

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046645**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.03

(21) Номер заявки
202090461

(22) Дата подачи заявки
2018.08.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/513* (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА, МИОМЫ
МАТКИ, СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ ИЛИ АДЕНОМИОЗА**

(31) **62/547,402; 62/660,102;
PCT/US2018/043321**

(32) **2017.08.18; 2018.04.19; 2018.07.23**

(33) **US**

(43) **2020.06.29**

(86) **PCT/US2018/047072**

(87) **WO 2019/036712 2019.02.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭББВИ ИНК.; НЬЮРОКРАЙН
БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)**

(56) US-B2-7419983
US-A1-20090280170
WO-A1-2014143669
US-A1-20170056403
US-B2-9382214

(72) Изобретатель:

**Джаянтх Джаянтхи, Спенс Кевин С.,
МакКлилланд Грегори А., Степаненко
Анна В., Чвалис Кристоф, Оуэнс
Шаролотт Д., Томас Джеймс В.,
Кастелли-Хали Джейн, Гордон Кит,
Снабс Майкл С., Солиман Ахмед М.,
Чжан Джефф, Мецгер Дэвид, Ли
Янься, Цзюй Цучи Р., Шао Си, Флорес
Оскар Антунес, Джайн Рита, Нг винг-
Кеунг Дзуки, Норт Джанин Д., Палас
Ханна, Пелосо Пол М. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), и к способам приготовления и применения таких композиций. Изобретение также относится к способам облегчения высвобождения антагониста GnRH из фармацевтической композиции.

046645 B1

046645 B1

Родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке 62/547402, поданной 18 августа 2017 г., предварительной заявке 62/660102, поданной 19 апреля 2018 г., и непредварительной заявке PCT/US2018/043321, поданной 23 июля 2018 г., которые все включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Соглашение о совместном исследовании

Предмет изобретения, раскрытый в данной заявке, был сделан AbbVie Inc. и/или Neurocrine Biosciences, Inc. или от их имени, которые являются сторонами соглашения о совместном исследовании, которое вступило в силу на дату или до даты подачи данной заявки, и таковой предмет изобретения был сделан в результате деятельности, предпринятой в рамках соглашения о совместных исследованиях.

Область техники

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям соединения А, а также к фармацевтически приемлемым солям и способам применения таких композиций.

Уровень техники

Эндометриоз - это заболевание, при котором ткань, обычно находящаяся в полости матки (т.е. эндометрий), находится вне матки, обычно имплантируясь в слизистую оболочку таза. Эндометриоз поражает около 1 из 10 женщин репродуктивного возраста и может вызывать боль, бесплодие и сексуальную дисфункцию. Считается, что рост ткани эндометрия вне полости матки зависит от эстрогена.

Миома матки (лейомиомы) являются доброкачественными опухолями и широко распространены у женщин репродуктивного возраста. Симптомы, связанные с миомой матки, чаще всего включают тяжелое или длительное менструальное кровотечение, давление в области малого таза и сдавление органов малого таза, боли в спине и неблагоприятные репродуктивные последствия. Сильное менструальное кровотечение (СМК (HMB - Heavy Menstrual Bleeding); меноррагия, определенная как более 80 мл на менструальный цикл) (The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. The Obstetrician & Gynaecologist. 2004; 6:88-92) неудобно и может привести к железо-дефицитной анемии, которая является основной причиной хирургических вмешательств, которые могут включать гистерэктомию. Другие симптомы, в частности симптомы давления, в значительной степени зависят от размера, количества и расположения опухолей.

Хотя патогенез еще предстоит полностью выяснить, рост миомы матки, как известно, сильно зависит как от эстрогена, так и от прогестерона. Миома сокращается после менопаузы из-за уменьшения выработки гормонов.

Аденомиоз - это состояние, при котором внутренняя оболочка матки (эндометрий) прорывается через мышечную стенку матки (миометрий). Аденомиоз может вызвать менструальные судороги, понижение брюшного давления и вздутие живота перед менструацией и может привести к тяжелым месячным. Это состояние может быть локализовано по всей матке или локализовано в одном месте матки. Аденомиоз является распространенным заболеванием. Оно чаще всего диагностируется у женщин среднего возраста и женщин, которые имели детей. Некоторые исследования также демонстрируют, что женщины, перенесшие хирургическое вмешательство на матке, могут подвергаться риску аденомиоза. Меноррагия и межменструальное кровотечение являются наиболее частыми жалобами, сопровождаемыми болью, особенно менструальной болью, а также давлением в мочевом пузыре и прямой кишке. Только операция (миомэктомия или гистерэктомию) считается излечивающей.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ - PCOS - Polycystic ovary syndrome) является гормональным расстройством, распространенным среди женщин репродуктивного возраста. Женщины с СПКЯ могут иметь редкие или длительные менструальные периоды или избыточный уровень мужских гормонов (андрогенов). Яичники могут развивать многочисленные небольшие скопления жидкости (фолликулы) и не могут регулярно выпускать яйцеклетки.

