Окончание исследования произойдет после последнего посещения последнего пациента в исследовании.

Показание: лечение пациентов с кандидемией, не страдающих нейтропенией, в том числе пациен-

тов с предполагаемой или подтвержденной с противогрибковой устойчивостью кандидемией Популяция:

В это исследование будут включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет (включительно) с новым диагнозом кандидемия (положительный анализ крови на *Candida* spp.).

Критерии включения.

Для включения в исследование пациенты должны соответствовать всем следующим критериям.

1. Мужчина или женщина от 18 до 80 лет (включительно).

2. Новый диагноз кандидемии на основании анализа крови, взятого в течение 96 ч после приема препарата с:

а) положительным посевом крови на *Candida* spp., в том числе *Candida* spp. с подозреваемой (по мнению исследователя) или документально подтвержденной устойчивостью как минимум к 1 системному противогрибковому агенту SOC; или

б) положительным результатом одобренного спонсором экспресс-анализа крови на инфекцию *Candida* spp. (для начала оценки пригодности может использоваться экспресс-диагностический тест; однако перед дозированием соединения 1 требуется последующий подтверждающий посев крови).

3. Возможность удаления и замены ранее существовавших внутрисосудистых катетеров (при необходимости).

Критерии дозирования.

Чтобы начать прием препарата, пациенты должны соответствовать следующим критериям.

1. Подтвержденный диагноз кандидемии.

2. Получено  $\leq 2$  дней ( $\leq 48$  ч), эквивалент предыдущему системному лечению противогрибковыми препаратами в утвержденных дозах для лечения текущего эпизода кандидемии OR  $\leq 5$  дней ( $\leq 120$  ч), эквивалент предыдущему лечению кандидемии, вызванной *Candida* spp. с подтвержденной резистентностью к конкретному ранее введенному противогрибковому препарату.

Группы обработки.

Всем пациентам будет вводиться ударная доза соединения 1 1000 мг два раза в день с последующим введением поддерживающей дозы 600 мг соединения 1 один раз в день в День Исследования 2 и День Исследования 3. Начиная с Дня Исследования 4 и далее поддерживающая доза соединения 1 будет вводиться в виде внутривенного вливания 600 мг соединения 1 в течение 3 ч один раз в сутки или может быть переведено на 700 мг перорально один раз в сутки, когда/если критерии для перорального дозирования соблюдены.

Доза.

В исследованиях PK-PD мышей с ослабленным иммунитетом инфицировали одним из трех видов *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, или *C. auris*) и группам животных вводили дозу соединения 1 при различных фракциях доз. Отношение AUC/MIC было определено как переменная PK-PD, которая лучше всего коррелирует с противогрибковой эффективностью, оцениваемой по грибковой нагрузке (колониеобразующие единицы [КОЕ]) в почках. Вероятность достижения цели (РТА) рассчитывалась отдельно для каждого тестируемого *Candida* spp. Для расчета РТА использовали уровень AUC, не содержащего соединения 1A, в конечной точке стаза, деленный на MIC, необходимую для подавления роста 90% организмов (MIC<sub>90</sub>) каждого из тестируемого *Candida* spp. Уровень AUC оценивали на основе модели PK популяции, полученной, главным образом, из данных PK Фазы 1. Конечная точка застоя определялась как количество *Candida* spp. в CFUs непосредственно перед введением соединения 1 по сравнению с CFUs в конечной точке оценки (т.е. 24 ч для *C. albicans*; 96 ч для *C. glabrata* и *C. auris*). Данные по MIC для протестированных штаммов *Candida* были получены из недавних данных эпиднадзора. Используя AUC в конечной точке стаза, наряду с MIC<sub>90</sub> из данных наблюдения и прогнозируемого воздействия при дозированном режиме, который будет использоваться в этом исследовании, РТА для трех тестируемых *Candida* spp. показало, что оно составляет около 100%. Кроме того, был проведен анализ чувствительности для оценки РТА при различных сценариях, включая повышенную вариабельность параметров PK и более высокий уровень значений *Candida* spp. MIC<sub>90</sub>. Для обоих сценариев РТА осталось > 90%. В 2 исследованиях Фазы 1 на здоровых добровольцах композиции соединения 1 внутривенно и перорально были безопасными и хорошо переносились. Большинство TEAEs были легкими, преходящими и разрешились без вмешательства. Никаких DLT не наблюдалось. В частности, в клиническом исследовании Фазы 1 FIH ударная доза соединения 1 1000 мг внутривенно, 2-часовая инфузия 2 раза в день в День 1, за которой следовала поддерживающая доза соединения 1, 600 мг внутривенно, 1-часовая инфузия 1 раз в день на 2-7 Дни, была безопасна и хорошо переносилась. Этот режим I.V. введения идентичен режиму I.V. введения, который будет использоваться в этом исследовании. Во втором клиническом исследовании Фазы 1 доза соединения 1 в 1000 мг, вводимая перорально 1 раз в сутки в Дни с 1 по 14, была безопасной и хорошо переносимой. Этот режим пероральных доз выше, чем доза в 700 мг перорально, которая будет использоваться в этом исследовании.

Схема.

Чтобы гарантировать безопасность и переносимость дозирования соединения 1 в течение 14 дней, в этом исследовании будут использоваться доза соединения 1 и продолжительность инфузии, уже изучен-

ные в Фазе 1, в течение 14 дней терапии, включая IV и пероральную (PO) терапию исследуемым лекарственным средством.

Ударная доза.

1000 мг I.V. 2 раза в сутки в течение 3-часовой инфузии с последующим введением 600 мг I.V. 1 раз в сутки в течение 3-часовой инфузии оптимизирует безопасность и переносимость пациента при исследовании. В День Исследования 4, при условии, что пациент соответствует определенным протокольным критериям для переключения на пероральный прием, тогда переключение будет происходить на пероральный прием соединения 1 в дозе 700 мг 1 раз в сутки в течение не более 14 дней комбинированной внутривенной и пероральной терапии соединением 1.

Рандомизация и маскирование.

Это нерандомизированное открытое исследование.

Поставки лекарств.

Состав и упаковка инъекции соединения 1 составляется с концентрацией 20 мг/мл.

Композиция состоит из лекарственного вещества соединения 1, хлорида натрия, фосфата калия (двухосновного и одноосновного), соляной кислоты, гидроксида натрия и стерильной воды для инъекций. Стерильный флакон на 50 мл заполняется 35 мл инъекции соединения 1. Соединение 1 для инъекций будет восстановлено и введено в виде внутривенной инфузии. Инструкции по приготовлению и разбавлению будут предоставлены в фармацевтическом руководстве.

Таблетки соединения 1 имеют дозировку 100 мг и 200 мг таблеток, покрытых белой оболочкой. Композиция состоит из лекарственного вещества соединения 1, микрокристаллической целлюлозы, безводного двухосновного фосфата кальция, коллоидного диоксида кремния, прежелатинизированного крахмала, повидона, талька, магния.

Введение исследуемого лекарственного средства.

В День Исследования 1 (или в течение первых 24 ч, если начинать вечером), ударная доза 1000 мг соединения 1 будет вводиться в течение 3 ч путем I.V. инфузии BID. В 2 и 3 Дни Исследования исследуемого лекарственного средства поддерживающая доза соединения 1 600 мг будет вводиться в течение 3 ч путем внутривенной инфузии QD. В День Исследования 4 и далее поддерживающая доза соединения 1 будет вводиться либо в виде 600 мг соединения 1 I.V. инфузии 1 раз в сутки (QD) в течение 3 ч, либо в виде 700 мг перорально 1 QD. Пациенты, которые завершили минимум 3 дня внутривенного введения соединения 1, клинически стабильны, как определено исследователем, способны глотать таблетки и не имеют дальнейшего роста инфекционного организма через 48 ч после последнего посева крови, могут перейти с внутривенного введения к дозировке перорально в День Исследования 4 и далее. Исследуемый препарат будет вводиться не более 14 дней (включая нагрузочную дозу [День исследования 1]). Таблетки следует принимать в одно и то же время каждый день целиком и принимать внутрь, запивая водой в течение 30 минут после извлечения из холодильника. Не допускается раскалывание или измельчение таблеток. Если противогрибковое лечение показано более 14 дней, флуконазол можно начинать по усмотрению исследователя (если результаты чувствительности не требуют альтернативной противогрибковой терапии) в течение следующих 7 дней терапии, чтобы соответствовать клиническим рекомендациям ID-SA по лечению Candidiasis. По окончании противогрибкового лечения (ЕОТ):

После завершения 14-дневной терапии исследуемым препаратом, если для завершения лечения кандидемии в соответствии со стандартными практическими рекомендациями показано дальнейшее противогрибковое лечение, можно начинать прием флуконазола (если результаты чувствительности не требуют альтернативной противогрибковой терапии) на срок до 7 дней. Если возможно, оценка эффективности также будет сделана в конце этого противогрибкового лечения в ЕОТ. Успех лечения определяется как соответствие всем следующим критериям:

Два последовательные посева крови отрицательны на *Candida spp.*

Выживаемость при ЕОТ.

Никаких дополнительных системных противогрибковых терапий (за исключением разрешенного протоколом постепенного лечения [к примеру, флуконазол]) через ЕОТ.

Неудача лечения определяется как любой случай, не отвечающий критериям успеха лечения.

Микологический результат.

Эрадикация определяется как отрицательный посев крови на *Candida spp.* При отсутствии дополнительной противогрибковой терапии (за исключением разрешенного протоколом постепенного лечения [к примеру, флуконазол]) через ЕОТ.

При последующем наблюдении (2 недели и 4 недели после окончания противогрибкового лечения).

Рецидив (микологический) определяется как микологически подтвержденная инфекция, основанная на посевах крови с тем же исходным уровнем *Candida spp.* в течение 4 недель после ЕОТ. Рецидив (оценка DRC) определяется как повторное появление *Candida* в посевах крови в течение периода наблюдения или диагностических параметров, указывающих на рецидив или позднее распространение инфекции *Candida*.

Хотя изобретение было описано со ссылкой на приведенный выше пример, следует понимать, что модификации и вариации охватываются сущностью и объемом изобретения. Соответственно, изобретение ограничено только следующей формулой изобретения.

Пример 4. Открытое исследование Фазы 2 для оценки эффективности и безопасности соединения 1 у пациентов с кандидемией и/или инвазивным кандидозом, вызванным *Candida auris*.

В это исследование будут включены пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом кандидемия и/или инвазивный кандидоз, вызванный *Candida auris*, из образца, взятого <120 ч (для пациентов с кандидемией) или <168 ч (для пациентов с инвазивным кандидозом без кандидемии) до включения в исследование. Пациенты будут иметь ограниченные варианты лечения или их отсутствие из-за резистентности, противопоказаний, непереносимости или отсутствия клинического ответа на стандартную противогрибковую терапию, как это предусмотрено соответствующими региональными/государственными протоколами лечения (к примеру, Южная Африка: The Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa (FIDSSA), 2019 в прессе; CDC: Recommendations for treatment of *Candida auris* infections). *Candida auris* должен быть подтвержден посевом из крови или другой ткани, аспирата или жидкости, взятых из обычно стерильного места, и все критерии отбора должны быть выполнены до квалификации для исследования и последующего дозирования.

Показания: лечение пациентов с кандидемией и/или инвазивным кандидозом, вызванным *Candida auris* цели.

Основная цель этого исследования - оценить эффективность и безопасность соединения 1 для лечения взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с кандидемией и/или инвазивным кандидозом, вызванными *Candida auris*, у которых есть ограниченные возможности противогрибкового лечения. Второстепенные цели этого исследования заключаются в следующем:

Оценить время до первого отрицательного посева крови.

Оценить процент пациентов с успешными микологическими исходами в конце исследуемой лекарственной терапии (EOST) и через 2 и 4 недели после EOST.

Оценить процент пациентов с успешным лечением через 2 и 4 недели после EOST.

Оценить смертность от всех причин на 30-й день исследования.

Оценить параметры безопасности, включая количество пациентов с нежелательными явлениями, возникшими в связи с лечением (TEAEs).

Оценить фармакокинетические (ПК) параметры соединения 1.

В это исследование будут включены пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом кандидемия и/или инвазивный кандидоз, вызванный *Candida auris*, из образца, взятого <120 ч (для пациентов с кандидемией) или <168 ч (для пациентов с инвазивным кандидозом без кандидемии) до включения в исследование. Пациенты будут иметь ограниченные варианты лечения или их отсутствие из-за резистентности, противопоказаний, непереносимости или отсутствия клинического ответа на стандартную противогрибковую терапию, как это предусмотрено соответствующими региональными/государственными протоколами лечения (к примеру, Южная Африка: The Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa (FIDSSA), 2019 в прессе; CDC: Recommendations for treatment of *Candida auris* infections). *Candida auris* должен быть подтвержден посевом из крови или другой ткани, аспирата или жидкости, взятых из обычно стерильного места, и все критерии отбора должны быть выполнены до квалификации для исследования и последующего дозирования.

Критерии включения.

Для включения в исследование пациенты должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Мужчина или женщина в возрасте 18 лет и старше.
2. Ограниченные варианты лечения или их отсутствие из-за резистентности, противопоказаний, непереносимости или отсутствия клинического ответа на стандартную противогрибковую терапию, как рекомендовано соответствующими региональными/государственными протоколами лечения.

3. Установленный микологический и клинический диагноз кандидемии и/или инвазивного кандидоза на основании образца, взятого <120 ч (для кандидемии) или <168 ч (для инвазивного кандидоза без кандидемии) до квалификации для исследования:

а) критерии кандидемии:

i)  $\geq 1$  посев крови положительный на *Candida* spp. идентифицирован как *C. auris* плюс:

ii) клинические признаки, относящиеся к кандидемии в течение 120 ч до квалификации для участия в исследовании, должны включать по меньшей мере одно из следующего: (а) лихорадка ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), или (b) гипотермия ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), или (с) гипотония (SPB  $< 90$  мм рт. ст. или снижение  $> 30$  мм рт. ст.);

б) критерии инвазивного кандидоза:

i)  $\geq 1$  проба (к примеру, ткань, аспират/жидкость), взятая в асептических условиях из нормально стерильной посевной, положительной на дрожжи/*Candida* spp. идентифицирован как *C. auris*; плюс:

ii) клинические признаки, относящиеся к инвазивному кандидозу в течение 168 ч до квалификации для исследования, должны включать по меньшей мере одно из следующего: (а) лихорадка ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), или (b) гипотермия ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), или (с) гипотония (SPB  $< 90$  мм рт. ст. или снижение  $> 30$  мм рт. ст.) или (d) признаки, связанные с органом/участком, инфицированным *Candida* (к примеру, глазной, внутрибрюшной).

4. Пациенты с одиночной инфекцией *C. auris* или смешанной инфекцией *Candida auris* с другими инфекциями *Candida* spp. (кроме *C. krusei*), подходят для исследования.

5. Возможность удаления и замены ранее существовавших внутрисосудистых катетеров (при необходимости).

6. Женщины с детородным потенциалом с партнерами-мужчинами и мужчины с партнерами-женщинами с детородным потенциалом должны согласиться использовать 2 формы высокоэффективной контрацепции, одна из которых должна быть барьерным методом, на протяжении всего исследования и в течение 90 дней после последнего введения исследуемого препарата. Допустимые барьерные формы контрацепции - презерватив и диафрагма. Приемлемыми небарьерными формами контрацепции для этого исследования являются оральные контрацептивы (к примеру, пероральные противозачаточные таблетки, депо, пластыри или инъекции), воздержание, внутриматочная спираль и/или спермицид.

Постменопаузальный период определяется как аменорея в течение > 12 месяцев без альтернативной медицинской причины или документально подтвержденной хирургической стерилизации (к примеру, двусторонняя сальпингэктомия, двусторонняя овариэктомия или гистерэктомия).

Истинное воздержание, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациента, считается высокоэффективным методом только в том случае, если оно определяется как воздержание от гетеросексуальных контактов в течение всего периода риска, связанного с лечением исследуемым препаратом.

(Периодическое воздержание [к примеру, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный методы] и отмена не являются приемлемыми методами контрацепции).

7. У женщин детородного возраста должен быть отрицательный тест на беременность в течение 96 ч до исходного уровня (т.е. перед введением дозы в День Исследования).

8. Согласие и желание соблюдать ограничения исследования; если это разрешено местным законодательством, для пациентов, которые не могут дать согласие, будет получено письменное информированное согласие законного уполномоченного представителя (LAR).

Критерии невключения.

Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, не будут допущены к участию в исследовании:

1. Посев крови или любая другая культура, положительная на *C. krusei*.
2. Ожидаемая продолжительность жизни <7 дней по мнению исследователя.
3. Тяжелая или умеренная печеночная недостаточность (оценка по шкале Чайлд-Пью >6 баллов) в любое время в течение 2 недель до введения дозы.
4. Тяжелая или умеренная почечная недостаточность (т.е. расчетная скорость клубочковой фильтрации (GFR) <60 мл/мин, рассчитанная по формуле исследования "Изменение диеты при почечной недостаточности [MDRD]" в любое время в течение 2 недель до введения дозы.
5. Исходные неврологические состояния, такие как аномальные движения или судорожные расстройства.
6. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, которые получают антиретровирусную терапию, которая является индукторами CYP3A4 от умеренного до сильного, или у которых обнаруживается вирус, или у которых была активная оппортунистическая инфекция в течение 6 месяцев до скрининга.
7. Аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза  $\geq 5 \times$  верхний предел нормы (ULN).
8. Общий билирубин  $>3 \times$  ULN, за исключением изолированной гипербилирубинемии или документально подтвержденной болезни Жильбера.
9. Пациентка беременна или кормит грудью.
10. Несоответствующий контроль источника грибковой инфекции (к примеру, постоянные полостные катетеры или внутрисосудистые устройства).
11. Исследуемый препарат вводят в течение 30 дней до приема дозы или за пять периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше.
12. Одновременный прием лекарств, которые являются сильным индуктором ферментов CYP (к примеру, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, рифабутин, эфавиренц, невирапин, фенобарбитал, модафинил, нафциллин, зверобой и энзалутамид).
13. Любое другое состояние или лабораторное отклонение, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть пациента неприемлемому риску для участия в исследовании или может помешать оценке, включенной в исследование.
14. Диагностика глубоко укоренившихся инфекций, связанных с *Candida*, вызывающих аппаратный септический артрит, остеомиелит, эндокардит, миокардит, гепатоспленочный кандидоз, инфекцию центральной нервной системы или очаг инфекции, для которых потребуются противогрибковая терапия для превышения максимальной продолжительности лечения исследуемым препаратом (т.е. 6 недель [42 дня]).

Критерии дозирования.

Чтобы начать прием препарата, пациенты должны соответствовать следующим критериям.

Подтвержденный диагноз кандидемии и/или инвазивного кандидоза, вызванного *S. aureus* (при еди-

ничной или смешанной инфекции *Candida* spp.) в течение <120 ч (для кандидемии) или <168 ч (для инвазивного кандидоза без кандидемии) на основании показательного положительного посева крови или показательного положительного посева из образца, взятого из обычно стерильного места, плюс подтверждение того, что все другие критерии приемлемости удовлетворены, квалифицируют пациента для дозирования соединения 1. Начало первой дозы соединения 1 должно происходить в течение 12 ч после квалификации для исследования.

Определение размера выборки.

В это открытое исследование будет отобрана выборка из около 15 пациентов с задокументированной инфекцией *C. auris*. Официальной статистической оценки для определения размера выборки не проводилось. Этот размер выборки считается достаточным для получения необходимых данных для оценки эффективности и безопасности соединения 1 у пациентов с задокументированной кандидемией и/или инвазивным кандидозом, вызванным *C. auris*.

Дизайн и продолжительность исследования.