Таким образом, в данной области существует потребность в новых перорально применяемых способах лечения эндометриоза, миомы матки, СПКЯ и аденомиоза и, в частности, лечения боли, связанной с эндометриозом, миомой матки, СПКЯ или аденомиозом, и сильных менструальных кровотечений, связанных с эндометриозом, миомой матки, СПКЯ или аденомиозом. Кроме того, в данной области техники остается потребность в разработке перорально биодоступных лекарственных форм, включающих такие способы лечения и, в частности, непептидного антагониста GnRH.

Краткое описание сущности изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляная кислота (соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль; способам применения таких композиций; и способам облегчения высвобождения соединения А из таких композиций.

Данная заявка идентифицирует по меньшей мере две проблемы при разработке фармацевтических препаратов, содержащих соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. Одна проблема заключалась в том, что соединение А и, в частности, моонатриевая соль соединения А имеет тенденцию образовывать гель, особенно когда она присутствует в количестве более около 10 мас.% в отсутствие

подходящего антигелеобразующего агента при введении перорально в твердой лекарственной форме. Такое образование геля ограничивает растворение АФИ (активный фармацевтический ингредиент - API - active pharmaceutical ingredient) и, в конечном счете, может привести к изменчивой биодоступности между пациентами и в пределах одного пациента. Еще одна проблема заключалась в том, что соединение А может разлагаться с образованием соединения, имеющего лактамную группу (обозначаемую в данном документе как соединение В). Уменьшение превращения лекарственного вещества в его лактамсодержащий продукт разложения желательно, например, для поддержания безопасности и эффективности в течение срока службы продукта. Таким образом, в данной заявке было определено, что указанная фармацевтическая композиция уменьшает гелеобразование АФИ и/или уменьшает образование продукта разложения - лактама (то есть соединения В). Мутагенные примеси, такие как соединение В, нежелательны и должны быть уменьшены для поддержания безопасности и эффективности продукта на очень низком уровне, или, альтернативно, до самых низких возможных уровней.

В одном аспекте раскрытые фармацевтические композиции включают соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, один антигелеобразующий агент.

В определенных вариантах осуществления соль соединения А представляет собой моносодиевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират).

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент облегчает высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из твердой лекарственной формы, такой как таблетка.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент также действует в качестве стабилизатора, например, для уменьшения образования (R)-5-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-(2-фтор-6-(трифторметила)бензил)-6-метил-3-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)-2-фенилэтил)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона (соединение В) в композиции относительно идентичной во всем другом композиции без антигелеобразующего агента.

В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент действует в качестве модифицирующего рН агента, такого как буфер.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой соль щелочного металла, такую как карбонат натрия. Карбонат натрия может быть либо моногидратом карбоната натрия, либо безводным карбонатом натрия. Другие антигелеобразующие агенты могут быть основаниями. Примеры оснований включают гидроксид кальция, гуанидин, гидроксид магния, меглюмин, пиперидин, глюкозамин, пиперазин или TRIS (трис-гидроксиэтиламинометан). В определенных вариантах осуществления антигелеобразующие агенты могут представлять собой основные аминокислоты. Примеры основных аминокислот включают L-орнитин, L-лизин или L-аргинин. В некоторых других вариантах осуществления антигелеобразующий агент может представлять собой основные соли. Примеры основных солей включают карбонат натрия, карбонат калия, тринатрийфосфат, динатрийгидрофосфат, динатрийгидрофосфат, тринатрийцитрат дигидрат, гуанидинкарбонат. В определенных вариантах осуществления антигелеобразующим агентом может быть Eudragit EPO.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 1:1 до около 20:1. Соотношения массы могут быть выбраны в различных диапазонах, выбранных из группы, состоящей из 1:1, 2:1, 4:1, 6:1, 10:1 или 20:1. Так, например, соотношение может составлять от 1:1 до 2:1 или от 1:1 до 4:1 или от 1:1 до 6:1 или от 1:1 до 10:1 или от 1:1 до 20:1.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет около 2:1.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 5 мас.% до около 35 мас.% фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 15% до около 25 мас.% фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один дополнительный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из связующего, наполнителя, lubricанта/lubricанта, глиданта и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой поливинилпирролидон.

В определенных вариантах осуществления наполнитель представляет собой крахмал и/или маннит. В определенных вариантах осуществления наполнитель представляет собой водорастворимый наполнитель, такой как маннит или предварительно желатинизированный крахмал или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления наполнитель представляет собой нерастворимый в воде наполнитель, такой как микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых таких вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, такое как лаурилсульфат натрия.

В определенных вариантах осуществления lubricант представляет собой стеарат магния.

В определенных вариантах осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой лекарственную форму для перорального применения. В некоторых таких вариантах осуществления пероральная форма дозирования представляет собой таблетку.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 100 мг до около 600 мг; и, по меньшей мере, около 10 мас.% антигелеобразующего агента. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 100 мг до около 350 мг; и, по меньшей мере, около 10 мас.% антигелеобразующего агента.

В одном аспекте раскрытые фармацевтические композиции содержат около 150 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, один антигелеобразующий агент и, необязательно, по меньшей мере, одно связующее. В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия. В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к карбонату натрия составляет около 2:1. В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой поливинилпирролидон. В определенных вариантах осуществления соль соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират). В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата к моногидрату карбоната натрия составляет около 2:1.

В другом аспекте раскрытые фармацевтические композиции содержат около 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, один антигелеобразующий агент и, необязательно, по меньшей мере, одно связующее. В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия. В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к карбонату натрия составляет около 2:1. В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой поливинилпирролидон. В определенных вариантах осуществления соль соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират). В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата к моногидрату карбоната натрия составляет около 2:1.

В еще одном аспекте раскрытые фармацевтические композиции содержат около 300 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, один антигелеобразующий агент и, необязательно, по меньшей мере, одно связующее. В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия. В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к карбонату натрия составляет около 2:1. В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой поливинилпирролидон. В определенных вариантах осуществления соль соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират). В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата к моногидрату карбоната натрия составляет около 2:1.

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират в количестве, эквивалентном от около 125 мг до около 175 мг, например около 150 мг соединения А; и, по меньшей мере, около 10%, например, от около 15 мас.% до около 20 мас.% антигелеобразующего агента; при этом указанная таблетка при введении в виде однократной дозы группе людей обеспечивает среднее значение $T_{\text{макс}}$, которое составляет менее чем около 3 ч, например, менее чем около 2 ч, для группы людей. В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата в количестве, эквивалентном от около 175 мг до около 225 мг, например, около 200 мг соединения А; и, по меньшей мере, около 10%, например, от около 15 мас.% до около 20 мас.% антигелеобразующего агента; при этом указанная таблетка при введении в виде однократной дозы группе людей обеспечивает среднее значение $T_{\text{макс}}$, которое составляет менее чем около 3 ч, например, менее чем около 2 ч, для группы людей. В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират

агента; при этом указанная таблетка при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает среднее значение AUC_{∞} , которое составляет по меньшей мере около 1430 нг · ч/мл (~ 75% от 1900) для популяции людей. В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират в количестве, эквивалентном от около 275 мг до около 325 мг, например около 300 мг соединения А; и, по меньшей мере, около 10%, например, от около 15 мас.% до около 20 мас.% антигелеобразующего агента; при этом указанная таблетка при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает среднее значение AUC_{∞} , которое составляет по меньшей мере около 2820 нг · ч/мл (~ 75% от 3772) для популяции людей.

Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая представляет собой единичную дозированную форму для перорального введения в форме таблетки, содержащей один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и количество 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метокси-фенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляной кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль, при этом количество соединения А составляет 150, 200 или 300 мг.

Также обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая от около 20 до около 60 мас.% 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляной кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли; связующее;

антигелеобразующий агент, при этом антигелеобразующий агент действует как стабилизатор для уменьшения образования (R)-5-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-6-метил-3-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)-2-фенилэтил) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона (соединение В) в композиции; и водорастворимый наполнитель.

Также обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая около 33 мас.% натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата; около 3 мас.% связующего вещества; около 17 мас.% соли щелочного металла; около 41 мас.% водорастворимого наполнителя; около 2 мас.% смазочного агента и около 4 мас.% пленочного покрытия.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей и какое-то количество 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляной кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли, при этом фармацевтическая композиция является биоэквивалентной композиции с немедленным высвобождением соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей примерно такое же количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

Данное раскрытие также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и количество соли щелочного металла, достаточное для облегчения высвобождения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из композиции.

В некоторых вариантах осуществления высвобождение измеряют с использованием устройства USP II в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин.

В некоторых вариантах осуществления высвобождение измеряют с использованием устройства USP II в 900 мл 0,1 Н соляной кислоты, рН 1,2, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин.