Это многоцентровое открытое несравнительное исследование с участием одной группы для оценки эффективности и безопасности соединения 1 для лечения кандидемии и/или инвазивного кандидоза, вызванного *C. auris*, у пациентов в возрасте 18 лет и старше с ограниченными возможностями противогрибкового лечения. Период лечения исследуемым лекарственным средством будет составлять максимум 42 дня (включая нагрузочную дозу [День Исследования 1]). После EOST будет период наблюдения в течение 4 недель (+4 дня). Общая продолжительность участия в исследовании составляет около до 10,5 недель (включая период скрининга [ $\leq 168$  ч до исходного уровня]). Пациенты должны иметь подтверждение наличия *C. auris* в посевах <120 ч (для кандидемии) или <168 ч (для инвазивного кандидоза без кандидемии) до квалификации и дозирования в исследовании.

Скрининг и базовые процедуры будут выполняться в течение не более 120 ч (для кандидемии) или 168 ч (для инвазивного кандидоза без кандидемии) с момента получения SOC крови и/или образца ткани или аспирата/жидкости, положительного на *C. auris*, и любые невыполненные базовые процедуры, завершённые до первой дозы исследуемого лекарства.

Все пациенты (или LAR пациента) подпишут ICF до того, как могут быть выполнены какие-либо процедуры, указанные в протоколе, которые не указаны в SOC. Перед введением дозы будут собраны оценки критериев включения/исключения, история болезни, демографические данные, а также оценка острой физиологии и оценки хронического здоровья II. Когда LAR используется для первоначального согласия, пациент получит согласие во время исследования, как только он/она сможет это сделать. В День Исследования 1 (или в течение первых 24 ч, если дозирование начинается вечером), ударная доза 1000 мг соединения 1 будет вводиться в течение 3 ч путем внутривенной инфузии два раза в день (BID). Во 2 и 3 Дни Исследования поддерживающая доза соединения 1 600 мг будет вводиться в течение 3 ч путем внутривенной инфузии один раз в день (QD). В День Исследования 4 и далее поддерживающая доза соединения 1 будет вводиться либо в виде 600 мг соединения 1 внутривенно в виде инфузии QD в течение 3 ч, либо в виде 800 мг PO QD. Пациенты, прошедшие минимум 3 дня I.V. введения соединения 1, клинически стабильные, как определено исследователем, и способные глотать таблетки, могут перейти с внутривенного введения на пероральное введение в День Исследования 4 и далее. Исследуемый препарат будет вводиться в течение 14 дней после удаления организмов *Candida* из кровотока (два последовательных отрицательных посева крови) и в соответствии с клинической оценкой, применимой для других инфицированных участков, в течение максимум 42 дней. Наблюдение за пациентами будет осуществляться путем ежедневного посева крови с момента подписания информированного согласия, путем дозирования во время лечения исследуемым лекарственным средством до отрицательного результата двух последовательных посевов крови на *Candida* spp., при EOST и через 2 и 4 недели после EOST или досрочного прекращения. Пациентам с диагнозом инвазивный кандидоз в соответствии с клиническими показаниями будут проводиться соответствующие посева, гистопатология и визуализационные тесты для оценки места (а), степени, прогресса и исхода инфекции *Candida*. Все результаты должны быть занесены в электронную форму отчета о болезни. Ведение внутрисосудистых катетеров, внутрисосудистых устройств и, если применимо, любых дренажей будет регистрироваться, включая любые связанные микробиологические результаты.

Пациенты будут контролироваться на предмет безопасности на протяжении всего исследования. Оценка безопасности будет включать в себя показатели жизненно важных функций, клинические лабораторные оценки (химический состав сыворотки, гематологию, коагуляцию и анализ мочи), медицинские осмотры, неврологические оценки (два раза в неделю во время лечения), отчеты о предшествующих и сопутствующих лекарствах и отчеты о побочных эффектах. 12 электрокардиограмма (ECG) будет выполнена на исходном уровне (до введения дозы) EOST и через 4 недели после EOST или раннего прекращения. Расширенное исследование глазного дна будет выполнено как минимум один раз в течение исходного периода, который исключительно для этой оценки может длиться до 3-го Дня Исследования. Последующие осмотры глазного дна необходимы во время EOST и через 4 недели после EOST или раннего прерывания для тех пациентов, у которых были положительные результаты до 3-го дня (или более, если клинические показания). Тест на беременность в моче (только для женщин, способных к деторож-

дению) будет проводиться во время скрининга и исходного уровня (перед введением дозы), каждые 30 дней во время лечения, если это требуется местными правилами, при EOST и через 2 и 4 недели после EOST или раннего прерывания.

В случае неадекватного ответа/неудачи при лечении исследуемым соединением 1 прием исследуемого препарата может быть прекращен и назначено альтернативное противогрибковое лечение.

Образцы плазмы для РК (Соединение 1 [пролекарство] и соединение 1А [активная составляющая]) будут собираться на исходном уровне (перед введением дозы), дважды в неделю во время лечения исследуемым лекарственным средством и при EOST, через 2 недели после EOST или раннего прекращения. Образцы плазмы для РК будут собираться одновременно с отбором образцов для клинической лабораторной оценки исследования. Образцы сыворотки для определения уровней (1,3)- $\beta$ -D-глюкана будут собираться на исходном уровне (до введения дозы) и EOST или при раннем прекращении (если применимо).

Необязательно, если образцы биологических жидкостей отбираются в рамках рутинного ведения пациента (к примеру, бронхоальвеолярный лаваж, люмбальная пункция, парацентез, сбор стекловидного тела, дренирование абсцесса) в течение около 2 ч после забора крови на РК, эти образцы могут быть сохранены для будущего анализа уровней

Соединения 1 и соединения 1А.

Оценка результатов лечения будет проводиться во время EOST, а также через 2 и 4 недели после EOST или досрочного прекращения.

Окончание исследования произойдет после последнего посещения последнего пациента в исследовании.

Лекарственные формы и способ применения.

В День Исследования 1 (или в течение первых 24 ч, если дозирование начинается вечером), ударная доза соединения 1 1000 мг будет вводиться в течение 3 ч путем I.V. инфузии BID.

Во 2 и 3 Дни Исследования поддерживающая доза 600 мг соединения 1 будет вводиться в течение 3 ч путем I.V. инфузии QD.

Объем инфузии как для доз 1000 мг, так и для 600 мг соединения 1 будет 250 мл.

В День Исследования 4 и далее поддерживающая доза соединения 1 будет вводиться как:

600 мг соединения 1 I.V. инфузии 1 раз в сутки в течение 3 ч, или

800 мг перорально 1 раз в сутки

Критерии перехода с внутривенной на пероральную дозу.

Пациенты, которые завершили как минимум 3-дневное внутривенное введение соединения 1, могут иметь право на переход на пероральный прием в День Исследования 4 и далее. Пациенты должны соответствовать всем следующим критериям, чтобы перейти с внутривенного введения соединения 1 на пероральное:

Клинически стабильные, что определено исследователем.

Умеют глотать таблетки Обоснование выбора дозы и графика: Доза.

В исследованиях фармакокинетики/фармакодинамики (PK-PD) мышей с ослабленным иммунитетом инфицировали одним из трех видов *spp. Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, или *C. auris*) и группам животных вводили дозу соединения 1 при различных фракциях доз. Отношение AUC/MIC было определено как переменная PK-PD, которая лучше всего коррелирует с противогрибковой эффективностью, оцениваемой по грибковой нагрузке (CFUs) в почках. Вероятность достижения цели (PTA) рассчитывалась отдельно для каждого исследуемого *Candida spp.* Для расчета PTA использовали уровень AUC, не содержащего соединения 1А, в конечной точке стаза, деленный на MIC, что необходимо для подавления роста 90% организмов (MIC<sub>90</sub>) каждого из исследуемого *Candida spp.* Уровень AUC оценивали на основе модели РК популяции, полученной, главным образом, из данных РК Фазы 1. Конечная точка застоя определялась как количество *Candida spp.* в CFUs непосредственно перед введением соединения 1 по сравнению с CFUs в конечной точке оценки (т.е. 24 ч для *C. albicans*; 96 ч для *C. glabrata* и *C. auris*). Данные по MIC для протестированных штаммов *Candida* были получены из недавних данных эпиднадзора.

Используя AUC в конечной точке стаза, наряду с MIC<sub>90</sub> из данных наблюдения и прогнозируемого воздействия при дозированном режиме, который будет использоваться в этом исследовании, PTA для 3 тестируемых *Candida spp.* показало, что оно составляет около 100%. Кроме того, был проведен анализ чувствительности для оценки PTA при различных сценариях, включая повышенную вариабельность параметров РК и более высокий уровень *Candida spp.* MIC<sub>90</sub> значений. Для обоих сценариев PTA осталось > 90%. В двух исследованиях Фазы 1 на здоровых добровольцах композиции соединения 1 внутривенно и перорально были безопасными и хорошо переносились. Большинство TEAEs были легкими, преходящими и разрешились без вмешательства. Никаких DLT не наблюдалось. В частности, в первом клиническом исследовании Фазы 1 с участием людей режим ударной дозы соединения 1 1000 мг внутривенно 2-х часовой инфузии 2 раза в день в День 1 с последующей поддерживающей дозой соединения 1 600 мг I.V. 1-часовой инфузией 1 раз в день со 2 по 7 Дни были безопасными и хорошо переносились. В дополнительном исследовании Фазы 1 соединения 1 режим дозирования, состоящий из ударной дозы соединения 1 1000 мг IV, 3-часовая инфузия 2 раза в день в День 1, с последующей поддерживающей дозой соедине-

ния 1 600 мг I.V. 3-часовой инфузией 1 раз в день со 2 по 7 Дни, а затем 800 мг соединения 1 перорально 1 раз в сутки в Дни с 8 по 42 также были безопасными и хорошо переносились.

Схема.

Чтобы гарантировать безопасность и переносимость дозирования соединения 1 в течение 42 дней, в этом исследовании будут использоваться доза соединения 1 и продолжительность инфузии, уже изученные в Фазе 1, в течение 42 дней терапии, включая I.V. и PO терапию исследуемым лекарственным средством. Схема ударной дозы соединения 1 1000 мг I.V. дважды в день в течение 3-часовой инфузии с последующим I.V. введением 600 мг соединения 1 раз в сутки в течение 3-часовой инфузии была разработана для оптимизации безопасности и переносимости пациента во время исследования. В День Исследования 4 и далее, при условии, что критерии, определенные протоколом для переключения на пероральный прием, выполнены, пациента можно переключить на пероральный прием соединения 1 800 мг 1 раз в сутки. Исследуемое лекарственное средство будет вводиться в течение 14 дней после удаления организмов *Candida* из кровотока и в соответствии с клинической оценкой, применимой для других инфицированных участков, в течение максимум 42 дней при комбинированной терапии соединением 1 I.V. и PO.

Конечные точки эффективности.

Первичный параметр эффективности - это процент пациентов с успешным лечением на EOST, как определено Комиссией по контролю данных (DRC).

К вторичным параметрам эффективности относятся следующие.

Время до первого отрицательного посева крови.

Процент пациентов с успешными микологическими исходами при EOST, а также через 2 и 4 недели после EOST.

Процент пациентов с успешным лечением в EOST, установленный исследователем Процент пациентов с успешным лечением через 2 и 4 недели после EOST, установленный исследователем и DRC.

Смертность от всех причин на 30-й день исследования.

Количество пациентов с TEAEs.

Параметры исследовательской эффективности включают следующее.

Изменение уровней (1,3)- $\beta$ -D-глюкана в сыворотке от исходного уровня (до введения дозы) до EOST.

Оценка эффективности.

В конце исследуемой лекарственной терапии (EOST).

Успех лечения определяется как соответствие всем следующим критериям.

Два последовательных посева крови, отрицательные на *Candida* spp., и/или у пациентов с глубоко расположенным очагом инфекции, по меньшей мере, одна отрицательная культура ткани или посев аспирата/жидкости.

Для пациентов с глубоко укоренившимся очагом инфекции, затрагивающим внутренние органы, из которых невозможно получить посев ткани, требуется устранение относимых клинических признаков инфекции, зарегистрированных на исходном уровне, и, если применимо, радиологическое улучшение, связанное с очагом инфекции.

Выживаемость при EOST.

Запрещается одновременное использование каких-либо других системных противогрибковых препаратов в ходе EOST.

Примечание: введение другого системного противогрибкового средства сразу после EOST для подозреваемой или документированной инфекции *Candida* в любом месте не является успешным лечением в EOST.

Неудача лечения определяется как любой случай, не отвечающий критериям успеха лечения. Успешные микологические результаты.

Эрадикация определяется как отрицательный результат посева крови (и/или другого места инфекции) на *Candida* spp. при отсутствии сопутствующей противогрибковой терапии в ходе EOST.

Предполагаемая ликвидация (применительно к инвазивному кандидозу) определяется как клиническая регрессия инвазивной инфекции *Candida* spp., при которой образцы ткани недоступны (подтверждено доказательствами регресса/улучшения диагностических параметров, используемых при исходном уровне).

Оба приведенных выше определения применяются при отсутствии сопутствующей или дополнительной системной противогрибковой терапии.

При последующем наблюдении (2 недели и 4 недели после окончания лечения исследуемыми препаратами [EOST]).

Успех лечения (устойчивый) определяется как соответствие критериям успеха лечения в EOST без изменений в течение периода последующего наблюдения.

Рецидив определяется как повторное появление *Candida* в посевах крови или из других участков инфекции в течение периода наблюдения, или как диагностические параметры, указывающие на рецидив или позднее распространение инфекции *Candida*.

Другие.

Смерть.

Недоступно для последующего наблюдения или неопределимо при последующем наблюдении по другим причинам.

Дополнительные категории оценки DRC предусмотрены в регламенте DRC. Микологический рецидив определяется как микологически подтвержденная инфекция на основании посева крови (или других образцов, культивированных из обычно стерильного места) с тем же исходным уровнем *Candida* spp. в течение 4 недель после EOST.

Вариабельность безопасности: параметры безопасности включают следующее.

Оценка нежелательных явлений при скрининге, на исходном уровне, во время лечения исследуемыми препаратами, при EOST, а также через 2 и 4 недели после EOST или досрочного прекращения.

Реакции в месте инфузии следует оценивать в соответствии с текущей версией Общих терминологических критериев нежелательных явлений.

Показатели жизнедеятельности (температура, артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, сатурация кислорода и вес), собранные во время скрининга, исходного уровня (до введения дозы), ежедневно в Дни Исследования с 1 по 4 и дважды в неделю после этого во время лечения исследуемыми препаратами для амбулаторных пациентов (ежедневно во время стационарного лечения), при EOST и через 2 и 4 недели после EOST или досрочного прекращения. Рост будет получен (из медицинской карты пациента) на исходном уровне.

Клинические лабораторные исследования (химический состав сыворотки, гематология, коагуляция и анализ мочи) будут проводиться во время скрининга, исходного уровня (перед введением дозы), два раза в неделю во время лечения исследуемым лекарственным средством, во время EOST и через 2 и 4 недели после EOST или раннего прекращения. При наличии клинических показаний и по усмотрению исследователя или при выявлении подозреваемого нежелательного явления в любое время в ходе исследования можно провести клинические лабораторные оценки и сравнить их с исходным уровнем.

Медицинское обследование, включая неврологическую оценку на исходном уровне (перед введением дозы), во время лечения исследуемым лекарственным средством (неврологические оценки дважды в неделю), во время EOST и через 2 и 4 недели после EOST или досрочного прекращения лечения.

ECGs на исходном уровне (перед введением дозы) EOST и через 4 недели после EOST или досрочного прекращения.

Риск/выгода.

Субъекты, участвующие в этом исследовании, получают лекарство, находящееся в стадии клинической разработки, без разрешения регулирующих органов для лечения грибковых заболеваний. Введение соединения 1 в концентрации 1000 мг I.V. 2 раза в сутки будет вводиться в День 1, 600 мг I.V. 1 раз в сутки на 2-3 Дни, а затем будет вводиться 600 мг I.V. или 800 мг перорально 1 раз в сутки в течение всего периода лечения исследуемым лекарственным средством. Это лечение может иметь преимущества по сравнению со стандартной терапией (SOC) против некоторых резистентных грибковых заболеваний, при которых лечение SOC может не показывать или иметь ограниченную терапевтическую эффективность, кроме того, соединение 1 имеет дифференцированный профиль безопасности, доступно в виде внутривенных и пероральных препаратов и может иметь меньшее количество межлекарственных взаимодействий, чем SOC. Поскольку эффективность соединения 1 еще не доказана на пациентах, нельзя гарантировать дополнительную защиту соединения 1 в этой концентрации. Возможными нежелательными явлениями, связанными с соединением 1, были головная боль, головокружение, утомляемость, тошнота и рвота. Для получения дополнительной информации о профиле безопасности соединения 1 обратитесь к журналу проведения испытаний. Субъекты, участвующие в этом клиническом исследовании, получают более тщательный мониторинг здоровья, как указано в расписании процедур.

Состав и упаковка.

Соединение 1 для инъекций составляет в концентрации 20 мг/мл. Композиция состоит из лекарственного вещества соединения 1, хлорида натрия, соляной кислоты, гидроксида натрия и стерильной воды для инъекций. Стерильный флакон на 50 мл заполняется 35 мл инъекции соединения 1. Соединение 1 для инъекций будет восстановлено и введено в виде внутривенной инфузии. Инструкции по приготовлению и разбавлению будут предоставлены в фармацевтическом руководстве.

Таблетки соединения 1 составляют 200 мг таблетки, покрытые белой оболочкой.

Композиция состоит из лекарственного вещества соединения 1, микрокристаллической целлюлозы, модифицированного моногидрата лактозы, коллоидного диоксида кремния, прежелатинизированного крахмала, талька, стеарата магния и белого налета (Opadry II AMB) и очищенной воды. Таблетки хранятся во флаконах из полиэтилена высокой плотности с недоступным для детей контейнером.

Хотя размер флакона, используемого для инъекции соединения 1 и/или дозировки таблетки соединения 1, может быть потенциально изменен (по мере производства повторных поставок), вводимые дозы соединения 1 не изменятся. Любые изменения будут подробно описаны в фармацевтическом руководстве.

Все расходные материалы для соединения 1 будут маркированы в соответствии с требованиями региональных нормативов и законодательства, а также действующими руководствами Правил организации

производства и контроля качества лекарственных средств и Стандартов проведения клинических исследований (GCP).

Введение исследуемого лекарственного средства В День Исследования 1 (или в течение первых 24 ч, если начинать вечером), ударная доза 1000 мг соединения 1 будет вводиться в течение 3 ч путем I.V. инфузии BID.

Объем инфузии как для доз 1000 мг, так и для 600 мг соединения 1 будет 250 мл.

В День Исследования 4 и далее поддерживающая доза соединения 1 будет вводиться как.

600 мг соединения 1 I.V. инфузии 1 раз в сутки в течение 3 ч, или

800 мг соединения 1 PO QD.

Субъекты, которые завершили минимум 3 дня I.V. введения соединения 1, являются клинически стабильными, как определено исследователем, и способны глотать таблетки, могут переходить с внутривенного на пероральное введение в День Исследования 4 и далее. Исследуемый препарат будет вводиться в течение как минимум 14 дней после выведения *Candida spp.* Продолжительность лечения соединением 1 других глубоко укоренившихся очагов инфекции будет соответствовать оценке исследователя и руководящим принципам лечения, но не может превышать максимум 6 недель (42 дня, включая нагрузочную дозу [День Исследования 1]).

Таблетки следует принимать в одно и то же время каждый день целиком и принимать внутрь, запивая водой в течение 30 мин после извлечения из холодильника. Не допускается раскалывание или измельчение таблеток. Соединение 1 для инъекций будет храниться при  $-20^{\circ}\text{C}$ , а таблетки - при  $2-8^{\circ}\text{C}$ .

Примеры 5A-5C: тестирование стабильности.

Пример 5A. Совместимость бинарных наполнителей.

Исследование совместимости бинарных наполнителей было выполнено с соединением 1 и потенциальными наполнителями, которые будут использоваться в клинической композиции (см. табл. B1-B15). Для каждого проверенного наполнителя было 3 условия ( $5^{\circ}\text{C}$ , комнатная температура,  $40^{\circ}\text{C}/75\%$  относительной влажности,  $50^{\circ}\text{C}$ ), которые можно было удалить через 3 или 4 недели, как показано в табл. 85. На случай непредвиденных обстоятельств хранили по одному флакону при каждом условии на наполнитель. В каждый момент времени соответствующий активный флакон с контрольным образцом из каждого состояния восстанавливали и анализировали в дополнение к образцам совместимости.

Таблица B1

Список материалов, используемых для исследования совместимости наполнителей

Материалы	
Соединение 1	Коллоидный диоксид кремния (Cab-o-Sil M-5P)
Микрокристаллическая целлюлоза	Стеарат магния (HyQual®)
Моногидрат лактозы Fast Flo (код продукта 316)	Натрия крахмалгликолят
Прежелатинизированный крахмал (Starch 1500®)	Безводный двухосновный фосфат кальция (Emcompress®)
Повидон K29/32	Влагозащитное покрытие Opadry® AMB II*
Гипроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E5)	Кроскармеллоза натрия (Ac-di-Sol)

Таблица В2

Результаты совместимости эксципиента соединения 1 для партий от 381-1А до 381-1С

Образец	Исследование	Исходное	Открытая Упаковка		
		0	3 недели	3 недели	
А	Сила API/Наполнитель:	Контроль			
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C	
	Анализ (% ЖХ)	100,1	100,0	100,0	
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,10	0,26	0,41
		Всего Неизвестно	0,31	0,31	0,35
		Всего	0,41	0,57	0,76
В	Сила API/Наполнитель:	50% (мас./мас.)/Микрокристаллическая Целлюлоза			
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C	
	Анализ (% ЖХ)	100,5	102,1	105,0	
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,11	0,27	0,43
		Всего Неизвестно	0,31	0,30	0,36
		Всего	0,42	0,57	0,79
С	Сила API/Наполнитель:	50% (мас./мас.)/моногидрат лактозы			
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C	
	Анализ (% ЖХ)	100,7	104,2	102,7	
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,10	0,27	0,42
		Всего Неизвестно	0,31	0,32	0,35
		Всего	0,41	0,59	0,78

Таблица В3

Результаты совместимости эксципиента соединения 1 для партий от 381-1D до 381-1F

Образец	Исследование	Исходное	Открытая Упаковка		
		0	3 недели	3 недели	
D	Сила API/Наполнитель:	50% (мас./мас.)/Прежелатинизированный крахмал			
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C	
	Анализ (% ЖХ)	99,4	99,8	105,0	
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,11	0,26	0,43
		Всего Неизвестно	0,30	0,30	0,36
		Всего	0,41	0,56	0,79
E	Сила API/Наполнитель:	50% (мас./мас.)/Повидон К29/32			
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C	
	Анализ (% ЖХ)	99,1	132,1	101,2	
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,11	0,36	0,41
		Всего Неизвестно	0,30	0,46	0,35
		Всего	0,41	0,82	0,76
F	Сила API/Наполнитель:	50% (мас./мас.)/гипроксипропилметилцеллюлоза (Methocel E5)			
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C	
	Анализ (% ЖХ)	97,4	95,6	106,7	
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,10	0,36	0,43
		Всего Неизвестно	0,35	0,31	0,37
		Всего	0,41	0,67	0,80

Таблица В4

Результаты совместимости эксципиента соединения 1 для партий от 381-1G до 381-1I

Образец	Исследование	Исходное		Открытая Упаковка		
		0	3 недели	3 недели	3 недели	
G	Сила API/Наполнитель:	67% (мас./мас.)/коллоидный диоксид кремния (Cab-o-Sil M-5P)				
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C		
	Анализ (% ЖХ)	92,5	101,1	104,4		
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,10	0,27	0,43	
		Всего	0,28	0,30	0,36	
		Неизвестно				
Всего	0,38	0,57	0,79			
H	Сила API/Наполнитель:	67% (мас./мас.)/стеарат магния (HyQual®)				
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C		
	Анализ (% ЖХ)	96,3	98,4	100,9		
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,10	0,30	0,41	
		Всего	0,28	0,30	0,35	
		Неизвестно				
Всего	0,38	0,60	0,76			
I	Сила API/Наполнитель:	67% (мас./мас.)/натрия гликолят крахмала				
	Условия:	КТ	40°C/75%RH	50°C		
	Анализ (% ЖХ)	102,5	109,1	103,4		
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,11	0,32	0,42	
		Всего	0,37	0,38	0,36	
		Неизвестно				
Всего	0,48	0,57	0,78			

Таблица В5

Результаты совместимости эксципиента соединения 1 для партий от 381-1J до 381-1L

Образец	Исследование	Исходное		Открытая упаковка	
		0	3 недели	3 недели	3 недели
J	Сила API/наполнитель:	50% (мас./мас.)/безводный двухосновный фосфат кальция			

	Условия:		КТ	40 °с/75%ч	50 °с
	Анализ (%ЖХ)		100,6	101,6	97,6
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,11	0,27	0,40
		Всего неизвестно	0,36	0,30	0,34
Всего		0,47	0,57	0,74	
К	Сила API/наполнитель:		50% (мас./мас.) влагонепроницаемое покрытие opadry® amb ii		
	Условия:		КТ	40°с/75%ч	50 °с
	Анализ (%ЖХ)		103,5	100,9	101,0
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,13	0,89	0,42
		Всего неизвестно	0,37	0,30	0,34
Всего		0,50	1,19	0,76	
L	Сила API/наполнитель:		67% (мас./мас.)/Кроскармеллоза натрия (ак-дизоль)		
	Условия:		КТ	40 °с/75%ч	50 °с
	Анализ (%ЖХ)		98,7	101,2	101,7
	Примеси (%)	Соединение 1А	0,11	0,27	0,41
		Всего неизвестно	0,36	0,30	0,35
Всего		0,47	0,57	0,76	

Результаты исследования совместимости бинарных эксципиентов показывают, что соединение 1 совместимо с тестируемыми эксципиентами через 3 недели в любом из условий хранения на основе общего профиля чистоты и демонстрирует хорошие результаты стабильности, сравнимые с чистым API (контроль), и имеет низкий риск взаимодействия с API. Это поддерживает процесс гранулирования сухой смеси. Таблетки соединения 1 для составов таблеток Фазы 1 и Фазы 2 были приготовлены на основе совместимости наполнителя и известной стабильности. Поскольку для обеспечения стабильности или повышенной растворимости не требовалось никаких других вспомогательных веществ, состав был разработан так, чтобы быть простым, с использованием вспомогательных веществ GRAS.

Таблица В6  
 Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 100 мг, партия 381-100°C,  
 25°C/60% RH, флакон из HDPE 30

Исследование		0 мес	2 недели	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	НП
Анализ (%)		96,1	97,4	97,9	98,9	96,2	НП
Сопутствующие вещества (%)							
Соединение 1А (%)		0,19	0,23	0,25	0,39	0,43	НП
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,24	0,23	0,24	0,25	0,24	НП
	~RRT 0,50	0,15	0,14	0,14	0,12	0,19	НП
	~RRT 0,62	0,42	0,42	0,42	0,47	0,51	НП
	~RRT 1,18	0,34	0,32	0,32	0,31	0,31	НП
	~RRT 1,45	0,19	0,18	0,18	0,15	0,18	НП
	~RRT 2,00	0,68	0,69	0,69	0,69	0,67	НП
	Всего сопутствующих веществ (%)		2,21	2,21	2,24	2,38	2,50
Растворение (%)	Среднее значение	99	96	98	94	96	НП
	Мин.	96	94	97	87	95	НП
	Макс.	101	99	100	100	99	НП
минут)	%ОСО	1,8	1,8	1,3	4,7	1,6	НП
Содержание Воды		3,3	3,0	3,0	2,9	3,8	НП
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
E. Coli		НП	НП	НП	НП	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица В7

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 100 мг, партия 381-100С, 5°С, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	2 недели	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес
Внешний Вид		Соответствует							
Анализ (%)		96,1	98,0	97,6	97,9	95,9	96,7	97,0	97,1
Сопутствующие вещества (%)									
Соединение 1А (%)		0,19	0,20	0,18	0,24	0,22	0,22	0,20	0,28
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,24	0,23	0,23	0,25	0,23	0,25	0,23	0,24
	~RRT 0,50	0,15	0,14	0,14	0,13	0,19	0,18	0,20	0,15
	~RRT 0,62	0,42	0,41	0,40	0,42	0,43	0,45	0,37	0,43
	~RRT 1,18	0,34	0,33	0,32	0,31	0,31	0,30	0,32	0,31
	~RRT 1,45	0,19	0,18	0,18	0,15	0,17	0,12	0,18	0,11
	~RRT 2,00	0,68	0,70	0,69	0,69	0,68	0,67	0,67	0,68
	Всего сопутствующих веществ (%)		2,21	2,19	2,14	2,19	2,2	2,2	2,2
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	99	97	97	96	94	96	98	94
	Мин.	96	93	93	93	94	95	97	93
	Макс.	101	99	100	100	89	98	100	97
	%ОСО	1,8	2,2	1,3	2,8	4,0	1,2	1,4	1,7
Содержание Воды		3,3	3,3	3,1	3,2	3,0	3,9	3,3	3,0
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		НП							
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		НП							
E. Coli		НП							

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или &lt; 0,05%

Таблица В8  
 Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 381-200 С,  
 25°C/60% RH, флакон из HDPE 30

Исследование		0 мес	2 недели	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Внешний Вид		Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует
Анализ (%)		98,3	99,1	98,1	99,1	96,9	98,4
Сопутствующие вещества (%)							
Соединение 1А (%)		0,18	0,21	0,22	0,35	0,38	0,44
Индивиду альная неизвестна я примесь (%)	~RR	0,24	0,24	0,24	0,26	0,24	0,26
	T 0,38						
	~RR	0,14	0,14	0,14	0,12	0,19	0,18
	T 0,50						

	~RR Т 0,62	0,41	0,41	0,41	0,46	0,50	0,55
	~RR Т 1,18	0,32	0,33	0,32	0,32	0,31	0,30
	~RR Т 1,45	0,17	0,18	0,18	0,15	0,18	0,12
	~RR Т 2,00	0,69	0,71	0,70	0,70	0,68	0,68
Всего сопутствующих веществ (%)		2,15	2,22	2,21	2,36	2,50	2,50
Растворен ие (%) растворен ия за 45 минут)	Сред нее значе ние	98	96	96	95	95	96
	Мин.	93	94	94	93	93	93
	Макс.	103	98	99	98	98	98
	%ОС О	3,6	1,8	1,9	2,5	2,5	2,3
Содержание Воды		3,2	3,0	3,0	2,7	3,8	3,2
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
E. Coli		НП	НП	НП	НП	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица В9

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 381-200С, 5°С, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	2 недел и	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес
Внешний Вид		Соотв етству ет	Соотв етству ет	Соотв етству ет	Соотв етству ет	Соотв етству ет	Соотв етству ет	Соотве тствуе т	Соотве тствуе т
Анализ (%)		98,3	98,6	99,4	99,2	97,5	98,7	97,76	98,5
Сопутствующие вещества (%)									
Соединение 1А (%)		0,18	0,19	0,17	0,23	0,21	0,20	0,1418	0,26
Индив идуал ьная неизве стная приме сь (%)	~RRT 0,38	0,24	0,23	0,24	0,25	0,24	0,25	0,2423	0,24
	~RRT 0,50	0,14	0,14	0,14	0,13	0,19	0,19	0,2220	0,15
	~RRT 0,62	0,41	0,40	0,40	0,42	0,43	0,45	0,4437	0,43
	~RRT 1,18	0,32	0,33	0,33	0,32	0,31	0,31	0,32	0,32
	~RRT 1,45	0,17	0,18	0,18	0,15	0,18	0,12	0,2418	0,11
	~RRT 2,00	0,69	0,70	0,71	0,70	0,69	0,70	0,6968	0,70
	Всего сопутствующих веществ (%)	2,15	2,17	2,17	2,20	2,30	2,20	2,3020	2,20
Раств орени е (%) раство рения за 45	Среднее значение	98	98	98	95	94	94	97	94
	Мин.	93	94	94	93	90	92	95	93
	Макс.	103	102	101	98	96	97	99	97
	%ОСО	3,6	2,8	3,1	1,9	2,5	2,2	1,2	2,2

минут )									
Содержание Воды	3,2	2,9	3,1	2,9	4,0	3,2	3,0	3,4	
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)	НП								
Общее количество комбинированн ых дрожжей и плесени (КОЕ/г)	НП								
E. Coli	НП								

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица В10

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 100 мг, партия 645,  
25°C/60% относительной влажности, 10 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует
Анализ (%)		101,8	100,1	100,9	100,0	99,8	99,4
Сопутствующие вещества (%)							
Соединение 1А (%)		0,31	0,43	0,51	0,57	0,67	0,70
Индивиду альная неизвестн ая	~RR	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
	T 0,38						
	~RR	0,16	0,17	0,18	0,18	0,23	0,23

примесь (%)	Г						
	0,62						
	~RR	НО	НО	0,12	НО	0,11	0,10
	Г						
Всего сопутствующих веществ (%)	0,78						
	~RR	0,33	0,32	0,32	0,31	0,31	0,31
	Г						
	2,05						
Всего		0,98	1,1	1,3	1,2	1,5	1,5
Растворенность (%) растворения за 45 минут)	Среднее значение	95	93	93	93	96	92
	Мин.	91	88	90	90	92	87
	Макс.	98	99	98	96	98	95
	%ОСО	2,9	3,9	3,3	2,6	2,1	3,2
Содержание Воды		2,81	2,9	2,3	2,4	2,1	1,5
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10
E. Coli		Отсутствует/1г	НП	НП	НП	НП	Отсутствует/1г

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица В11

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 100 мг, партия 645, 5°C, 10 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответству ет	Соответству ет	Соответству ет	Соответству ет	Соответству ет	Соответству ет
Анализ (%)		101,8	100,3	100,8	100,3	100,5	100,6
Сопутствующие вещества (%)							
Соединение 1А (%)		0,31	0,37	0,36	0,33	0,36	0,36
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
	~RRT 0,62	0,16	0,17	0,15	0,13	0,18	0,17
	~RRT 0,78	НО	НО	0,10	НО	0,10	0,10
	~RRT 2,05	0,33	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Всего сопутствующих веществ (%)		0,98	1,0	1,1	0,93	1,1	1,1
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	95	92	95	90	97	94
	Мин.	91	87	89	84	93	85
	Макс.	98	99	98	98	99	103
	%ОСО	2,9	4,3	3,5	6,1	2,1	6,2
Содержание Воды		2,81	2,9	3,0	2,5	2,1	1,6
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10
E. Coli		Отсутствует /1г	НП	НП	НП	НП	Отсутствует /1г

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица В12

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 646,  
25°C/60% относительной влажности, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует
Анализ (%)		101,7	100,8	101,1	99,6	100,6	99,3
Сопутствующие вещества (%)							
Соединение 1А (%)		0,23	0,39	0,48	0,56	0,67	0,71
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,16
	~RRT 0,62	0,15	0,17	0,17	0,16	0,23	0,22
	~RRT 2,05	0,33	0,32	0,32	0,31	0,32	0,31
Всего сопутствующих веществ (%)		0,86	1,0	1,1	1,2	1,4	1,4
Растворенность (%) растворения за 45 минут)	Среднее значение	90	93	95	90	95	89
	Мин.	84	87	91	85	93	86
	Макс	100	98	98	95	100	92
	%ОСО	6,1	3,8	3,2	4,2	3,0	2,5
Содержание Воды		3,19	3,3	3,1	3,2	2,8	1,9
Общее количество аэробных		<10	НП	НП	НП	НП	<10
микробов (КОЕ/г)							
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10
E. Coli		Отсутствует/1г	НП	НП	НП	НП	Отсутствует/1г

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица В13

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 646, 5°C, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует	Соответс твует
Анализ (%)		101,7	100,0	100,6	100,8	99,8	100,3
Сопутствующие вещества (%)							
Соединение 1А (%)		0,23	0,32	0,30	0,28	0,30	0,31
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RR Т 0,38	0,15	0,15	0,15	0,15	0,14	0,15
	~RR Т 0,62	0,15	0,16	0,15	0,13	0,17	0,15
	~RR Т 2,05	0,33	0,32	0,32	0,32	0,33	0,32
Всего сопутствующих веществ (%)		0,86	1,0	0,92	0,88	0,94	0,93
Растворенность (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	90	92	95	92	96	90
	Мин.	84	89	91	87	93	86
	Макс.	100	99	98	97	100	93
	%ОСО	6,1	3,9	2,8	3,9	3,5	2,7
Содержание Воды		3,19	3,4	2,9	3,3	2,8	1,7
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10
E. Coli		Отсутствует/1г	НП	НП	НП	НП	Отсутствует/1г

Таблица В14

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 192,  
25°C/60% относительной влажности, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	3 мес	6 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)		98,3	96,8	98,7
Сопутствующие вещества (%)				
Соединение 1А (%)		0,20	0,48	0,55
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,39	0,10	0,10	0,11
	~RRT 0,63	0,21	0,22	0,26
	~RRT 0,78	НО	НО	0,10
	~RRT	0,18	0,17	0,19
	1,46			
	~RRT 2,01	0,24	0,23	0,23
Всего сопутствующих веществ (%)		0,93	1,2	1,4
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	96	94	98
	Мин.	91	91	95
	Макс.	102	96	102
	%ОСО	4,8	2,1	2,9
Содержание Воды		3,4	3,4	3,8
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		<10	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП
E. Coli		Отсутствует/1г	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица В15

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 192, 5°C, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	3 мес	6 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)		98,3	99,6	99,9
Сопутствующие вещества (%)				
Соединение 1А (%)		0,20	0,23	0,25
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,39	0,10	0,10	0,10
	~RRT 0,63	0,21	0,20	0,22
	~RRT 0,78	0,18	0,18	0,19
	~RRT 1,46	0,24	0,24	0,24
	~RRT	0,10	0,10	0,10
	2,01			
Всего сопутствующих веществ (%)		0,93	0,95	1,0
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	96	98	96
	Мин.	91	94	90
	Макс.	102	101	99
	%OCO	4,8	2,9	3,3
Содержание Воды		3,4	3,5	3,8
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		<10	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП
E. Coli		Отсутствует/1г	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Пример 5В. Исследования стабильности соединения 1 при инъекции.

Метод HPLC, используемый в исследованиях стабильности для инъекций соединения 1, 20 мг/мл, является специфическим и методом индикации стабильности, используемым для определения анализа, родственных веществ, однородности содержания, идентификации и отсутствия соединения 1 в инъекции соединения 1 при 20 мг/мл. Метод представляет собой систему градиентной обращенно-фазовой HPLC для измерения анализа, чистоты и родственных веществ. Анализ (% мас./мас.) определяется путем сравнения пикового отклика образца и стандарта. Тот же метод HPLC, который используется для определения чистоты и родственных веществ, используется для измерения родственных веществ. Сопутствующие вещества с лекарственным веществом соединения 1 представлены в процентах площади. Площадь примеси делится на общую площадь всех пиков, связанных с образцом. Сопутствующие вещества представлены временем удерживания относительно исходного пика (RRT). Идентификация по времени удерживания

$$\text{Относительное время удерживания} = \frac{RT_{sam}}{RT_{std}}$$

Анализ:

$$\%LC \text{ Соединение 1} = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{V_{pip}} \times \frac{100}{LC}$$

Сопутствующие вещества:

$$\% \text{ Примесь} = \frac{R_{imp}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{V_{pip}} \times \frac{100}{LC} \times RRF$$

Обозначение.

Rsam = Область пика соединения 1 от инъекции образца.

Rstd = Средняя область пика соединения 1 от группирования стандартных инъекций.

Wstd = Вес референтного препарата соединения 1 (мг).

P = Чистота соединения 1 по референтному препарату (десятичная форма).

Vstd = Объем стандартного раствора (мл).

Dsam = Разбавление раствора образца.

Vsam = Объем раствора образца (мл).

Vpip = Объем дозируемого стандартного раствора (мл).

LC = Данные на этикетке соединения 1 (20 мг/мл в жидких образцах).

100 = Преобразование в проценты.

Rimp = Пиковая область отклика пиков примесей при вводе образца.

RTsam = Среднее время удерживания образца (повторные инъекции).

RTstd = Среднее время удерживания контрольных растворов.