В некоторых вариантах осуществления высвобождение измеряют с использованием устройства I USP в 900 мл 0,1 Н соляной кислоты, рН 1,2, при 37°C и скорости вращения 100 об/мин.

В определенных вариантах осуществления соль щелочного металла также действует в качестве стабилизатора.

В определенных вариантах осуществления соль щелочного металла действует в качестве модифицирующего рН агента, такого как буфер.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к соли щелочного металла составляет от около 1:1 до около 4:1.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к соли щелочного металла составляет около 2:1.

В некоторых вариантах осуществления соль щелочного металла присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 10% до около 30 мас.% фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления соль щелочного металла присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 15% до около 25 мас.% фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой лекарственную форму для перорального применения.

В определенных вариантах осуществления пероральная форма дозирования представляет собой таблетку.

Данное раскрытие также направлено на твердую пероральную лекарственную форму, такую как таблетка, содержащая соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат натрия.

В определенных вариантах осуществления соль соединения А представляет собой натриевую соль.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к карбонату натрия составляет от около 1:1 до около 4:1.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к карбонату натрия составляет около 2:1.

В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 10% до около 30 мас.% фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 15% до около 25 мас.% фармацевтической композиции.

Данное раскрытие также направлено на способы облегчения высвобождения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из пероральной формы дозирования.

В определенных вариантах осуществления способы включают приготовление фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один антигелеобразующий агент и соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение А имеет тенденцию образовывать гель в присутствии воды, что дополнительно усложняет процесс разработки. Таким образом, в одном аспекте это раскрытие относится к способам изготовления фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль при существенном отсутствии воды. В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция изготавливается с использованием процесса уплотнения с помощью валика.

Данное раскрытие также относится к способам лечения эндометриоза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по данному раскрытию. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день (QD). В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в день (BID).

Данное раскрытие также направлено на фармацевтические композиции для применения при лечении эндометриоза.

Данное раскрытие также направлено на способы лечения миомы матки у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по данному изобретению. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день (QD). В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в день (BID).

Данное раскрытие также направлено на фармацевтические композиции для применения при лечении миомы матки.

Данное раскрытие также направлено на способы лечения аденомиоза или аденомиомы у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по данному изобретению. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день (QD). В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в день (BID).

Данное раскрытие также направлено на фармацевтические композиции для применения при лечении аденомиоза или аденомиомы.

Данное раскрытие также направлено на способы лечения СПКЯ у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции по данному изобретению. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день (QD). В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в день (BID).

Данное раскрытие также направлено на фармацевтические композиции для применения при лечении СПКЯ.

Данное раскрытие также направлено на способы обеспечения быстрого подавления лютеинизирующего гормона (ЛГ - LH - luteinizing hormone) и/или фолликулостимулирующего гормона (ФСГ - FSH - follicle-stimulating hormone) у пациентки с эндометриозом, миомой матки, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) или аденомиозом, при этом способ включает введение пациентке фармацевтической композиции по данному изобретению. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день (QD). В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациентке два раза в день (BID).

Данное изобретение также относится к способам обеспечения быстрого подавления лютеинизирующего гормона (ЛГ) и/или фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациентки с эндометриозом,

включает введение субъекту фармацевтической композиции по данному изобретению. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациентке один раз в день (QD). В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят пациентке два раза в день (BID).

Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям для применения для обеспечения частичного или практически полного подавления эстрадиола у пациентки с эндометриозом, миомой матки, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) или аденомиозом.

В одном варианте осуществления данное раскрытие также направлено на фармацевтические композиции для применения для обеспечения частичного или практически полного подавления эстрадиола у пациентки с эндометриозом.

В одном варианте осуществления данное раскрытие также направлено на фармацевтические композиции для применения для обеспечения частичного или практически полного подавления эстрадиола у пациентки с миомой матки.

В одном варианте осуществления изобретение также относится к фармацевтическим композициям для применения при обеспечении частичного или практически полного подавления эстрадиола у пациентки с синдромом поликистозных яичников.

В одном варианте осуществления данное раскрытие также направлено на фармацевтические композиции для применения для обеспечения частичного или практически полного подавления эстрадиола у пациентки с аденомиозом.

Данное раскрытие также направлено на способы приготовления таких фармацевтических композиций.

Эти и другие объекты изобретения описаны в следующих параграфах. Эти объекты не должны рассматриваться как сужающие объем изобретения.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена технологическая схема процесса уплотнения на валках.

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий очевидную растворимость соединения А в воде.

Фиг. 3 представляет собой двухступенчатую схему процесса мокрой грануляции.

Фиг. 4 представляет собой график, показывающий профиль растворения *in vitro* для композиции F5 после хранения в течение 18 или 24 месяцев.

Фиг. 5 представляет собой график, показывающий профиль растворения *in vitro* для композиции F6 после хранения в течение 1, 3, 6 или 9 месяцев.

Фиг. 6 представляет собой график, показывающий профиль растворения *in vitro* для препарата F10 (таблетки без покрытия и с пленочным покрытием).

Фиг. 7 представляет собой график, показывающий профиль растворения *in vitro* для композиций, содержащих различные количества моногидрата карбоната натрия.

Фиг. 8 представляет собой столбчатую диаграмму, демонстрирующую процентное содержание продукта разложения (соединение В) после хранения в течение одной недели.

Фиг. 9 представляет собой столбчатую диаграмму, демонстрирующую скорость образования продукта разложения (соединение В) при различных условиях хранения.

Фиг. 10 демонстрирует профили растворения препаратов 1, 2, 8, 10, 11 элаголикса натрия при pH 1,2 (аппарат USP I при 100 об/мин и 37°C).

Фиг. 11 демонстрирует среднее изменение по сравнению с исходным уровнем средней оценки боли при дисменорее в исследовании EM-I и поддержание ответа в расширенном исследовании EM-III в течение 12 месяцев.

Фиг. 12 демонстрирует среднее изменение по сравнению с исходным уровнем средних показателей NMPP (non-menstrual pelvic pain) в исследовании EM-I и поддержание ответа в его продолжении - исследовании EM-III в течение 12 месяцев.

Фиг. 13 демонстрирует среднее изменение по сравнению с исходным уровнем средних показателей боли при диспареунии в исследовании EM-I и поддержание ответа в его продолжении - исследовании EM-III в течение 12 месяцев.

Фиг. 14 демонстрирует графики Z-показателей МПК (минеральной плотности кости - МПК - bone mineral density) поясничного отдела позвоночника на исходном уровне, на 6-й и 12-й месяцы для 150 мг элаголикса QD и 200 мг элаголикса BID.

Фиг. 15 демонстрирует результаты количества облегчающих таблеток опиоидов в виде среднего процентного изменения относительно начального уровня. Значение по сравнению с плацебо указано для $P < 0.05$ (*) и $P < 0.001$ (***) из модели ANCOVA. Месяц=35-дневный интервал.

Фиг. 16 - продемонстрировано, что начальные уровни T-значения усталости по шкале PROMIS SF-6a, в среднем были более чем на 1 CO выше нормы популяции [среднее=50; CO=10]. ** обозначает $P < 0,01$; ** демонстрирует статистическую значимость для плечей элаголикс по сравнению с плацебо из модели ANOVA для усталости, включая лечение в качестве основного фактора. Максимальный SF-6a T-показатель=76,8.

Фиг. 17 демонстрирует, что элаголикс снижает показатель усталости от начального уровня у пациентов с эндометриозом. Статистическая значимость по сравнению с плацебо, $P < 0,05$, $< 0,01$, $< 0,001$

(*, **, ***), из модели ANCOVA для утомления продемонстрирована, включая лечение в качестве основного фактора и исходную усталость в качестве ковариации, в которой сравнивали каждую группу лечения с плацебо.

Подробное описание сущности изобретения

Это подробное описание предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области техники с данным изобретением, его принципами и его практическим применением, чтобы другие специалисты в данной области техники могли адаптировать и применять изобретение в его многочисленных формах, так как они могут лучше всего подходить для требования конкретного применения. Это описание и его конкретные примеры предназначены только для иллюстрации. Следовательно, данное изобретение не ограничено вариантами осуществления, описанными в данной заявке на патент, и может быть различным образом модифицировано.

А. Определения.

Используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение:

Используемый в данном документе термин "АФИ" означает "активный фармацевтический ингредиент". Предпочтительный АФИ, раскрытый в данном описании, представляет собой 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляную кислоту (соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль и таковой является, например, натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, один или большее количество фармацевтически приемлемых наполнителей.

Термин "фармацевтически приемлемый" используется прилагательно для обозначения того, что модифицированное существительное подходит для применения в качестве фармацевтического продукта для человека или в качестве части фармацевтического продукта для человека.

Термин "субъект" включает людей и других приматов, а также других млекопитающих. Термин "субъект" включает, например, здоровую женщину в пременопаузе, а также пациентку, имеющую, например, эндометриоз, миому матки, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) или аденомиоз. В определенных вариантах субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослая женщина. В определенных вариантах осуществления субъектом является женщина, обычно женщина в пременопаузе, имеющая эндометриоз. В определенных вариантах осуществления субъектом является женщина, обычно женщина в пременопаузе, страдающая миомой матки. В определенных вариантах осуществления субъектом является женщина, обычно женщина в пременопаузе, имеющая аденомиоз. В определенных вариантах осуществления субъектом является женщина, обычно женщина в пременопаузе, имеющая СПКЯ.