RRF = Коэф. относит. чувствит.

Предполагается, что 1.00 для всех неизвестных примесей и для соединения 1A. RF для соединения 1A будет определен во время валидации метода.

Инъекция соединения 1, состав Фазы 1.

Инъекция соединения 1, 20 мг/мл, была приготовлена в виде небуферного раствора, подходящего для Фазы 1 клинических исследований, содержащего соединение 1, хлорид натрия и доведение pH до pH 7,5 с помощью соляной кислоты и/или гидроксида натрия. Инъекция соединения 1, 20 мг/мл, была приготовлена и помещена в режим краткосрочной стабильности, который включает замораживание-оттаивание (3 цикла) и условия хранения в условиях окружающей среды, которые покрывают время приготовления и дозирования, то есть <72 ч. Кроме того, инъекция соединения 1 была помещена в исследование стабильности ICH при -20°C и 5°C для более длительного хранения. Образцы были проанализированы на внешний вид, химический анализ, родственные вещества и pH. Инъекция соединения 1, техническая партия № 707, изготовленная в соответствии с GMP, была помещена на исследование стабильности ICH при 5°C и 25°C/60% относительной влажности. Образцы были проанализированы на внешний вид, анализ, родственные вещества, твердые частицы и pH. Эти образцы были протестированы до 12 месяцев (к примеру, в исходные, месячные, двухмесячные, трехмесячные, шестимесячные, девятимесячные и 12-месячные периоды времени). Не было зарегистрировано никаких значительных физических или связанных с химическим анализом изменений в исследовании краткосрочной стабильности (< 72 ч При 12-стабильности данные были проанализированы, и никаких значительных физических или химических изменений не сообщалось.

Каждую клиническую серию флаконов для инъекций соединения 1, 20 мг/мл, тестировали на соответствие утвержденным техническим условиям. В табл. 38 представлены данные испытаний поддерживающей стабильности. В табл. 39 представлены аналитические результаты партий СТМ для инъекций соединения 1 для использования в клинических исследованиях, объем которых составлял до 4 л.

Таблица 38  
Аналитические результаты партий инъекции соединения 1

Аналитическая методика	Результаты Партия 817-1	Результаты Партия 707
Внешний Вид	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
Обозначение	Соответствует	Соответствует
Анализ	100,2%	98,8%
Родственные вещества, всего	0,37%	2,37% <sup>1</sup>
pH	7,3	7,1
Осмоляльность	279 мОсм	296 мОсм
Стерильность	Не тестировалось	Стерильный
Твердые частицы	Не тестировалось	
≥10 мкм		602 частицы
≥25 мкм		17 частиц

<sup>1</sup> - общее количество примесей выше в лекарственной субстанции для используемой партии лекарственной субстанции. Количество соединения 1A составляло 0,17%.

Таблица 39  
Аналитические результаты партий СТМ для инъекций соединения 1

Аналитическая методика	Результаты									
	Лот # 792 08И ЮН1 6	Лот # 792 18АВ Г16	Лот # 792 21Н ОЯ16	Лот # 792 28СЕ НТ16	Лот # 792 10ФЕ ВР20 17	Лот # 792 13И ЮЛ2 016	Лот # 792 21ДЕ К201 6	Лот # 792 05АП Р201 6	Лот # 792 18И ЮЛ1 17	Лот # 792 24АВ Г17
Внешний Вид	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
Обозначение	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96
Анализ	99,4 %	98,4 %	99,1 %	99,4 %	98,7%	98,5%	103,4 %	102,0 %	99,3 %	98,9 %
Сопутствующие вещества										
Соединение 1А	0,09 %	0,10 %	0,11 %	0,11 %	0,09%	0,12%	0,09 %	0,10 %	0,14 %	0,14 %
RRT – 0,39	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	0,16 %	0,16 %
RRT – 0,50	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	0,08 %	0,08 %
RRT – 0,63	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	0,10 %	0,12 %
RRT – 1,33	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено	0,05 %	Не определено

RRT – 1,48	0,07 %	0,07 %	0,07 %	0,08 %	0,07%	0,07%	0,06 %	0,06 %	Не опред елено	Не опред елено
RRT – 1,67	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	0,06 %	0,06 %
RRT – 1,89	Не опред елено	Не опред елено	0,05 %	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено
RRT – 1,94	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	0,06 %	0,05 %
RRT – 2,03	0,22 %	0,22 %	0,23 %	0,23 %	0,23%	0,23%	0,24 %	0,24 %	0,16 %	0,15 %
RRT – 2,49	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	Не опред елено	0,08 %	Не опред елено
Всего	0,39 %	0,39 %	0,47 %	0,41 %	0,39%	0,41%	0,38 %	0,39 %	0,89 %	0,76 %
pH	7,3	7,2	7,3	7,2	7,4	7,3	7,3	7,2	7,7	7,8
Осмоля льность	261 МОсм /кг	264 МОсм /кг	260 МОсм /кг	262 МОсм /кг	265 МОсм/ кг	264 МОсм /кг	263 МОсм /кг	264 МОсм /кг	262 МОсм /кг	266 МОсм /кг
Эндото ксин	< 3,50 ЕЭ/м л	< 3,50 ЕЭ/м л	< 3,50 ЕЭ/м л	< 3,50 ЕЭ/м л	< 3,50 ЕЭ/мл	< 3,50 ЕЭ/мл	4,38 ЕЭ/м л	< 3,50 ЕЭ/м л	< 3,50 ЕЭ/м л	< 7,00 ЕЭ/м л
Тверды е частиц ы ≥10 мкм ≥25 мкм	894 части ц	690 части ц	644 части ц	894 части ц	2889 части ц	3558 части ц	3639 части ц	1200 части ц	4960 части ц	2508 части ц
	42 части ц	66 части ц	0 части ц	132 части ц	189 части ц	346 части ц	111 части ц	60 части ц	12 части ц	12 части ц

В табл. 40 показано исследование совместимости добавок в течение 48 ч. при хранении при 20°C и 5°C при концентрациях 0,04 мг/мл и 4,0 мг/мл. Табл. 40 показывает, что смешанные растворы стабильны до 48 ч при 0,04 мг/мл и 4 мг/мл. Примеси не сообщались для этого исследования, поскольку 0,04 мг/мл в 10 раз ниже номинальной концентрации аналитического метода, а данные 72-часовой стабильности при 20 мг/мл показывают, что соединение 1 демонстрирует разложение <0,10%. В табл. 40 показаны результаты 12-месячной стабильности партии 717-1 для инъекций соединения 1 при хранении при -20°C, 5°C и результаты 1-месячной стабильности при хранении при 25°C/60% относительной влажности. Как и ожидалось, основным изменением, отмеченным в данных о стабильности, является некоторое увеличение соединения 1А, основного известного разрушителя соединения 1, которое также является активным компонентом пролекарства соединения 1. Партия лекарственного вещества, используемая для производства партии 717-1 Инъекций соединения 1, содержала очень мало примесей, и практически не было никаких химических изменений ни в известных примесях, ни в новых разлагающих веществах, связанных с ними, измеренных при любом из трех условий хранения.

В табл. 42 показаны результаты 12-месячной стабильности технологической партии соединения 1

для инъекций при хранении при 5°C и при 25°C/60% относительной влажности. Технологическая Партия GMP 707 была изготовлена с использованием лекарственного вещества Серии 171А, которая содержала больше примесей, как указано в исходных данных о веществе, относящихся к моменту времени. В этом исследовании наблюдается ожидаемое увеличение содержания соединения 1А, но увеличение количества примесей некоторых родственных веществ указывает на потенциальные температурно-зависимые продукты разложения при RRT ~ 0,40, RRT ~ 0,50 и RRT ~ 0,65. Некоторые изменения были отмечены в других примесях при RRT ~ 1,30 и RRT ~ 1,45, однако они не показали последовательной тенденции по временным точкам и могут отражать изменчивость между временными точками.

Таблица 40

Данные о стабильности смеси для инъекций соединения 1

Состояние/моменты времени	Внешний Вид	Анализ (% ЖХ)	Эндотоксин	Осмоляльность (мОсм/кг)	Твердые частицы		РН
					≥10 мкм	≥25 мкм	
<b>20 °C</b>							
Первоначально 0,04 мг/мл	Прозрачный бесцветный раствор	101,1 %	<0,500 ЕЭ/мл	289	18	1	7, 4
Первоначально при 4 мг/мл	Слегка очищенный раствор	98,0%	<0,500 ЕЭ/мл	291	16	1	7, 2
0,04 мг/мл через 6 часов	Прозрачный бесцветный раствор	97,7%	Не тестировало сь	288	1	0	8, 0
0,04 мг/мл через 24 часов	Прозрачный бесцветный раствор	99,6%	Не тестировало сь	291	7	0	7, 7
0,04 мг/мл через 48 часов	Прозрачный бесцветный раствор	98,8%	Не тестировало сь	287	1	0	7, 6
4 мг/мл через 6 часов	Слегка очищенный раствор	99,3%	Не тестировало сь	289	7	1	7, 2
4 мг/мл через 24 часов	Слегка очищенный раствор	97,9%	Не тестировало сь	288	15	1	7, 1
4 мг/мл через 48 часов	Слегка очищенный раствор	99,2%	Не тестировало сь	288	9	0	7, 2

5 °C							
0,04 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	97,8%	Не тестировалось	290	2	1	7,3
0,04 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	99,3%	Не тестировалось	289	1	0	7,4
4 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	98,8%	Не тестировалось	288	15	0	7,3
4 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	101,5 %	Не тестировалось	290	12	1	7,2

Таблица 41

Данные о стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 381, 25°C/60% относительной влажности в вертикальном положении, 10 мл, pH 7,5

Исследование		0 мес	1 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует
pH		7,3	6,8
Анализ (%)		100,2	97,1
Сопутствующие вещества (%)			
Соединение 1A (%)		0,13	2,15
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 1,46	НО	0,14
	~RRT 2,00	0,24	0,22
Всего сопутствующих веществ (%)		0,37	2,51
Стерильность		НП	НП
Твердые частицы	≥ 10 мкм	НП	НП
	≥ 25 мкм	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 42

Данные о стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 381, относительная влажность 5°C в вертикальном положении, 10 мл, pH 7,5

Исследование		0 мес	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответству ет						
pH		7,3	7,4	7,4	7,3	7,2	7,2	7,1
Анализ (%)		100,2	99,9	100,9	100,4	99,5	99,9	100,2
Сопутствующие вещества (%)								
Соединение 1А (%)		0,13	0,13	0,18	0,22	0,34	0,48	0,61
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 1,46	НО	НО	НО	НО	НО	НО	0,11
	~RRT 2,00	0,24	0,23	0,24	0,24	0,24	0,24	0,25
Всего сопутствующих веществ (%)		0,37	0,36	0,42	0,46	0,58	0,72	0,97
Стерильность		НП						
Твердые частицы	≥ 10 мкм	НП						
	≥ 25 мкм	НП						

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 43

Данные о стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 381, относительная влажность -20°C в вертикальном положении, 10 мл, pH 7,5

Исследование		0 мес	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответствует						
pH		7,3	7,5	7,5	7,4	7,5	7,4	7,4
Анализ (%)		100,2	99,3	101,7	100,1	99,7	99,9	100,8
Сопутствующие вещества (%)								

Соединение 1A (%)		0,13	0,10	0,10	0,11	0,11	0,12	0,14
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~R	0,24	0,23	0,24	0,24	0,24	0,24	0,26
	RT 2,0 0							
Всего сопутствующих веществ (%)		0,37	0,33	0,34	0,35	0,35	0,36	0,40
Стерильность		НП						
Твердые частицы	≥ 10 мкм	НП						
	≥ 25 мкм	НП						

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 44

Данные о стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 707, 25°C/60% относительной влажности в вертикальном положении, 10 мл, pH 7,5

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес
Внешний Вид		Соответствует	DN C	DN C	DN C
pH		7,1	6,7	6,5	6,3
Анализ (%)		98,8	95,1	91,4	86,0
Сопутствующие вещества (%)					
Соединение 1A (%)		0,17	1,85	4,28	5,69
Индивидуальная неизвестная	~RRT 0,38	0,43	0,63	0,68	0,78
	~RRT 0,45	0,41	НО	НО	НО

примесь (%)	~RRT 0,61	0,56	1,00	0,99	0,99
	~RRT 1,30	0,11	0,18	0,19	0,19
	~RRT 1,45	НО	0,18	0,34	0,57
	~RRT 1,75	НО	НО	0,39	1,36
	~RRT 2,00	0,69	0,69	0,64	0,58
Всего сопутствующих веществ (%)		2,37	4,53	7,51	10,16
Стерильность		НП	НП	НП	НП
Твердые частицы	≥ 10 мкм	602	2500	1286	НП
	≥ 25 мкм	17	149	74	НП

RRT = относительное время удерживания, НП = не планировано, НО = не обнаружено или <0,05%, DNC = не соответствует.

Таблица 45

Данные о стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 707, относительная влажность 5°C в вертикальном положении, 10 мл, pH 7,5

Исследование		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответству ет	Соответству ет	Соответству ет	Соответству ет	Соответству ет
pH		7,1	6,9	6,9	6,9	6,9
Анализ (%)		98,8	97,4	97,7	97,1	97,4
Сопутствующие вещества (%)						
Соединение 1А (%)		0,17	0,34	0,40	0,48	0,66
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,43	0,51	0,56	0,58	0,59
	~RRT 0,47	0,41	0,26	НО	0,06	НО
	~RRT 0,61	0,56	0,92	1,14	1,23	1,30
	~RRT 1,30	0,11	0,15	0,17	0,18	0,20
	~RRT 1,45	НО	0,13	0,17	0,12	0,23
	~RRT 2,00	НО	0,71	0,72	0,71	0,71
	~RRT 2,48	НО	НО	НО	НО	0,07
Всего сопутствующих веществ (%)		2,37	3,02	3,16	3,36	3,70
Стерильность		НП	НП	НП	НП	НП
Твердые частицы	≥ 10 мкм	602	895	1515	1445	1239
	≥ 25 мкм	17	40	67	45	66

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Инъекция соединения 1, состав Фазы 2.

Инъекция соединения 1, 20 мг/мл, была приготовлена в виде забуференного фосфатом раствора, подходящего для Фазы 2 клинических исследований, содержащего соединение 1, хлорид натрия, фосфат калия (одноосновный и двухосновный), и подгонку pH с помощью соляной кислоты и/или гидроксида натрия до pH 7,5 и 8,0. Состав Фазы 2 был помещен на длительное хранение при -20°C на срок до 24 месяцев и на ускоренное хранение при 5°C на срок до 12 месяцев в соответствии с рекомендациями ICH (табл. 48 и 49). Выполнялись тесты на внешний вид, анализ HPLC и родственные вещества, pH и твердые частицы во все временные точки и стерильность в 12- и 24-месячные временные точки для материала клинических испытаний. Тест и спецификации срока годности показаны в табл. 47. Все партии для инъекций соединения 1, 20 мг/мл, которые будут использоваться в клинических исследованиях Фазы 2, бу-

дут помещены на исследование стабильности ICH.

Каждая клиническая партия флаконов для инъекций соединения 1, 20 мг/мл, будет проверена на соответствие утвержденным спецификациям перед использованием в клинических исследованиях и помещена на исследование стабильности ICH. В табл. 46 представлены данные испытаний поддерживающей стабильности.

Таблица 46  
Аналитические результаты Партий Инъекции соединения 1

Аналитическая методика	Результаты			
	Лот #107 (рН 7,5, забуференный 50 мМ фосфатом)	Лот #108 <sup>1</sup> (рН 8,0, забуференный 20 мМ фосфатом)	Лот #592	Лот #217
Качество	Проектирование	Проектирование	GMP	GMP
Внешний Вид	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Соответствует, раствор	Соответствует, раствор
Обозначение	1,00	1,00	Соответствует	Соответствует
Анализ	99,2%	99,5%	101,4%	101,0%
Сопутствующие вещества				
Соединение 1А	0,13%	0,12%	0,15%	0,17%
Наибольший неизвестный	0,71%	0,72%	RRT 0.42 – 0.10%	RRT 0,38 – 0,12%
			RRT 0.50 – 0.06%	RRT 0,46 – 0,06%
			RRT 0.63 – 0.22%	RRT 0,61 – 0,18%
			RRT 1.46 – 0.23%	RRT 1,45 – 0,23%
			RRT 2.01 – 0.23%	RRT 1,98 – 0,27%
Всего	2,19%	2,20%	0,99%	0,95%
рН	7,4	7,8	8,2	8,2
Осмоляльность	283 мОсм/кг	288 мОсм/кг	290 мОсм/кг	284 мОсм/кг
Объем заполнения	Не тестировалось	Не тестировалось	36,8 мл	36,9 мл
Стерильность	Не тестировалось	Не тестировалось	Соответствует	Соответствует
Бактериальные эндотоксины	Не тестировалось	Не тестировалось	<1,0 ЕЭ/мл	<1,0 ЕЭ/мл
Твердые частицы	165 частиц	188 частиц	68 частиц	525 частиц
≥10 мкм	7 частиц	2 частиц	0 частиц	7 частиц
≥25 мкм				

<sup>1</sup> - этот состав будет использоваться в клинических исследованиях фазы 2.

Ожидается, что в инъекции соединения 1 не будут присутствовать какие-либо другие продукты разложения, кроме соединения 1А (разложение от соединения 1 до соединения 1А, потеря фосфатной части).

Таблица 47

Текущие характеристики стабильности при инъекции соединения 1 для материала клинических испытаний

Исследование	Способ	Критерий приемлемости
Внешний Вид	Визуально	Прозрачный раствор
pH	USP <791>	от 7,0 до 8,5
Анализ	ВЭЖХ	От 90,0 до 110,0% заявленного на этикетке (20 мг/мл)
Сопутствующие вещества		
Примеси		
Соединение 1А	ВЭЖХ	Не более 1,5%
Каждая индивидуальная примесь от RRT	ВЭЖХ	Не более 0,5%
Всего	ВЭЖХ	Не более 4,0%
Стерильность	USP <71>	Стерильный
Твердые частицы	USP <788>	≥10 мкм: не более 6000 частиц/контейнер ≥25 мкм: не более 600 частиц/контейнер

NMT = не больше, чем.

Текущая спецификация стабильности для инъекций соединения 1 имеет ограничения на родственные вещества и примеси, которые немного шире, чем спецификация для выпуска партии. Для будущих клинических серий спецификация выпуска и спецификация стабильности будут согласованы с точки зрения родственных веществ и примесей. Спецификация для будущих партий инъекции соединения 1 будет включать категории родственных веществ, включая (1) указанные известные примеси/продукты разложения, (2) указанные, неизвестные примеси/продукты разложения и (3) неуказанные неизвестные примеси/продукты разложения. Пределы для указанных известных и неизвестных категорий будут установлены в зависимости от стадии разработки, производственного опыта и квалификации примесей. Предел для неопределенных, неизвестных примесей/продуктов разложения будет установлен на уровне порога идентификации 0,2%. Соответствующие усилия по идентификации, квалификации и контролю примесей и продуктов разложения в инъекции соединения 1, согласно ICHQ3A, будут продолжаться на протяжении всего процесса разработки. Исследования стабильности на сегодняшний день показывают, что соединение 1 для инъекций очень стабильно при хранении при -20°C, условиях длительного хранения. Основными изменениями связанных веществ являются ожидаемое увеличение соединения 1А, активного компонента пролекарства соединения 1. В некоторых партиях примеси RRT ~ 0,40, RRT ~ 0,50 и, в первую очередь, RRT ~ 0,65, немного увеличиваются, в основном при ускоренных условиях. В исследованиях для одной партии в составе Фазы 1 и нескольких партий в составе Фазы 2 было отмечено, что увеличение до родственных веществ при RRT ~ 0,40, RRT ~ 0,50 и RRT ~ 0,65, казалось, было больше, когда эти примеси присутствовали на более высоких уровнях в исходных данных временной точки (что отражает их присутствие в исходной лекарственной субстанции). Примеси не увеличиваются значительно в партиях GMP и хранятся при -20°C в течение 12 месяцев и 9 месяцев соответственно. Эти продукты разложения были аттестованы в доклинических исследованиях, и они будут продолжать отслеживаться и идентифицироваться во время разработки по мере необходимости. В табл. 50 приведены исследования совместимости добавок в течение 48 ч при хранении при температуре от 15°C до 25°C и от 2°C до 8°C при концентрациях 1 мг/мл, 4 мг/мл, 10 мг/мл, 16 мг/мл и 20 мг/мл. Табл. 50 показывает, что смешанные растворы стабильны до 48 ч при всех испытанных концентрациях. Отдельные примеси не были указаны в досье для исследований примесей для всех оцененных концентраций, поскольку изменение общего содержания примесей было менее 0,16%, а отдельные примеси не изменились более чем на 0,07% за период хранения и тестирования. Данные о стабильности для опытных партий 107 и 108, хранящихся при -20°C и 5°C в течение 12 месяцев и 25°C в течение 1 месяца, показаны в табл. 51-58. Эти партии были приготовлены с использованием партии разрабатываемого лекарственного вещества с более высокими уровнями примесей, на что указывают исходные данные по веществу, относящиеся к моменту времени.

Хотя лекарственное вещество Lot 171A было приготовлено в соответствии с GMP, оно содержало более высокие уровни примесей и не было выпущено для использования в клинических исследованиях, но использовалось для исследований разработки инъекций соединения 1. В этих исследованиях наблюдается ожидаемое увеличение содержания соединения 1A, но увеличение количества примесей некоторых родственных веществ указывает на потенциальные температурно-зависимые деструкторы при приблизительно RRT ~ 0,40, RRT ~ 0,50 и RRT ~ 0,65. Некоторые изменения были отмечены и в других примесях при RRT ~ 1,30 и RRT ~ 1,45; однако они не показали последовательной тенденции по временным точкам и могут отражать изменчивость между временными точками, а не ухудшение.

Результаты продолжающегося 12-месячного исследования стабильности GMP Lot 592 представлены в табл. 57 и табл. 58, а результаты продолжающегося 9-месячного исследования стабильности GMP Lot 217 в табл. 59 и табл. 60 при хранении при -20°C и 5°C. Обе партии остаются в пределах спецификации через 12 и 9 месяцев соответственно для обоих условий хранения. Основным изменением является ожидаемое увеличение соединения 1A при условиях хранения 5°C, с увеличением на 0,43% через 12 месяцев (592) и на 0,32% через 9 месяцев (217), и практически без изменений ни в одном исследовании при -20°C. Отмечено увеличение на 0,09% и 0,09% примеси RRT ~ 0,65 (основной деструктор, замеченный ранее) через 12 и 9 месяцев соответственно только при условии 5°C. Не было явных тенденций в отношении примесей других родственных веществ в обоих условиях. Никаких значительных изменений в других параметрах стабильности не было отмечено при -20°C и 5°C для тестируемых временных точек. Основываясь на ICH Q1E, текущих данных о стабильности для клинических серий GMP Фазы 2, а также подтверждающей стабильности из партий разработки и исследований составов Фазы 1, инъекция соединения 1 имеет дату повторного испытания 24 месяца при хранении при -20°C. Дата повторного испытания/срок годности для текущей инъекции соединения 1 Фазы 2 GMP будет обновлена на основе дополнительных данных о стабильности из текущих одновременных исследований стабильности ICH клинических серий, как описано в табл. 49, и в соответствии со спецификацией в табл. 47.

Таблица 48

План стабильности для длительного хранения опытных партий

Температура	Исходное	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
-20 °C	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5 °C	X	X	X	X	X	X	X		
25 °C	X	X							

Образцы подвергаются анализу внешнего вида, анализа/родственных веществ, твердых частиц и pH.

Таблица 49

План обеспечения стабильности для длительного хранения партий материалов для клинических испытаний

Температура	Исходное	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	36 месяцев
-20 °C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5 °C	X	X	X	X	X	X	X			

Образцы подвергаются анализу внешнего вида, анализа/родственных веществ, твердых частиц и pH. Стерильность проверяется для образцов стабильности через 12, 24 и 36 месяцев.

Таблица 50

Данные о стабильности смеси для инъекций соединения 1 - высокая концентрация

Состояние/ моменты времени	Внешний Вид	Анал из (% ЖХ)	Эндото ксин	Осмол яльно сть (мОсм /кг)	Твердые частицы		рН
					≥10 мкм	≥25 мкм	
<b>От 15 до 25 °С</b>							
Первоначаль но при 1 мг/мл	Прозрачный раствор	97,8	<1,00 ЕЭ/мл	300	6	0	7,5
Первоначаль но при 4 мг/мл	Прозрачный раствор	100,0	<1,00 ЕЭ/мл	298	15	1	7,7
Первоначаль но при 10 мг/мл	Прозрачный раствор	99,8	<1,00 ЕЭ/мл	311	22	3	7,8
Первоначаль но при 16 мг/мл	Прозрачный раствор	97,1	<0,250 ЕЭ/мл	307	10	1,7	8,0
Первоначаль но при 20 мг/мл	Прозрачный раствор	96,7	<0,250 ЕЭ/мл	310	3,7	1,7	8,0
1 мг/мл через 5 часов	Прозрачный раствор	98,4	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,7
1 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	98,6	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,7
1 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	100,6	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,7
4 мг/мл через 5 часов	Прозрачный раствор	100,0	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,9

4 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	98,8	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,8
4 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	101,3	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,8
10 мг/мл через 5 часов	Прозрачный раствор	100,2	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,9
10 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	96,7	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,9
10 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	98,2	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,9
16 мг/мл через 6 часов	Прозрачный раствор	98,6	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0
16 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	97,5	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0

16 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	97,7	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0
20 мг/мл через 6 часов	Прозрачный раствор	98,5	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0
20 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	96,9	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0
20 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	96,6	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0
<b>2 до 8 °С</b>							
1 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	99,7	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,7
1 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	98,8	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,7
4 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	103,0	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,9

4 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	103,2	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,9
10 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	100,4	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,9
10 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	100,7	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	7,9
16 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	97,6	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0
16 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	96,3	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0
20 мг/мл через 24 часов	Прозрачный раствор	96,6	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0
20 мг/мл через 48 часов	Прозрачный раствор	96,1	Не тестиро валось	Не тестир овалос ь	Не тестиро валось	Не тестир овало сь	8,0

Примечание. Исследование 1 для исследования примесей включало только концентрации 16 мг/мл и 20 мг/мл. Дополнительное исследование примесей, Исследование 2, было проведено для анализа более широкого диапазона потенциальных концентраций при 1 мг/мл, 4 мг/мл и 10 мг/мл.

Таблица 51

Данные о стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, серия 107, 25°C/60% относительной влажности в вертикальном положении, 10 мл, pH 7,5

Исследование		0 мес	1 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует
pH		7,4	7,4
Анализ (%)		99,2	97,0
Сопутствующие вещества (%)			
Соединение 1А (%)		0,13	2,22
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,38	0,61
	~RRT 0,50	0,22	НО
	~RRT 0,62	0,36	0,98
	~RRT 1,30	0,26	0,19
	~RRT 1,45	0,12	0,25
	~RRT 2,05	0,71	0,69
	~RRT 2,35	0,12	0,15
Всего сопутствующих веществ (%)		2,19	5,09
Стерильность		НП	НП
Твердые частицы	≥ 10 мкм	165	3091
	≥ 25 мкм	7	156

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 52

Данные стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 107, относительная влажность 5°C в вертикальном положении, 10 мл, pH 7,5

Исследование	0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	7,4	7,4	7,5	7,4	7,4	7,7
Анализ (%)	99,2	98,7	99,4	99,5	98,9	97,2
Сопутствующие вещества (%)						

Соединение 1А (%)		0,13	0,27	0,27	0,36	0,52	0,61
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,27	0,42	0,49	0,54	0,57	0,57
	~RRT 0,50	0,22	0,42	0,20	0,12	0,07	НО
	~RRT 0,62	0,36	0,64	0,92	1,17	1,30	1,40
	~RRT 1,30	0,26	0,12	0,15	0,17	0,21	0,19
	~RRT 1,45	0,12	0,15	0,16	0,05	0,21	0,12
	~RRT 1,52	НО	НО	НО	НО	НО	0,06
	~RRT 2,05	0,71	0,71	0,72	0,71	0,70	0,69
~RRT 2,35	0,12	0,15	НО	НО	0,06	НО	
Всего сопутствующих веществ (%)		2,19	2,88	2,91	3,24	3,60	3,7
Стерильность		НП	НП	НП	НП	НП	НП
Твердые частицы	≥ 10 мкм	165	1201	1863	2184	1748	1994
	≥ 25 мкм	7	45	87	128	78	60

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 53

Данные о стабильности для флаконов с соединением 1А, 20 мг/мл, партия 107, -20°C, относительная влажность в вертикальном положении, 10 мл, pH 7,5

Исследование		0 мес	3 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH		7,4	7,5	7,4
Анализ (%)		99,2	100,5	99,2
Сопутствующие вещества (%)				
Соединение 1А (%)		0,13	0,16	0,17
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,27	0,38	0,36
	~RRT 0,50	0,22	0,35	0,47
	~RRT 0,62	0,36	0,46	0,48
	~RRT 1,32	НО	НО	0,05

	~RRT 1,40	НО	НО	0,09
	~RRT 1,45	0,12	0,16	0,12
	~RRT 1,55	НО	НО	0,06
	~RRT 2,00	НО	НО	0,05
	~RRT 2,05	0,71	0,72	0,70
	~RRT 2,35	0,12	НО	НО
Всего сопутствующих веществ (%)		2,19	2,23	2,6
Стерильность		НП	НП	НП
Твердые частицы	≥ 10 мкм	165	1311	959
	≥ 25 мкм	7	86	36

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 54

Данные о стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 108, 25°C/60% относительной влажности, 10 мл, pH 8,0

Исследование		0 мес	1 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует
pH		7,8	7,6
Анализ (%)		99,5	96,0
Сопутствующие вещества (%)			
Соединение 1А (%)		0,12	2,09
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,27	0,61
	~RRT 0,50	0,22	НО
	~RRT 0,62	0,36	0,98
	~RRT 1,32	НО	0,18
	~RRT 1,45	0,13	0,28
	~RRT 2,05	0,72	0,69
	~RRT 2,37	0,12	0,15
Всего сопутствующих веществ (%)		2,20	4,98
Стерильность		НП	НП
Твердые частицы	≥ 10 мкм	188	3250
	≥ 25 мкм	2	171

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 55

Данные стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 108, 5°C, 10 мл, pH 8,0

Исследование		0 мес	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	9Мо	12 мес
Внешний Вид		Соотв етству ет						
pH		7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,4
Анализ (%)		99,2	98,2	98,7	98,9	99,3	98,1	97,2
Сопутствующие вещества (%)								
Соединение 1А (%)		0,12	0,27	0,30	0,27	0,35	0,5	0,59
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,27	0,43	0,48	0,50	0,56	0,58	0,58
	~RRT 0,50	0,22	0,37	0,24	0,19	0,11	0,06	НО
	~RRT 0,62	0,36	0,67	0,84	0,94	1,17	1,30	1,30
	~RRT 1,32	НО	0,12	0,14	0,15	0,17	0,20	0,18
	~RRT 1,40	НО	НО	НО	НО	0,05	НО	НО
	~RRT 1,45	0,13	0,15	0,13	0,17	0,12	0,22	0,14
	~RRT 1,52	НО	НО	НО	НО	НО	НО	0,06
	~RRT 2,05	0,72	0,71	0,70	0,71	0,71	0,70	0,69
	~RRT 2,37	0,12	0,15	НО	НО	НО	0,07	НО
Всего сопутствующих веществ (%)		2,20	2,87	2,83	2,93	3,24	3,60	3,60
Стерильность		НП						
Твердые частицы	≥ 10 мкм	188	1264	1279	1839	2580	1711	2658
	≥ 25 мкм	2	76	63	101	214	93	110

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 56

Данные стабильности для флаконов с соединением 1, 20 мг/мл, партия 108, -20°C, 10 мл, pH 8,0

Исследование		0 мес	3 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH		7,8	7,8	7,7
Анализ (%)		99,5	98,6	98,7
Сопутствующие вещества (%)				
Соединение 1А (%)		0,12	0,16	0,16
Индивидуальная я неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,27	0,39	0,39
	~RRT 0,50	0,22	0,34	0,42
	~RRT 0,62	0,36	0,50	0,63
	~RRT 1,32	НО	0,10	0,05
	~RRT 1,40	НО	НО	0,10
	~RRT 1,45	0,13	0,15	0,12
	~RRT 1,55	НО	НО	0,06
	~RRT 2,00	НО	НО	0,05
	~RRT 2,05	0,72	0,71	0,70
	~RRT 2,37	0,12	НО	НО
Всего сопутствующих веществ (%)		2,20	2,35	2,70
Стерильность		НП	НП	НП
Твердые частицы	≥ 10 мкм	188	1225	1513
	≥ 25 мкм	2	45	66

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 57

Данные о стабильности для инъекции соединения 1, 20 мг/мл, GMP Lot 592, 5°C, 35 мл, pH 8,0

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Внешний Вид		Соот ветст вует	Соот ветст вует	Соот ветст вует	Соот ветст вует	Соот ветст вует	Соот ветст вует		
pH		8,2	8,2	8,1	8,1	8,0	8,1		
Анализ (%)		100,4	101,7	100,5	100,1	99,6	99,8		
Сопутствующие вещества (%)									
Соединение 1А (%)		0,18	0,28	0,23	0,40	0,53	0,61		
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,40	0,11	0,13	0,12	0,14	0,14	0,15		
	~RRT 0,65	0,23	0,27	0,27	0,30	0,32	0,32		
	~RRT 1,29	0,05	0,05	НО	0,06	0,05	0,05		
	~RRT 1,46	0,24	0,24	0,29	0,28	0,30	0,30		
	~RRT 2,10	0,24	0,23	0,22	0,22	0,22	0,22		
Всего сопутствующих веществ (%)		1,05	1,2	1,1	1,4	1,6	1,7		
Стерильность		Соот ветст вует	НП	НП	НП	НП	Соот ветст вует		
Твердые частицы	≥ 10 мкм	68	23	51	229	826	280		
	≥ 25 мкм	0	0	0	12	37	7		

RRT = относительное время удерживания, НП = не запланировано, НО = не обнаружено или <0,05%.

Таблица 58

Данные о стабильности для инъекции соединения 1, 20 мг/мл, GMP Lot 592, -20°C, 35 мл, pH 8,0

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9Мо	12 мес	18 мес	24 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует		
pH		8,2	8,2	8,2	8,2	8,1	8,2		
Анализ (%)		100,4	100,9	100,4	100,4	100,2	100,3		
Сопутствующие вещества (%)									
Соединение 1А (%)		0,18	0,24	0,22	0,19	0,22	0,18		
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RR Т 0,40	0,11	0,12	0,11	0,11	0,11	0,11		
	~RR Т 0,65	0,23	0,25	0,23	0,24	0,25	0,24		
	~RR Т 1,29	0,05	0,05	НО	0,05	0,05	НО		
	~RR Т 1,46	0,24	0,23	0,19	0,24	0,25	0,22		
	~RR Т 2,10	0,24	0,22	0,21	0,22	0,23	0,23		
	Всего сопутствующих веществ (%)	1,05	1,1	0,96	1,1	1,1	1,0		
Стерильность		Соответствует	НП	НП	НП	НП	Соответствует		
Твердые частицы	≥ 10 мкм	68	56	19	12	14	7		
	≥ 25 мкм	0	0	0	0	0	0		

RRТ = относительное время удерживания, НП = не запланировано, НО = не обнаружено или <0,05%.

Таблица 59

Данные о стабильности для инъекции соединения 1, 20 мг/мл, GMP Lot 217, 5°C, 35 мл, pH 8,0

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24М о
Внешний Вид		Соот ветст вует	Соот ветст вует	Соот ветст вует	Соот ветст вует	Соот ветст вует			
pH		8,2	8,1	8,1	8,1	8,1			
Анализ (%)		98,9	100,3	100,4	99,2	99,4			
Сопутствующие вещества (%)									
Соединение 1А (%)		0,18	0,21	0,30	0,39	0,50			
Индивидуаль ная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,13	0,14	0,15	0,16	0,18			
	~RRT 0,51	0,06	0,06	НО	НО	НО			
	~RRT 0,65	0,21	0,21	0,26	0,30	0,32			
	~RRT 1,36	0,05	0,06	0,07	0,05	0,07			
	~RRT 1,46	0,16	0,17	0,19	0,19	0,21			
	~RRT 1,97	0,08	НО	НО	0,05	0,05			
	~RRT 2,10	0,27	0,26	0,26	0,26	0,27			
Всего сопутствующих веществ (%)		1,1	1,1	1,2	1,4	1,6			
Стерильность		Соот ветст вует	НП	НП	НП	НП			
Твердые частицы	≥ 10 мкм	525	68	196	292	159			
	≥ 25 мкм	7	0	0	0	0			

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 60

Данные о стабильности для инъекции соединения 1, 20 мг/мл, GMP Lot 217, -20°C, 35 мл, pH 8,0

Исследование	0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12	18	24
						мес	мес	мес
Внешний Вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует			
pH	8,2	8,2	8,1	8,0	8,1			
Анализ (%)	98,9	100,5	100,1	100,3	99,6			
Сопутствующие вещества (%)								
Соединение 1А (%)	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18			
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,13	0,13	0,13	0,12	0,13		
	~RRT 0,51	0,06	0,07	0,07	НО	0,07		
	~RRT 0,65	0,21	0,20	0,20	0,22	0,22		
	~RRT 1,36	0,05	0,06	0,06	НО	0,05		
	~RRT 1,46	0,16	0,16	0,17	0,15	0,16		
	~RRT 1,97	0,08	НО	НО	0,07	НО		
~RRT 2,10	0,27	0,26	0,26	0,26	0,27			
Всего сопутствующих веществ (%)	1,1	1,1	1,1	1,0	1,1			
Стерильность	Соответствует	НП	НП	НП	НП			
Твердые частицы	≥ 10 мкм	525	140	58	105	61		
	≥ 25 мкм	7	2	0	0	0		

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Пример 5С. Исследования стабильности таблеток соединения 1.

Анализ и родственные вещества.

Метод ВЭЖХ представляет собой специфический и указывающий на стабильность метод, используемый для определения количественного анализа, родственных веществ, однородности содержания, идентификации и отсутствия соединения 1 в таблетках соединения 1 с концентрацией 100 мг и 200 мг. Метод представляет собой систему градиентной обращенно-фазовой HPLC для измерения анализа, чистоты и родственных веществ. Образец лекарственного вещества соединения 1 и эталонного стандарта соединения 1 готовят в концентрации 0,4 мг/мл в разбавителе (70:30 10 мМ фосфатный буфер:ACN). Образец и стандарт вводят в систему ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием колонки Mightysil RP-18 GP, 4,6 × 150 мм, 3 мкм с объемом впрыска 10 μл, скоростью потока 1,0 мл/мин, длиной волны обнаружения 271 нм и градиентной подвижной фазой, состоящей из подвижной фазы А (900:100:1:0,1 вода: MeOH: TFA: H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) и подвижной фазы В (100:900:1:0,1 вода: MeOH: TFA: H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>). Соединения элюируют из колонки, используя градиент в течение 40 мин. Анализ (% мас./мас.) определяется путем сравнения пикового отклика образца и стандарта.

Тот же метод HPLC, который используется для определения чистоты и родственных веществ, используется для измерения родственных веществ. Сопутствующие вещества с лекарственным веществом соединения 1 представлены в процентах площади. Площадь примеси делится на общую площадь всех пиков, связанных с образцом, от введения препарата образца 0,4 мг/мл. Сопутствующие вещества представлены временем удерживания относительно исходного пика (RRT).