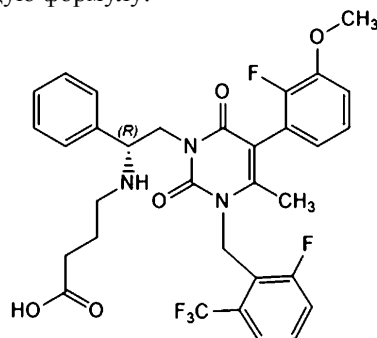
Термин "терапевтически эффективное количество" означает достаточное количество АФИ или фармацевтической композиции для лечения состояния, расстройства или заболевания при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению.

Термины "лечить", "лечение" и "применение лечения" относятся к способу облегчения или отмены состояния, расстройства или заболевания и/или сопутствующих признаков и симптомов.

В. Лекарственное вещество.

Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент: 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метокси-фенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляную кислоту (соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль.

Соединение А имеет следующую формулу:



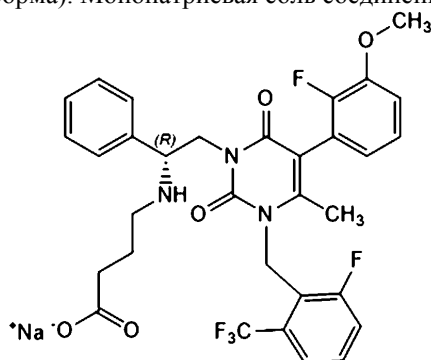
Соединение А является перорально активным непептидным антагонистом GnRH и отличается от других агонистов GnRH и инъеклируемых (пептидных) антагонистов GnRH. Соединение А вызывает дозозависимое подавление гормонов гипофиза и яичников у женщин. Способы получения соединения А и

его фармацевтически приемлемой соли, а также аналогичных соединений описаны в WO 2001/055119, WO 2005/007165 и WO 2017/221144, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Предполагается, что дейтерированная версия лекарственного вещества также входит в объем данного изобретения. Дейтерированные версии лекарственного вещества описаны в патентной заявке CN 108129400 A, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Элаголикс и элаголикс натрия используются взаимозаменяемо для обозначения лекарственного вещества. Если не указано иное, элаголикс подразумевает элаголикс натрия в пределах его объема.

В некоторых вариантах осуществления 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляная кислота существует в цвиттерионной форме. Например, и карбоновая кислота, и третичный амин являются ионизированными, и, таким образом, молекула не имеет общего заряда, но имеет разделение заряда. Такие цвиттер-ионные формы включены в объем термина "соединение А или его фармацевтически приемлемая соль".

Соединение А может присутствовать в фармацевтической композиции в форме кислотных или основных аддитивных солей. Кислотно-аддитивные соли свободных аминосоединений по данному изобретению могут быть получены способами, хорошо известными в данной области, и могут быть получены из органических и неорганических кислот. Подходящие органические кислоты включают малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, метансульфовую, уксусную, трифторуксусную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую, глютоновую и бензолсульфовую кислоты. Подходящие неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, серную, фосфорную и азотную кислоты. Подходящие соли присоединения оснований включают те соли, которые образуются с карбоксилатным анионом, и включают соли, образованные с органическими и неорганическими катионами, такими как соли, выбранные из щелочных и щелочноземельных металлов (например, лития, натрия, калия, магния, бария и кальция), а также ион аммония и его замещенные производные (например, дибензиламмоний, бензиламмоний, 2-гидроксиэтиламмоний и тому подобное). Таким образом, термин "фармацевтически приемлемая соль" соединения А предназначен для охвата любых и всех приемлемых солевых форм.

В некоторых вариантах соединения А присутствует в фармацевтической композиции в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения А представляет собой натриевую соль соединения А. Мононатриевая соль соединения А имеет молекулярную формулу $C_{32}H_{29}F_5N_3O_5Na$, что соответствует молекулярной массе около 653,6 (соль) и около 631,6 (свободная форма). Мононатриевая соль соединения А имеет следующую формулу:



Элаголикс имеет рКа около 8 и около 4, например около 7,89 и около 4,15.

В определенных вариантах осуществления мононатриевая соль находится в форме аморфного твердого вещества. В определенных вариантах осуществления мононатриевая соль находится в кристаллической форме, такой как частично кристаллическая форма. В некоторых вариантах осуществления аморфное соединение мононатриевой формы имеет рентгенограмму (XRPD - X-Ray Powder Diffraction), демонстрирующую отсутствие кристалличности. Элаголикс и элаголикс натрия используются взаимозаменяемо для обозначения активного вещества. Если не указано иное, элаголикс подразумевает элаголикс натрия в рамках своей области применения.