Количественный анализ, однородность содержания и отсутствие активного вещества:

$$\%LC \text{ Compound } 1 = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{\# \text{ Tabs}} \times \frac{100}{LC}$$

Равномерность смеси:

$$\%LC \text{ Compound 1} = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{V_{sam}}{W_{sam}} \times \frac{V_{sam} W_{run}}{\# LCTabs} \times 100$$

Сопутствующие вещества:

$$\% \text{ Impurity} = \frac{R_{imp}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{\# Tabs} \times \frac{100}{LC} \times \frac{1}{RRF}$$

Обозначение.

*R<sub>sam</sub>* = Area response of Compound 1 from sample injection

*R<sub>std</sub>* = Average area response of Compound 1 from bracketing standard injections

*W<sub>std</sub>* = Weight of Compound 1 reference standard (mg)

*P* = Purity of Compound 1 from reference standard (decimal form)

*V<sub>std</sub>* = Volume of standard solution (mL)

*D<sub>sam</sub>* = Dilution of sample solution

*V<sub>sam</sub>* = Volume of sample solution (mL)

*# Tabs* = Total number of tablets assayed

*W<sub>sam</sub>* = Weight of Compound 1 blend uniformity sample

*W<sub>run</sub>* = Theoretical (target) tablet run weight (mg)

*LC* = Label Claim of Compound 1 (10mg/tablet, 50mg/tablet, 100mg/tablet, or 200 mg/tablet)

100 = Conversion to percent

*R<sub>imp</sub>* = Peak area response of impurity peaks in the sample injection

*RRF* = Relative response factor; Compound 1A *RRF* = 1.28; Assume 1.00 for all unknown impurities.

Метод растворения основан на методе растворения USP <711> с использованием Устройства II (лопастей) с 900 мл 50 мМ фосфатного буфера, pH 6,8 для концентрации 100 мг и концентрации 200 мг при скорости вращения лопастей 75 об/мин. Образцы собирают через 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин (неограниченность при скорости вращения лопастей 250 об/мин). Концентрации соединения 1 определяют с помощью ВЭЖХ. Аналитический метод представляет собой изократическую систему HPLC с обращенной фазой, использующую ACE Excel C18, 3 × 50 мм, 2 мкм) с объемом впрыска 5 μл, скоростью потока 1,0 мл/мин, длиной волны обнаружения 271 нм и подвижной фазой градиента. Соединения элюируют из колонки с использованием градиента в течение 5 мин. Количественный анализ (мас./мас.%) определяется путем сравнения пикового отклика образца и стандарта. Таблетки соединения 1, состав Фазы 1

Табл. 139-142 показывают результаты 12-месячной стабильности развития таблеток соединения 1 при хранении при 5°C и 25°C/60% относительной влажности. Табл. 143-146 показывают результаты стабильности до 24 месяцев таблеток соединения 1 для клинического использования при хранении при 5°C и повышенной стабильности при 25°C/60% относительной влажности. Данные показывают отсутствие значительных химических или физических изменений для образцов, хранящихся при 5°C и 25°C/60% относительной влажности для партий, помещенных на стабильность. Имеющиеся данные о стабильности подтверждают срок годности таблеток соединения 1, равный 36 месяцам. Табл. 61 показывает аналитические результаты для произведенных опытных партий, а табл. 62-63 показывают аналитические результаты для произведенных клинических партий.

Таблица 61  
Аналитические результаты проявочных партий таблеток соединения 1

Аналитическая методика	Партия 381-2 50 мг	Партия 381-3 200 мг
Внешний Вид	Белые неповрежденные круглые выпуклые таблетки	Белые целые, овальные, выпуклые таблетки
Идентификация	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)	93,4	96,4
Сопутствующие вещества		
Соединение 1А	0,37%	0,38%
RRT – 0,38	0,21%	0,21%
RRT – 0,46	0,12%	0,12%
RRT – 0,61	0,42%	0,43%
RRT – 0,94	0,13%	0,13%
RRT – 1,45	0,38%	0,39%
RRT – 1,97	0,99%	1,09%
Всего	2,6%	2,7%
Растворение		
5 минут	48%	86%
10 минут	84%	94%
15 минут	93%	95%
20 минут	93%	95%
30 минут	94%	95%
45 минут	95%	95%
60 минут	95%	96%
Содержание влаги	3,4%	3,4%

Таблица 62  
Аналитические результаты клинических серий таблеток соединения 1

Тестовые задания	Критерии выпуска	Номер партии	
		683 50 мг	684 200 мг
Внешний Вид	<p>Таблетки круглой формы, покрытые оболочкой от белого до желтовато-белого цвета (50 мг)</p> <p>Таблетки овальной формы, покрытые оболочкой от белого до кремового цвета (200 мг)</p>	Белые круглые таблетки, покрытые оболочкой	Белые, покрытые оболочкой таблетки овальной формы
Идентификация	Соответствует ссылке	Соответствует	Соответствует
Анализ (% заявленного на этикетке)	От 90,0% до 110,0%	101,1%	100,7%
Сопутствующие вещества(Область %)	Всего: Не более 4,0%	0,45%	0,45%
	Соединение 1А: Не более 1,0%	0,21%	0,21%
	Каждый человек: Не более 0,5%	0,24% (RRT 2,01)	0,24% (RRT 2,01)
Единообразие содержания	Соответствует стандарту USP <905> Content Uniformity	Соответствует 101,0%	Соответствует 100,3%
Тест на растворение	Каждая единица: $\geq 70\%$ растворенного (Q + 5%) через 45 мин.	104%	105%
Содержание влаги	Отчет о результатах	3,09%	3,19%
Тест на микробиологическую чистоту	<p>Общее количество аэробных микробов: Не более 1000 CFU/г</p> <p>Общее количество дрожжей и плесени: Не более 100 CFU/г</p> <p><i>Escherichia coli</i>: отсутствует в 1 г</p>	<p>Общее количество аэробных микробов: 10 CFU/г</p> <p>Общее количество дрожжей и плесени: &lt;10 CFU/г</p> <p><i>Escherichia coli</i>: отсутствует в 1 г</p>	<p>Общее количество аэробных микробов: &lt;10 CFU/г</p> <p>Общее количество дрожжей и плесени: &lt;10 CFU/г</p> <p><i>Escherichia coli</i>: отсутствует в 1 г</p>

Таблица 63  
Аналитические результаты клинических серий таблеток соединения 1

Тестовые задания	Критерии выпуска	Номер партии	
		В617 50 мг	618 200 мг
Внешний Вид	Таблетки круглой формы, покрытые оболочкой (50 мг)  Таблетки овальной формы, покрытые оболочкой (200 мг)	Круглые таблетки, покрытые оболочкой	Таблетки овальной формы, покрытые оболочкой
Идентификация	Соответствует ссылке	Соответствует	Соответствует
Анализ (% заявленного на этикетке)	От 90,0% до 110,0%	102,1%	101,6%
Сопутствующие вещества(Область %)	Всего: Не более 4,0%	0,92%	0,85%
	Соединение 1А: Не более 1,0%	0,29%	0,22%
	Каждый человек: Не более 0,5%	0,34% (RRT 2,00)	0,34% (RRT 2,00)
Единообразие содержания	Соответствует стандарту USP <905> Content Uniformity	Соответствует 99,0%	Соответствует 98,0%
Тест на растворение	Каждая единица: $\geq 70\%$ растворенного (Q + 5%) через 45 мин.	102%	99%
Содержание влаги	Отчет о результатах	2,84%	3,52%
Тест на микробиологическую чистоту	Общее количество аэробных микробов: Не более 1000 CFU/г  Общее количество дрожжей и плесени: Не более 100 CFU/г  <i>Escherichia coli</i> : отсутствует в 1 г	Общее количество аэробных микробов: 10 CFU/г  Общее количество дрожжей и плесени: <10 CFU/г  <i>Escherichia coli</i> : отсутствует в 1 г	Общее количество аэробных микробов: <10 CFU/г  Общее количество дрожжей и плесени: <10 CFU/г  <i>Escherichia coli</i> : отсутствует в 1 г

Ожидается, что в таблетках соединения 1 не будут присутствовать какие-либо другие продукты разложения, кроме соединения 1А.

Были приготовлены таблетки соединения 1, опытные партии по 50 и 200 мг, которые были подвергнуты исследованию стабильности с временными точками, описанными в табл. 64. Кроме того, партии таблеток соединения 1, 50 мг и 200 мг, GMP были помещены на исследования стабильности ICH, как

показано в табл. 65. Образцы были проанализированы на предмет внешнего вида, количественного анализа, родственных веществ, растворения, содержания влаги и микробных пределов. Эти образцы из опытных партий и партий GMP были протестированы через 12 месяцев.

Совместимость и стабильность наполнителей на сегодняшний день были проанализированы, и не сообщалось о каких-либо существенных физических или химических изменениях. Тест и спецификации срока годности показаны в табл. 66.

Таблица 64

График стабильности для Таблеток соединения 1, опытных партий по 50 мг и 200 мг

Температура	Исходное	1	2	3	6	9	12	18	24
		месяц							
5 °C	В	А	А	А	А	А	В	А	В
25 °C/60% относительной влажности		А		А	А				

Тестовая матрица А - внешний вид, анализ, родственные вещества, растворение и влажность по Карлу Фишеру.

Тестовая матрица В - внешний вид, анализ, родственные вещества, растворение, влажность по Карлу Фишеру и микробные пределы.

Таблица 65

График стабильности для таблеток соединения 1, 50 мг и 200 мг, серий клинических испытаний

Температура	Исходное	1	2	3	6	9	12	18	24
		месяц							
<b>50 мг</b>									
5 °C	В			А	А	А	А		В
25 °C/60% относительной влажности				А	А	А	А	А	А
<b>200 мг</b>									
5 °C	В	А				А			
25 °C/60% относительной влажности		А		А	А	А			

Тестовая матрица А - внешний вид, анализ, родственные вещества, растворение и влажность по Карлу Фишеру.

Тестовая матрица В - внешний вид, анализ, родственные вещества, растворение, влажность по Карлу Фишеру и микробные пределы.

Таблица 66  
Технические данные стабильности таблеток соединения 1

Тестовые задания	Способы	Критерии выпуска
Внешний Вид	Визуальный метод	Таблетки круглой формы, покрытые оболочкой (50 мг) Таблетки овальной формы, покрытые оболочкой (200 мг)
Идентификация	Метод ВЭЖХ	Соответствует ссылке
Анализ (% заявленного на этикетке)	Метод ВЭЖХ	От 90,0% до 110,0%
Сопутствующие вещества(Область %)	Метод ВЭЖХ	Всего: Не более 4,0%
		Соединение 1А: Не более 1,5%
		Каждая отдельная примесь: Не более 0,5%
Тест на растворение	USP <711>, Метод ВЭЖХ	Каждая единица: $\geq 70\%$ растворенного (Q + 5%) через 45 мин.
Содержание влаги	USP <921> Метод 1а	Отчет о результатах
Тест на микробиологическую чистоту	USP <61>, <62>	Соответствует

Сокращения: HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография; NMT = не более чем; USP = Фармакопея США.

Таблица 67

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 50 мг, партия 381-2, 25°C/60% относительной влажности, флакон из полиэтилена высокой плотности на 30 штук

Исследование	0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)	93,4	90,5	93,6	87,8	91,6	92,5
Сопутствующие вещества (%)						
Соединение 1А (%)	0,37	0,39	0,33	0,44	0,44	0,47
Индивидуальная неизвестная	~RRT 0,38	0,21	0,20	0,22	0,21	0,22
	~RRT 0,45	0,12	0,16	0,15	0,15	НО
	~RRT 0,62	0,42	0,42	0,46	0,46	НО

примесь (%)	~RRT 0,95	0,13	0,12	0,13	0,12	0,12	0,13
	~RRT 1,47	0,38	0,38	0,38	0,43	0,41	0,39
	~RRT 2,00	0,99	0,94	0,97	0,92	0,98	0,95
Всего сопутствующих веществ (%)		2,6	2,61	2,64	2,73	2,8	2,67
Растворение (% растворяется за 45 минут)	Среднее значение	95	92	94	91	95	97
	Мин.	93	89	91	89	93	93
	Макс.	96	97	96	92	98	99
	%ОСО	1,6	3,8	2,1	1,1	2,0	2,1
Содержание Воды		3,3	2,88	2,35	2,87	3,0	3,23
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
E. Coli		НП	НП	НП	НП	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%/

Таблица 68

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 50 мг, партия 381-2, 5°C, флакон из полиэтилена высокой плотности на 30 штук

Исследование	0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)	93,4	90,4	91,7	94,1	94,0	95,2
Сопутствующие вещества (%)						
Соединение 1А (%)	0,37	0,32	0,21	0,29	0,23	0,24

Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,21	0,19	0,21	0,22	0,21	0,21
	~RRT 0,45	0,12	0,17	0,16	0,16	0,17	0,10
	~RRT 0,62	0,42	0,40	0,42	0,43	0,45	0,44
	~RRT 0,95	0,13	0,12	0,12	0,13	0,13	0,13
	~RRT 1,47	0,38	0,38	0,37	0,46	0,42	0,40
	~RRT 2,00	0,99	0,94	0,96	1,02	1,03	0,99
Всего сопутствующих веществ (%)		2,6	2,52	2,45	2,71	2,6	2,51
Растворение (%) в растворе за 45 минут)	Среднее значение	95	94	95	91	95	99
	Мин.	93	91	91	88	90	97
	Макс.	96	96	97	95	98	101
	%ОСО	1,6	2,3	2,4	2,9	3,5	1,1
Содержание Воды		3,3	2,7	2,38	2,81	3,1	3,22
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
E. Coli		НП	НП	НП	НП	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%/

Таблица 69

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 381-3, 25°C/60% относительной влажности, флакон из полиэтилена высокой плотности на 30 штук

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)		96,4	94,5	94,8	94,2	95,6	96,6
Сопутствующие вещества (%)							
Соединение 1А (%)		0,38	0,39	0,32	0,45	0,45	0,49
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,21	0,21	0,22	0,22	0,23	0,22
	~RRT 0,45	0,12	0,46	0,16	0,16	0,17	0,10
	~RRT 0,62	0,43	0,61	0,46	0,48	0,52	0,52
	~RRT 0,95	0,13	0,95	0,13	0,13	0,13	0,13
	~RRT 1,47	0,39	0,40	0,39	0,46	0,42	0,41
	~RRT 2,00	1,03	0,98	0,99	1,00	1,02	0,99
Всего сопутствующих веществ (%)		2,7	2,71	2,67	2,90	2,9	2,9
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	95	93	94	91	96	98
	Мин.	95	92	93	87	95	95
	Макс.	98	96	96	94	98	99
	%ОСО	1,2	1,6	1,2	2,6	1,2	1,8
Содержание Воды		3,4	2,28	2,49	2,47	2,5	3,03
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП
E. Coli		НП	НП	НП	НП	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 70

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 381-3, 5°C, флакон из полиэтилена высокой плотности на 30 штук

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	
Анализ (%)		96,4	94,9	93,8	96,0	96,1	96,6	
Сопутствующие вещества (%)								
Соединение 1А (%)		0,38	0,33	0,21	0,28	0,23	0,24	
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,38	0,21	0,20	0,21	0,22	0,22	0,22	
	~RRT 0,45	0,12	0,19	0,16	0,17	0,17	0,11	
	~RRT 0,62	0,43	0,42	0,42	0,43	0,45	0,44	
	~RRT 0,95	0,13	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13	
	~RRT 1,47	0,39	0,39	0,38	0,47	0,43	0,41	
	~RRT 2,00	1,03	0,99	0,99	1,03	1,05	1,02	
	Всего сопутствующих веществ (%)		2,7	2,64	2,50	2,73	2,7	2,57
	Растворение (% растворяется за 45 минут)	Среднее значение	95	94	95	94	95	99
Мин.		93	93	92	93	93	98	
Макс.		97	96	99	95	97	101	
%ОСО		1,7	1,5	2,6	1,0	1,7	1,1	
Содержание Воды		3,4	2,59	2,82	2,84	2,4	3,34	
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП	
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		НП	НП	НП	НП	НП	НП	
E. Coli		НП	НП	НП	НП	НП	НП	

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 71

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 50 мг, партия 660, 25°C/60% относительной влажности, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)		101,1	105,5	104,3	102,1	104,6	102,8	103,5
Сопутствующие вещества (%)								
Соединение 1А (%)		0,21	0,45	0,44	0,53	0,59	0,63	0,73
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RR Т 0,77	НО	НО	0,13	0,13	0,14	НО	НО
	~RR Т 2,00	0,24	0,23	0,22	0,24	0,24	0,22	0,23
Всего сопутствующих веществ (%)		0,45	0,68	0,79	0,90	0,97	0,85	1,00
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	104	100	104	105	106	106	107
	Мин	101	93	99	97	102	103	102
	Макс.	108	105	108	114	111	110	112
	%ОСО	2,6	4,4	3,8	5,6	3,0	3,4	3,0
Содержание Воды		3,09	2,24	2,97	3,31	2,59	3,20	3,20
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		10	НП	НП	НП	НП	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	НП	НП
E. Coli		Отсутствует/1г	НП	НП	НП	НП	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 72

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 50 мг, партия 660, 5°C, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	НП	Соответствует
Анализ (%)		101,1	101,9	103,9	103,1	103,9	НП	101,9
Сопутствующие вещества (%)								
Соединение 1А (%)		0,21	0,23	0,19	0,23	0,24	НП	0,25
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 2,00	0,24	0,24	0,23	0,24	0,24	НП	0,23
Всего сопутствующих веществ (%)		0,45	0,47	0,42	0,47	0,48	НП	0,48
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	104	99	107	106	104	НП	108
	Мин.	101	96	105	102	103	НП	104
	Макс.	108	106	110	110	106	НП	112
	%ОСО	2,6	3,8	2,0	2,7	1,3	НП	2,5
Содержание Воды		3,09	2,41	3,11	3,18	2,61	НП	3,00
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		10	НП	НП	НП	НП	НП	<10
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	НП	<10
E. Coli		Отсутствует/г	НП	НП	НП	НП	НП	Отсутствует/г

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 73

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 661, 25°C/60% относительной влажности, 30 бутылей из HDPE

Исследование	0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Внешний Вид	Соответствует	DNC	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)	100,7	104,0	102,3	102,7	102,7
Сопутствующие вещества (%)					
Соединение 1А (%)	0,21	0,26	0,45	0,50	0,50

Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 2,00	0,24	0,25	0,25	0,24	0,24
Всего сопутствующих веществ (%)		0,45	0,51	0,70	0,74	0,74
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	105	106	102	104	105
	Мин.	104	100	98	102	102
	Макс.	109	108	106	107	108
	%ОСО	0,9	3,0	3,2	2,1	2,1
Содержание Воды		3,19	2,70	2,80	3,18	3,12
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		< 10	НП	НП	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		< 10	НП	НП	НП	НП
E. Coli		Отсутствует/г	НП	НП	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, НП = не планировано, НО = не обнаружено или <0,05%, DNC = не соответствует.

Таблица 74

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 661, 5°C, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	1 мес	9 мес
Внешний Вид		Соответствует	DNC	Соответствует
Анализ (%)		100,7	102,2	104,9
Сопутствующие вещества (%)				
Соединение 1А (%)		0,21	0,21	0,23
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 2,00	0,24	0,24	0,25

Всего сопутствующих веществ (%)		0,45	0,45	0,48
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	105	109	102
	Мин.	104	104	100
	Макс.	109	114	105
	%ОСО	0,9	3,5	2,1
Содержание Воды		3,19	2,91	3,28
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		< 10	НП	НП
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		< 10	НП	НП
E. Coli		Отсутствует/1г	НП	НП

RRT = относительное время удерживания, НП = не планировано, НО = не обнаружено или <0,05%, DNC = не соответствует.