Как используется в данном документе, и в отсутствие конкретной ссылки на конкретную фармацевтически приемлемую соль соединения А, любые дозы, выраженные в миллиграммах или в процентах по массе или в виде соотношения с другим ингредиентом, следует принимать как относящиеся к количеству соединения А в свободной форме.

В некоторых вариантах соединения А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 25 мг до около 650 мг соединения А. В некоторых вариантах соединения А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в фармацевтическом препарате, композиции в количестве от около 45 мг до около 650 мг соединения А. В определенных вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет

от около 50 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 100 мг до около 350 мг. В некоторых таких вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 140 мг до около 160 мг, например около 150 мг. В других таких вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 190 мг до около 210 мг, например, около 200 мг. В других вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 290 мг до около 310 мг, например около 300 мг.

С. Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть использованы для лечения эндометриоза, миомы матки, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) или аденомиоза. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть использованы для лечения эндометриоза. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть использованы для лечения миомы матки. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть использованы для лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть использованы для лечения аденомиоза. Фармацевтические композиции или дозированные формы, как описано в данном документе, могут представлять собой пероральные дозированные формы и, в частности, твердые пероральные дозированные формы, которые можно вводить людям. Пероральная лекарственная форма может быть в форме таблеток.

Данное раскрытие обеспечивает фармацевтические составы и функциональные наполнители, среди прочего, для облегчения растворения лекарственного средства и/или повышения стабильности лекарственного продукта и/или лекарственного вещества (например, путем контроля образования продуктов разложения).

Пероральный способ введения лекарственного средства является наиболее удобным для пациентов, поскольку таблетки становятся самой популярной твердой лекарственной формой для перорального применения, используемой сегодня. Однако разработка таблетки с немедленным высвобождением для соединения А не была простой. Исходные таблетки, приготовленные гранулированием соединения А с типичными фармацевтическими наполнителями, продемонстрировали неполное растворение соединения А в 900 мл 0,1N HCl буфера с pH 1,2. Если процентное содержание препарата в таблетке превышало 10%, растворялась только 30-40% лекарственной нагрузки. Оставшееся количество соединения А присутствовало в виде нерастворимого осадка в верхней части сосудов для растворения.

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением. По меньшей мере, в одном аспекте фармацевтические композиции, содержащие соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, включают антигелеобразующий агент.

Как упомянуто в данном документе, "антигелеобразующий агент" представляет собой агент, который уменьшает или предотвращает образование геля. В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент уменьшает или предотвращает образование геля относительно идентичной в остальном композиции без антигелеобразующего агента. В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент уменьшает или предотвращает образование геля, так что облегчается высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из композиции. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент улучшает высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из фармацевтической композиции по сравнению с той же фармацевтической композицией без антигелеобразующего агента.

В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент действует в качестве модифицирующего pH агента, такого как буфер.

В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой соль щелочного металла, такую как карбонат натрия. Карбонат натрия может быть либо моногидратом карбоната натрия, либо безводным карбонатом натрия. Другие антигелеобразующие агенты могут быть основаниями. Примеры оснований включают гидроксид кальция, гуанидин, гидроксид магния, меглюмин, пиперидин, глюкозамин, пиперазин или TRIS (трис-гидроксиэтилметан). В определенных вариантах осуществления антигелеобразующие агенты могут представлять собой основные аминокислоты. Примеры основных аминокислот включают L-орнитин, L-лизин или L-аргинин. В некоторых других вариантах осуществления антигелеобразующий агент может представлять собой основные соли. Примеры основных солей включают карбонат натрия, карбонат калия, тринатрийфосфат, динатрийгидрофосфат, динатрийгидрофосфат, тринатрийцитрат дигидрат, гуанидинкарбонат. В определенных вариантах осуществления антигелеобразующим агентом может быть Eudragit EPO.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 1:1 до около 20:1. Соотношения массы могут быть выбраны в различных диапазонах, выбранных из группы, состоящей из 1:1, 2:1, 4:1, 6:1, 10:1 или 20:1. Так, например, соотношение может составлять от 1:1 до 2:1 или от 1:1 до 4:1 или от

1:1 до 6:1 или от 1:1 до 10:1 или от 1:1 до 20:1.