Таблица 75

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 50 мг, партия 617, 25°C/60% относительной влажности, 30 бутылей из HDPE

Исследование	0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Внешний Вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует		
Анализ (%)	98,6	99,8	100,2	101,4	100,5	98,7		
Сопутствующие вещества (%)								
Соединение 1А (%)	0,33	0,45	0,63	0,72	0,86	0,86		
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,37	0,15	0,15	0,14	0,16	0,16	0,16	
	~RRT 0,60	0,14	0,16	0,17	0,20	0,23	0,25	
	~RRT 2,05	0,33	0,33	0,29	0,33	0,31	0,29	

Всего сопутствующих веществ (%)		0,95	1,1	1,2	1,4	1,6	1,6		
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	99	102	99	100	100	104		
	Мин.	95	99	92	96	97	101		
	Макс.	103	104	104	104	101	106		
	%ОСО	3,6	1,7	4,4	2,6	2,4	2,0		
Содержание Воды		2,8	3,2	3,8	3,8	3,7	3,8		
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	10		
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10		
E. Coli		Отсутствует/г	НП	НП	НП	НП	Отсутствует/г		

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 76

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 50 мг, партия 617, 5°C, 30 бутылей из HDPE

Исследование	0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Внешний Вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует		
Анализ (%)	98,6	100,2	98,3	99,9	99,0	101,3		
Сопутствующие вещества (%)								
Соединение 1А (%)	0,33	0,37	0,35	0,30	0,34	0,30		

Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,37	0,15	0,15	0,13	0,15	0,15	0,14		
	~RRT 0,60	0,14	0,15	0,13	0,15	0,16	0,16		
	~RRT 2,05	0,33	0,33	0,30	0,32	0,31	0,32		
Всего сопутствующих веществ (%)		0,95	1,0	0,91	0,92	1,0	0,92		
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	99	104	100	104	100	109		
	Мин.	95	95	91	102	87	111		
	Макс.	103	104	105	109	108	107		
	%ОСО	3,6	2,9	5,2	3,0	6,8	1,7		
Содержание Воды		2,8	3,2	3,7	4,0	3,6	4,0		
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10		
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10		
E. Coli		Отсутствует т/1г	НП	НП	НП	НП	Отсутствует т/1г		

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 77

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 618, 25°C/60% относительной влажности, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	1 8 м ес	2 4 м ес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует		
Анализ (%)		98,8	99,0	100,4	98,2	98,7	100,3		
Сопутствующие вещества (%)									
Соединение 1А (%)		0,23	0,29	0,40	0,50	0,58	0,62		
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RR Т 0,37	0,15	0,15	0,14	0,15	0,15	0,16		
	~RR Т 0,60	0,14	0,15	0,16	0,18	0,22	0,24		
	~RR Т 2,05	0,33	0,32	0,31	0,31	0,30	0,30		
Всего сопутствующих веществ (%)		0,85	0,91	1,0	1,1	1,3	1,3		
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	97	99	98	96	97	98		
	Мин.	89	97	96	93	95	91		
	Макс.	102	103	101	98	100	101		
	%O CO	5,0	2,1	1,6	2,0	1,9	3,7		
Содержание Воды		3,2	3,4	3,7	3,9	3,7	4,0		

Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)	<10	НП	НП	НП	НП	<10		
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)	<10	НП	НП	НП	НП	<10		
E. Coli	Отсутствует/1г	НП	НП	НП	НП	Отсутствует/1г		

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблица 78

Данные о стабильности для таблеток соединения 1, 200 мг, партия 618, 5°C, 30 бутылей из HDPE

Исследование		0 мес	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Внешний Вид		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует		
Анализ (%)		98,8	98,9	99,9	100,1	99,0	101,0		
Сопутствующие вещества (%)									
Соединение 1А (%)		0,23	0,23	0,23	0,23	0,22	0,21		
Индивидуальная неизвестная примесь (%)	~RRT 0,37	0,15	0,15	0,14	0,15	0,14	0,14		
	~RRT 0,60	0,14	0,14	0,13	0,14	0,16	0,15		

	~RRT 2,05	0,33	0,33	0,31	0,33	0,31	0,32		
Всего сопутствующих веществ (%)		0,85	0,85	0,81	0,85	0,83	0,82		
Растворение (% растворения за 45 минут)	Среднее значение	97	99	100	98	97	100		
	Мин.	89	97	94	95	95	97		
	Макс.	102	103	103	101	100	104		
	%ОСО	5,0	2,1	3,2	2,3	2,0	2,2		
Содержание Воды		3,2	3,4	3,7	3,9	3,6	4,0		
Общее количество аэробных микробов (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10		
Общее количество комбинированных дрожжей и плесени (КОЕ/г)		<10	НП	НП	НП	НП	<10		
E. Coli		Отсутствует т/1г	НП	НП	НП	НП	Отсутствует т/1г		

RRT = относительное время удерживания, NS = не запланировано, ND = не обнаружено или < 0,05%.

Таблетки соединения 1, состав Фазы 2

Табл. 89-92 показывают результаты стабильности развития таблеток соединения 1 до 18 месяцев при хранении при 5°C и до 9 месяцев ускоренной стабильности при 25°C/60% относительной влажности. Табл. 93-96 показывают результаты 12-месячной стабильности таблеток GMP соединения 1 100 мг и 200 мг, Партии № 645 и 646, соответственно, при хранении при 5°C и 25°C/60% относительной влажности. Данные показывают отсутствие значительных химических или физических изменений для образцов, хранящихся при 5°C и 25°C/60% относительной влажности для тестируемых моментов времени, и согласуются с данными о стабильности таблеток для Фазы 1. Аналогичным образом, данные в табл. 97 и табл. 98 показывают, что Таблетки по 200 мг Партии 192 стабильны в течение 6 месяцев как для условий 5°C, так и 25°C/60% относительной влажности. Основываясь на ICH Q1E, доступные данные о стабильности подтверждают срок годности 30 месяцев при хранении таблеток соединения 1 при 5°C на основе данных низкотемпературного хранения, данных совместимости наполнителей, данных стабильности Составы Фазы 1 и данных текущей стабильности Фазы 2. Дата повторного испытания/срок годности для таблеток GMP соединения 1 будет обновляться на основе дополнительных данных о стабильности из текущих и будущих исследований стабильности ICH, проводимых одновременно с клиническими исследованиями, как описано в табл. 81 и в соответствии со спецификацией, показанной в табл. 83.

Анализ серии Каждая клиническая партия Таблеток соединения 1 100 мг и 200 мг будет проверена на соответствие утвержденным спецификациям перед использованием в клинических исследованиях и помещена на исследования стабильности ICH. В табл. 79-80 представлены данные испытаний поддерживающей стабильности.

Таблица 79  
Аналитические результаты проявочных партий таблеток соединения 1

Аналитическая методика	Партия 381-100С 100 мг	Партия 381-200С 200 мг
Внешний Вид	Белые круглые выпуклые таблетки, покрытые оболочкой	Белые овальные выпуклые таблетки, покрытые оболочкой
Идентификация	Соответствует	Соответствует
Анализ (%)	95,1%	98,1%
Сопутствующие вещества		
RRT – 0,39	0,24%	0,25%
RRT – 0,51	0,15%	0,16%
RRT – 0,63	0,39%	0,41%
RRT – 1,19	0,33%	0,34%
Соединение 1А	0,19%	0,19%
RRT – 1,47	0,18%	0,18%
RRT – 2,00	0,66%	0,69%
Всего	2,1%	2,2%
Растворение		
5 минут	23%	61%
10 минут	48%	91%
15 минут	87%	94%
20 минут	95%	95%
30 минут	97%	96%
45 минут	99%	97%
60 минут	100%	98%
Содержание влаги	3,4%	3,2%

Таблица 80  
Аналитические результаты клинических серий таблеток соединения 1

Тестовые задания	Критерии выпуска	Номер партии		
		645 100 мг	646 200 мг	192 200 мг
Внешний Вид	Таблетки круглой формы, покрытые оболочкой (50 мг)  Таблетки овальной формы, покрытые оболочкой (200 мг)	Соответствует, круглые таблетки, покрытые оболочкой, не совсем белого цвета	Соответствует, желтовато-белые таблетки овальной формы, покрытые оболочкой	Соответствует, таблетки овальной формы, покрытые оболочкой не совсем белого цвета
Идентификация	Соответствует ссылке	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ (% заявленного на этикетке)	От 90,0% до 110,0%	101,8%	101,7%	98,3%
Сопутствующие вещества(Область %)	Всего: Не более 4,0%	0,98%	0,86%	0,93%
	Соединение 1А: Не более 1,0%	0,31%	0,23%	0,20%

	Каждый человек: Не более 0,5%	RRT 0,38 – 0,15% RRT 0,61 – 0,16% RRT 2,02 – 0,33%	RRT 0,38 – 0,15% RRT 0,61 – 0,15% RRT 2,02 – 0,33%	RRT 0,39 – 0,10% RRT 0,63 – 0,21% RRT 1,46 – 0,18% RRT 2,01 – 0,24%
Единообразие содержания	Соответствует стандарту USP <905> Content Uniformity	Соответствует AV = 2.7	Соответствует AV = 4.2	Соответствует AV = 7.2
Тест на растворение	Каждая единица: $\geq 70\%$ растворенного (Q + 5%) через 45 мин.	95%	90%	96%
Содержание влаги	Отчет о результатах	2,81%	3,19%	3,4%
Тест на микробиологическую чистоту	Общее количество аэробных микробов: Не более 1000 CFU/г	Общее количество аэробных микробов: <10 CFU/г	Общее количество аэробных микробов: <10 CFU/г	Общее количество аэробных микробов: <10 CFU/г
	Общее количество дрожжей и плесени: Не более 100 CFU/г <i>Escherichia coli</i> : отсутствует в 1 г	Общее количество дрожжей и плесени: <10 CFU/г <i>Escherichia coli</i> : отсутствует в 1 г	Общее количество дрожжей и плесени: <10 CFU/г <i>Escherichia coli</i> : отсутствует в 1 г	Общее количество дрожжей и плесени: <10 CFU/г <i>Escherichia coli</i> : отсутствует в 1 г

Были приготовлены таблетки соединения 1, опытные партии по 100 мг и 200 мг, и они были подвергнуты стабильности с временными точками, описанными в табл. 81-82. Кроме того, Партии соединения 1 в таблетках, 100 мг и 200 мг, GMP будут помещены на исследование стабильности ИСН, как показано в табл. 81-82. Образцы будут проанализированы на предмет внешнего вида, количественного анализа, родственных веществ, растворения, содержания влаги и микробных пределов.

Клинические партии Фазы 2 были помещены на исследование стабильности ИСН до начала клинических испытаний Фазы 2. Поскольку для поддержки клинической программы соединения 1 производятся дополнительные партии, для каждой партии также будет определена стабильность. Совместимость и стабильность наполнителей на сегодняшний день были проанализированы, и не сообщалось о каких-либо существенных физических или химических изменениях. Тест и технические данные срока годности показаны в табл. 66.

Таблица 81

График стабильности для Таблеток соединения 1, опытных партий по 100 мг и 200 мг

Температура	Исходное	2 недели	1 месяц	3 месяц	6 месяц	9 месяц	12 месяц
5 °С	В	А	А	А	А	А	В
25°С/60% относительной влажности		А		А	А		

Тестовая матрица А - внешний вид, анализ, родственные вещества, растворение и влажность по Карлу Фишеру.

Тестовая матрица В - внешний вид, анализ, родственные вещества, растворение, влажность по Карлу Фишеру и микробные пределы.

Таблица 82

График стабильности для таблеток соединения 1, 100 мг и 200 мг клинических испытаний

Температура	Исходное	1 <sup>1</sup> месяц	2 месяц	3 месяц	6 месяц	9 <sup>1</sup> месяц	12 месяц	18 месяц	24 месяц	36 месяц
5°С	В	А	А	А	А	А	В	А	В	В
25°С/60% относительной влажности		А		А	А					

Тестовая матрица А - внешний вид, анализ, родственные вещества, растворение и влажность по Карлу Фишеру.

Тестовая матрица В - внешний вид, анализ, родственные вещества, растворение, влажность по Карлу Фишеру и микробные пределы.

<sup>1</sup> 1 месяц и 9 месяцев по желанию для последующих партий GMP.

Таблица 83

Предлагаемые технические характеристики стабильности таблеток соединения 1

Тестовые задания	Способы	Критерии выпуска
Внешний Вид	Визуальный метод	Таблетки круглой формы, покрытые оболочкой (100 мг) Таблетки овальной формы, покрытые оболочкой (200 мг)
Идентификация	Метод ВЭЖХ	Соответствует ссылке
Анализ (% заявленного на этикетке)	Метод ВЭЖХ	От 90,0% до 110,0%
Сопутствующие вещества(Область %)	Метод ВЭЖХ	Всего: Не более 4,0%
		Соединение 1А: Не более 1,5%
		Каждая отдельная примесь не более 0,5%

Тест на растворение	USP <711>	Каждая единица: $\geq 70\%$ растворенного (Q + 5%) через 45 мин.
Содержание влаги	USP <921> Метод 1a	Отчет о результатах
Тест на микробиологическую чистоту	USP <61>, <62>	Соответствует

Сокращения: HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография; NMT = не более чем; USP = Фармакопея США.

Предлагаемая клиническая лекарственная форма для соединения 1 составлена в виде сухой грануляции с прямым смешиванием с роликовым уплотнением. Смесь прессуют в круглые белые таблетки, покрытые оболочкой, по 400 мг и белые овальные таблетки, покрытые оболочкой, по 800 мг. Дозировки активного фармацевтического ингредиента (API) 100 мг и 200 мг достигаются за счет использования одних и тех же наполнителей и состава. Таблетки прессуют до двух разных форм, размеров и веса с получением таблеток соединения 1 с концентрацией 100 и 200 мг. Дозированную форму вводят перорально. Таблетки упакованы во флаконы из полиэтилена высокой плотности с крышкой, защищенной от доступа детей (CRC).

Дальнейшая разработка рецептуры для Фазы 2 клинических исследований была проведена для таблеток соединения 1. Во время производства таблеток на Фазе 1 и при увеличении масштаба было определено, что рецептура и процесс нуждаются в некоторой оптимизации. Общая стратегия рецептуры осталась прежней: смешивание, уплотнение в валках, измельчение и уплотнение с использованием аналогичных наполнителей GRAS, все оцененные в ходе исследования совместимости наполнителей. После того, как были установлены рецептура и процесс таблеток Фазы 2, были приготовлены многокилограммовые смеси с прессованием и покрытием таблеток 50 мг, 100 мг и 200 мг. Партии 100 мг и 200 мг были протестированы и помещены в программу стабильности ICH, и было показано, что они соответствуют составу Фазы 1 с улучшенной обработкой.

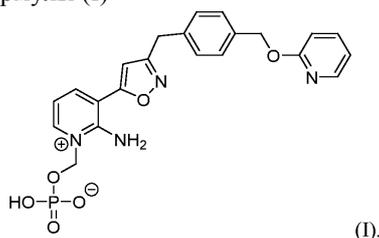
План разработки рецептуры.

Соединение 1 должно вводиться перорально в виде твердых дозированных единиц 100 мг и 200 мг для предлагаемого клинического исследования Фазы 2, поскольку в исследовании Фазы 1 использовались таблетки 50 мг и 200 мг. Твердые дозированные составы оценивали с использованием сухого гранулирования, в котором используется валковое уплотнение с последующим прямым смешиванием, так что смесь прессуется с получением таблеток для таблеточных составов Фазы 1 и Фазы 2. Валковое уплотнение требуется из-за характеристик текучести смеси для улучшения гранулирования. Стабильность/совместимость эксципиента, возможность изготовления и растворения *in vitro* использовались во время разработки рецептуры для выбора клинической рецептуры для таблеток Фазы 1 и Фазы 2.

Несмотря на то что в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что данные варианты осуществления приведены исключительно с целью иллюстрации. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области техники без отклонения от описания. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления описания, описанного в данном документе, могут быть использованы при практическом применении описания. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем изобретения, и что способы и структуры в рамках этой формулы изобретения и их эквиваленты охвачены ею.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме таблетки, содержащая: внутригранулярные материалы, содержащие: 25% (мас./мас.) соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, 57,75% разбавителя, содержащего 75% микрокристаллической целлюлозы и 25% безводного ди-

кальцийфосфата;

5% (мас./мас.) прежелатинизированного крахмала;

2% талька;

3% (мас./мас.) повидона; и

0,5% (мас./мас.) стеарата магния; и

экстрагранулярные материалы, содержащие:

5% (мас./мас.) прежелатинизированного крахмала;

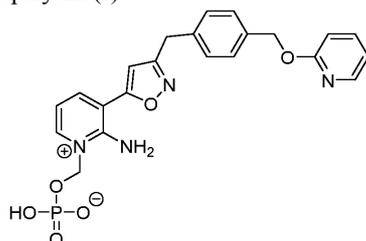
0,75% (мас./мас.) коллоидного диоксида кремния; и

1% (мас./мас.) стеарата магния.

2. Фармацевтическая композиция в форме таблетки, содержащая:

внутригранулярные материалы, содержащие:

40% (мас./мас.) соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата,

42,75% разбавителя, содержащего 75% микрокристаллической целлюлозы и 25% безводного дикальцийфосфата;

5% (мас./мас.) прежелатинизированного крахмала;

2% (мас./мас.) талька;

3% (мас./мас.) повидона; и

0,5% (мас./мас.) стеарата магния; и

экстрагранулярные материалы, содержащие:

5% (мас./мас.) прежелатинизированного крахмала;

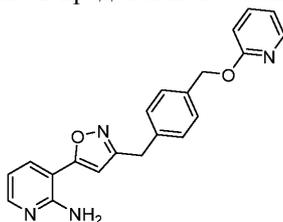
0,75% (мас./мас.) коллоидного диоксида кремния; и

1% (мас./мас.) стеарата магния.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что таблетка дополнительно содержит пленочное покрытие.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит менее 5% (мас./мас.), менее 4% (мас./мас.), менее 3% (мас./мас.), менее 2% (мас./мас.) или менее 1% (мас./мас.) по меньшей мере одной примеси,

причем по меньшей мере одна примесь представляет собой:



5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг или 500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

6. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-5 для лечения или профилактики инвазивной грибковой инфекции или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

7. Применение по п.6, при котором фармацевтическую композицию вводят субъекту ежедневно согласно режиму лечения, который включает:

ударную дозу, которая вводится в первый день лечения, где ударная доза включает от 1000 мг до 2000 мг соединения формулы (I); и затем

поддерживающую дозу, которая вводится ежедневно, начиная со второго дня лечения, где поддерживающая доза содержит от 600 мг до 800 мг соединения формулы (I).

8. Применение по п.6, при котором введение соединения формулы (I) путем перорального введения включает введение фармацевтической композиции по любому из пп.1-5.

9. Применение по любому из пп.6-8, отличающееся тем, что:

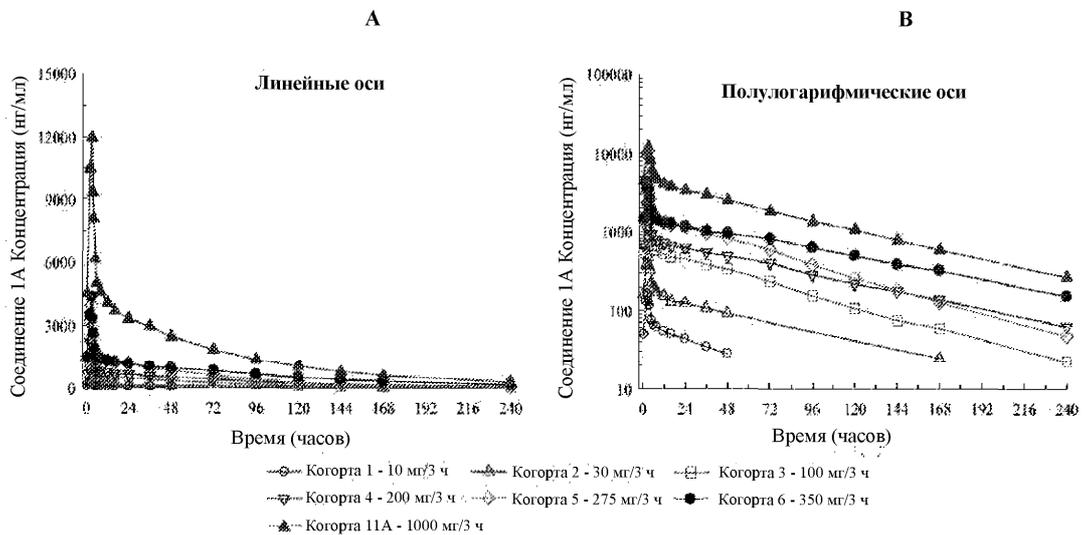
грибковая инфекция или заболевание вызваны грибами *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces*, *Ajellomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Rhizopus* *Mucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces*, *Absidia*, *Saksenaea*, *Entomophthora*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Talaromyces*, *As-*

clepias, Fusarium, Scedosporium или грибом из отряда Mucorales или любой их комбинацией; или грибковая инфекция или заболевание вызваны грибами Cryptococcus, Aspergillus, Candida, Fusarium, Scedosporium или грибом из отряда Mucorales или любой их комбинацией; или

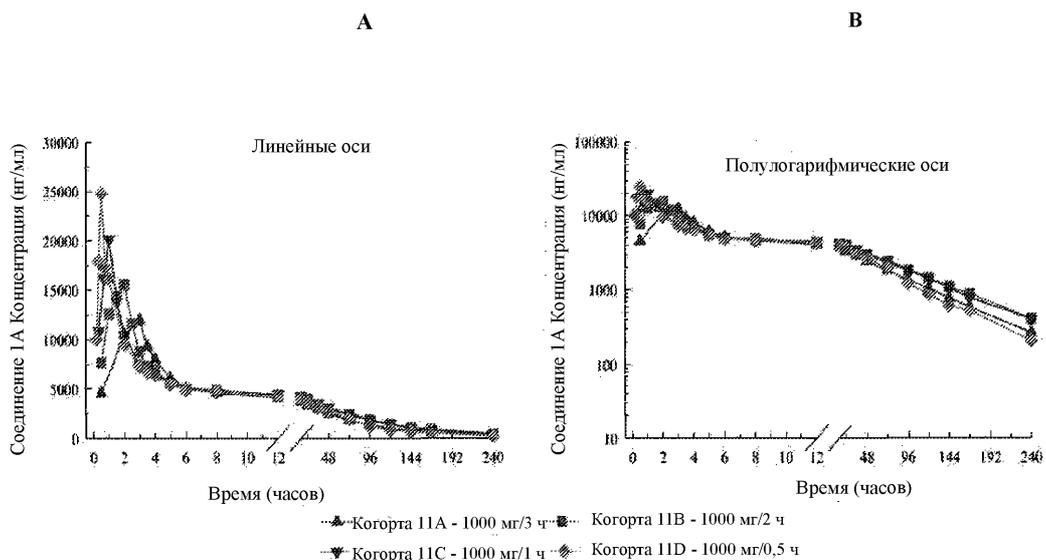
грибковая инфекция или заболевание вызваны Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Blastomyces dermatitidis, Ajellomyces dermatitidis, Candida albicans, Candida glabrata, Candida rugosa, Candida auris, Coccidioides immitis, Coccidioides posadasii, Cryptococcus neoformans, Cryptococcus gattii, Histoplasma capsulatum, Rhizopus stolonifer, Rhizopus arrhizus, Mucor indicus, Cunninghamella bertholletiae, Apophysomyces elegans, Absidia species, Saksenaea species, Rhizomucor pusillus, Entomophthora species, Conidiobolus species, Basidiobolus species, Sporothrix schenckii, Pneumocystis jirovecii, Talaromyces marneffeii, Asclepias albicans, Fusarium solani, Scedosporium apiospermum, Rhizomucor pusillus или любой их комбинацией; или

грибковая инфекция или заболевание вызваны грибом Cryptococcus или грибом Candida; или грибковая инфекция или заболевание вызваны Cryptococcus neoformans, Cryptococcus gattii или Candida auris; и

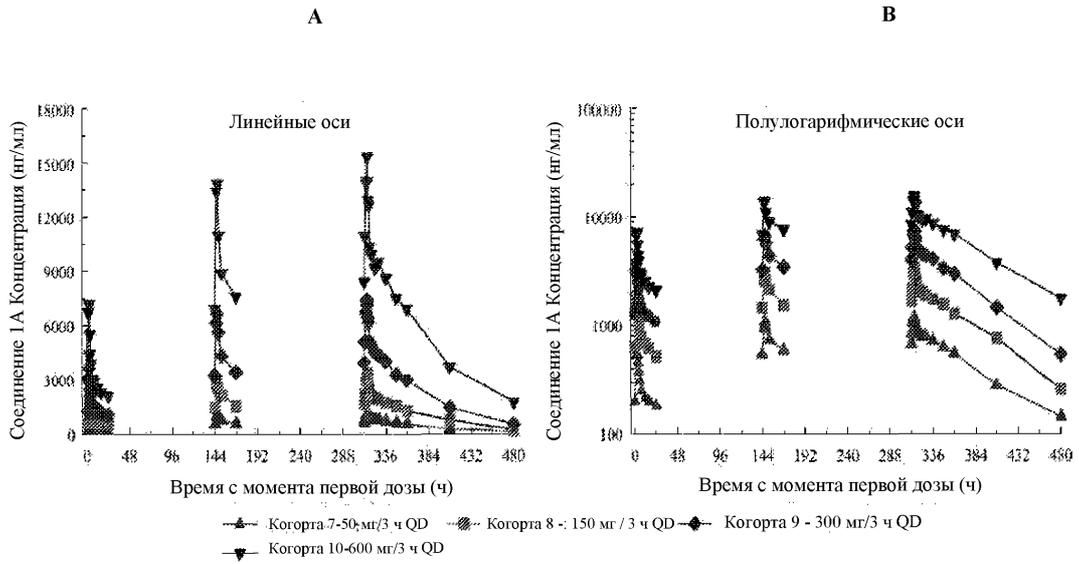
причем субъект имеет ослабленный иммунитет, инфицирован ВИЧ/СПИДом или болен раком, имеет нейтропению, проходит или прошел курс химиотерапии от рака, проходит или прошел курс лечения кортикостероидами; проходит или прошел лечение ингибитором TNF; или является реципиентом трансплантата; или причем субъект имеет резистентность, противопоказание, непереносимость или отсутствие клинического ответа на стандартную противогрибковую терапию.



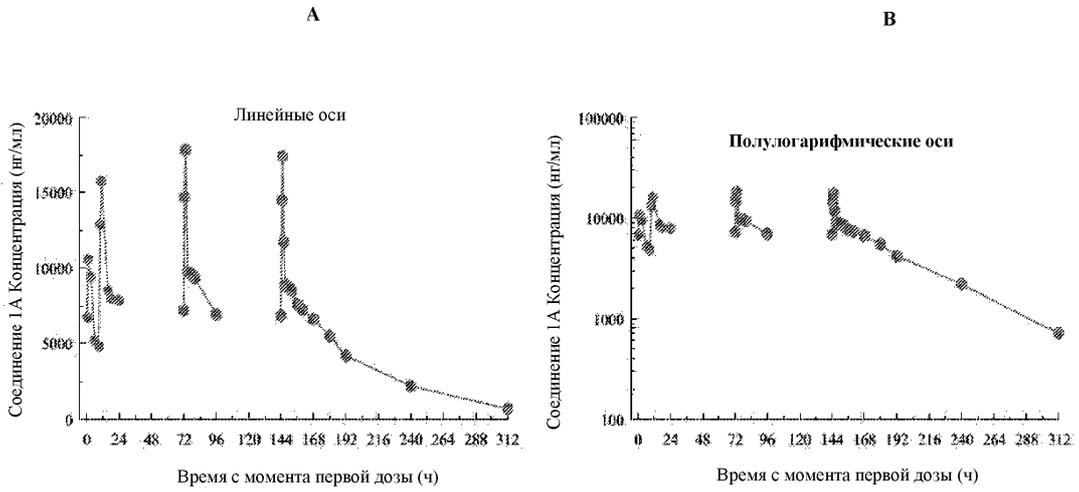
Фиг. 1



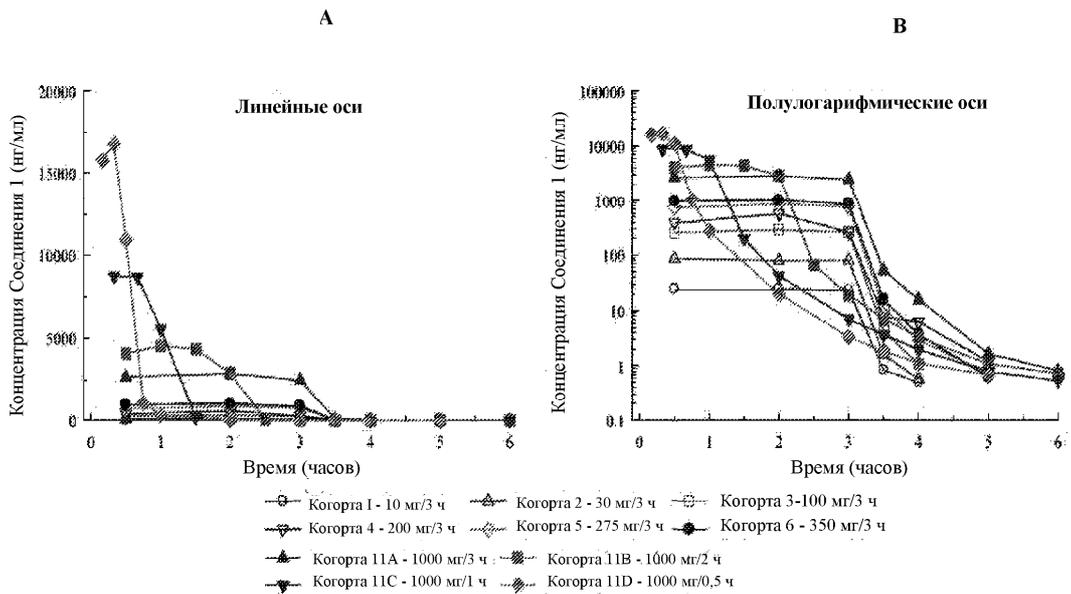
Фиг. 2



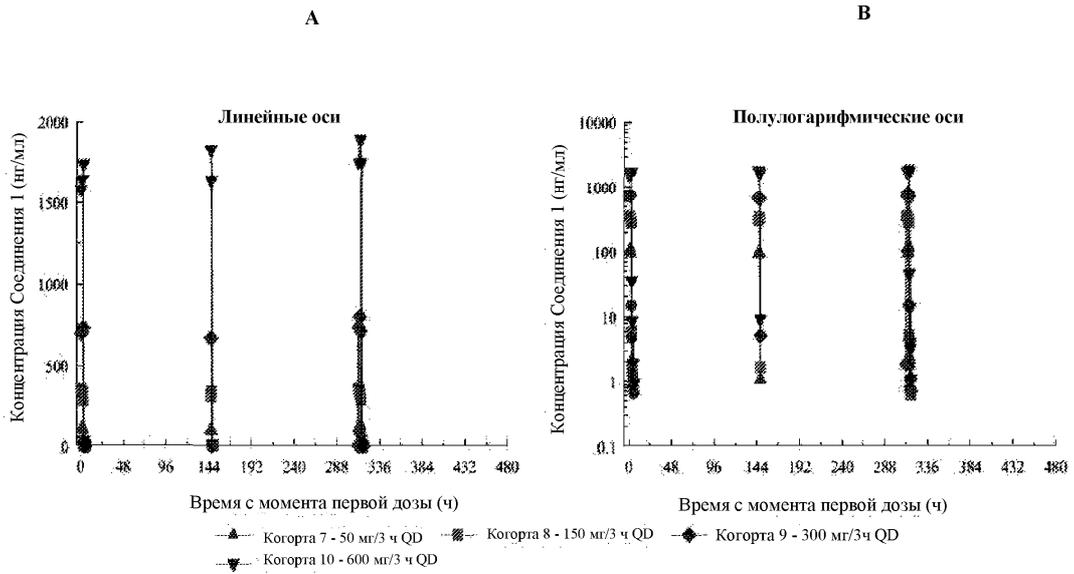
Фиг. 3



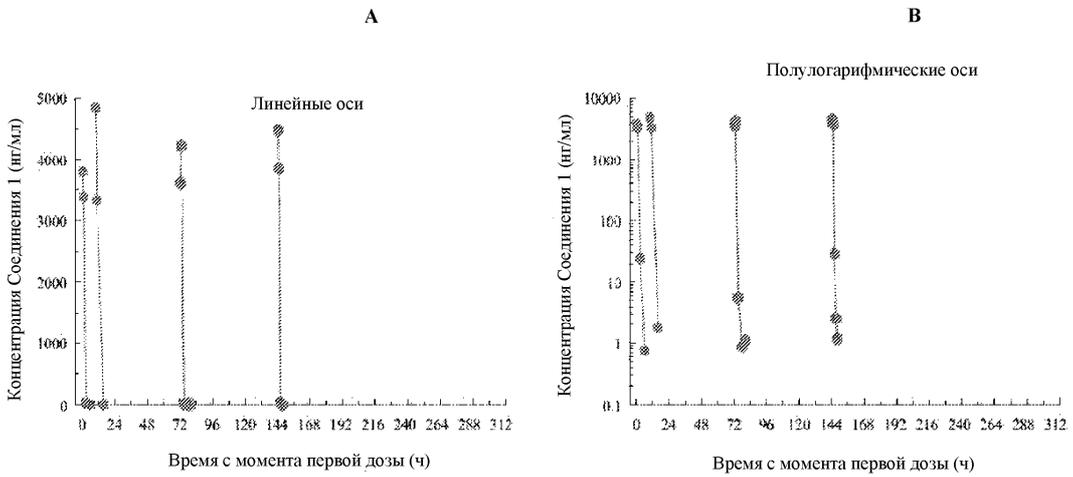
Фиг. 4



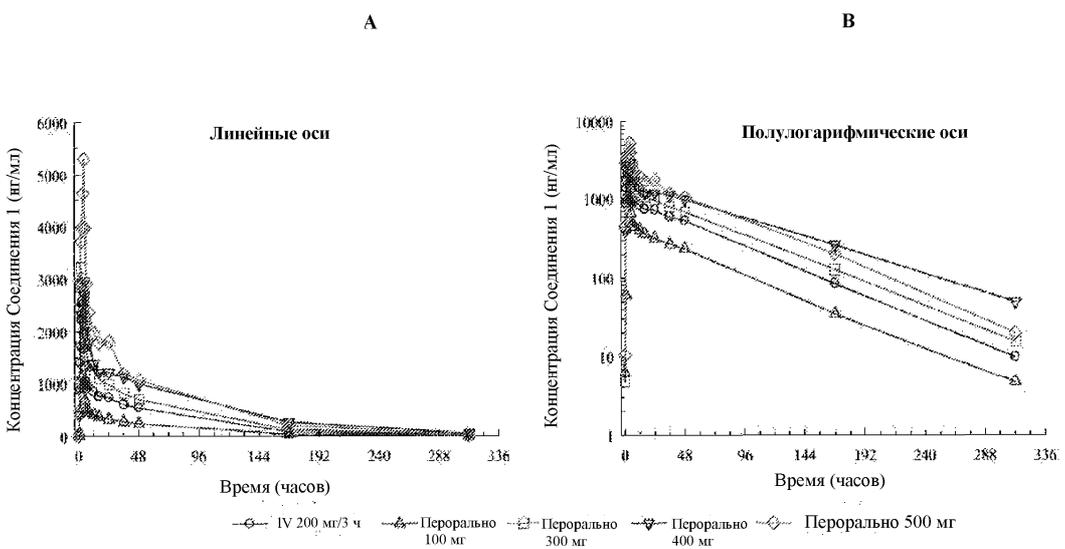
Фиг. 5



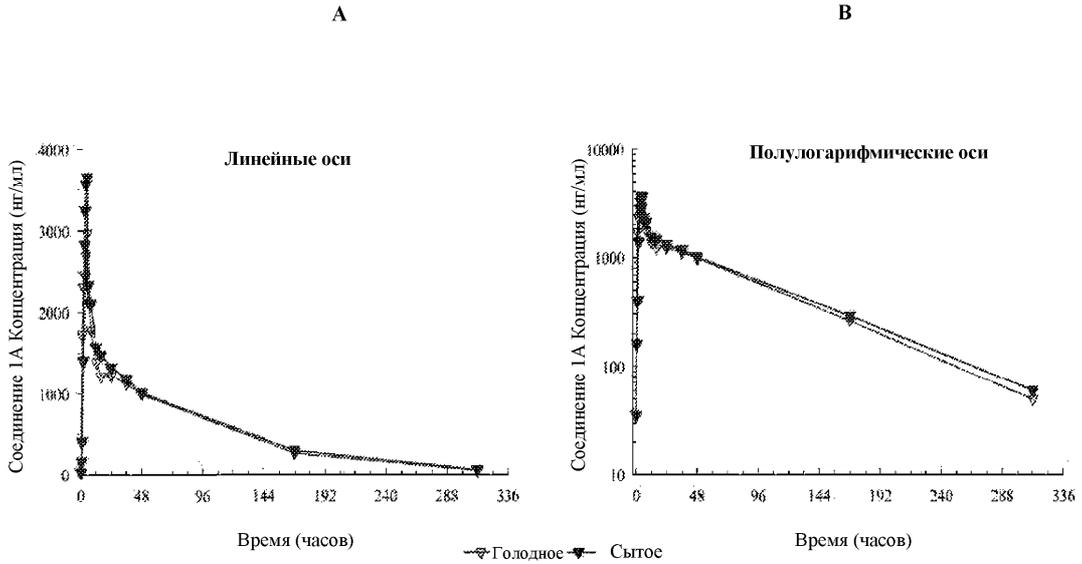
Фиг. 6



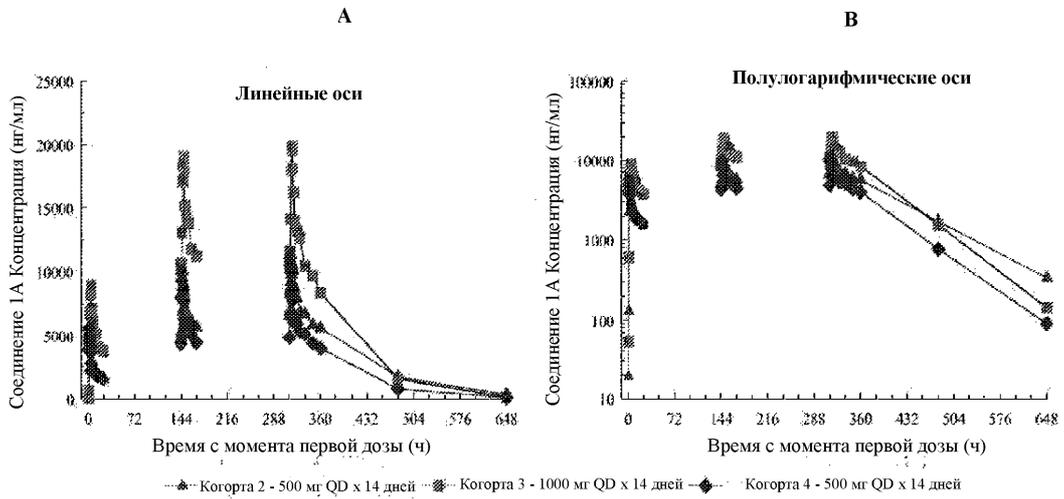
Фиг. 7



Фиг. 8

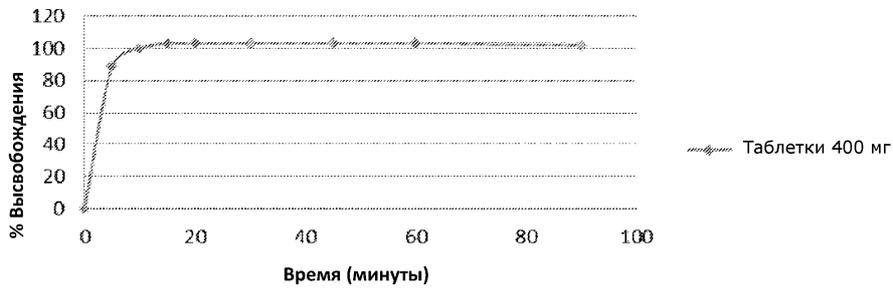


Фиг. 9



Фиг. 10

### Растворение 400 мг



Фиг. 11