В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 3% до около 60 мас.% (мас./мас.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 3% до около 50 мас.% (мас./мас.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 5% до около 35 мас.% (мас./мас.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 10% до около 25 мас.% (мас./мас.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 15 мас.% до около 20 мас.% (мас./мас.) фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку с пленочным покрытием. В некоторых таких вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в количестве от около 3% до около 60%, альтернативно, от около 3% до около 50%, альтернативно от около 5% до около 35%, альтернативно от около 10% до около 25%, альтернативно, от около 15 мас.% до около 20 мас.% в таблетке без покрытия. В некоторых таких вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в количестве от около 3% до около 60%, альтернативно, от около 3% до около 50%, альтернативно от около 5% до около 35%, альтернативно от около 10% до около 25%, альтернативно, от около 15 мас.% до около 20 мас.% в таблетке с покрытием.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 20:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 10:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 6:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 4:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 1:1 до около 3:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет около 2:1.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антигелеобразующий агент в количестве, эффективном для предотвращения образования гелевой массы, которая может снизить скорость высвобождения АФИ и биодоступность при введении фармацевтической композиции пациенту.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент уменьшает или предотвращает образование геля, так что облегчается высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антигелеобразующий агент в количестве, эффективном для изменения микросреды соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, для облегчения его высвобождения, из фармацевтической композиции, при введении пациенту. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент присутствует в количестве, достаточном для обеспечения микроокружения, способствующего высвобождению соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из таблетки в водной среде. В некоторых вариантах осуществления облегчение высвобождения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к более предсказуемым скоростям высвобождения и абсорбции по сравнению с фармацевтической композицией, в которой отсутствует антигелеобразующий агент. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент улучшает высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из фармацевтической композиции по сравнению с той же фармацевтической композицией без антигелеобразующего агента. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антигелеобразующий агент в количестве, эффективном для увеличения высвобождения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из композиции, при этом высвобождение измеряют с использованием устройства USP II в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопасти 50 об/мин.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антигелеобразующий агент в количестве, эффективном для уменьшения или предотвращения образования цвиттер-ионной формы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент действует как разбавитель.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антигелеобразующий агент в количестве, эффективном для регулирования времени распада фармацевтической композиции и/или времени растворения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, например, для обеспечения благоприятного микроокружения в желудочно-кишечном

тракте для растворения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антигелеобразующий агент в количестве, эффективном для изменения микросреды соединения А или его фармацевтически приемлемой соли путем увеличения уровня высыхания микросреды соединения А или его фармацевтически приемлемой соли при введении пациенту.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент выбран из аминов, амидов, соединений аммония и аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент выбран из аммиака, лактата аммония, бикарбоната аммония, гидроксида аммония, двухосновного фосфата аммония, метиламина, диметиламина, этиламина, пропиламина, триглицерида, триэтиламина, триглицерина, этаноламина, триэтаноламина, тригидроксиметиламинометана, этилендиамина, аллантаина, N,N-диметилглицина, N-метилглуконида, 6N-метилглуконида, трометамола, меглуконида, L-орнитина, L-лизина, L-аргинина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой водорастворимую соль кислоты, выбранную из группы, состоящей из уксусной кислоты, ацетуровой кислоты (N-ацетилглицина), адипиновой кислоты, L-аскорбиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, масляной кислоты, декановой кислоты, угольной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, D-глюкариновой кислоты, D-глюкогептоновой кислоты, D-глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, L-глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, соляной кислоты, DL-молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, пальмитиновой кислоты, фосфорной кислоты, пировиноградной кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-винной кислоты и тиоциановой кислоты или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой водорастворимую соль кислоты, выбранную из группы, состоящей из уксусной кислоты, адипиновой кислоты, L-аскорбиновой кислоты, угольной кислоты, лимонной кислоты, L-глутаминовой кислоты, соляной кислоты, DL-молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, фосфорной кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и L-винной кислоты или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой водорастворимую соль кислоты, выбранную из группы, состоящей из альгиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 2-(4-гидроксилбензоил) бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, октаоновой кислоты, цикламиновой кислоты, ди (трет-бутил) нафталиндисульфоновой кислоты, ди (трет-бутил) нафталинсульфоновой кислоты, додецилсульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, α -оксоглутаровой кислоты, изомаляновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, никотиновой кислоты, олеиновой кислоты, оротической кислоты, щавелевой кислоты, эмбоновой кислоты, пропановой кислоты, L-пироглутаминовой кислоты и пара-толуолсульфоновой кислоты или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой водорастворимую соль кислоты, выбранную из альгиновой кислоты, бензойной кислоты, октаоновой кислоты, никотиновой кислоты и пропановой кислоты или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой соль угольной или бикарбонной кислоты, такой как соль щелочного металла или соль щелочноземельного металла, с основой из кальция, магния, натрия или калия или их комбинации, например, карбонат натрия. Карбонат натрия может быть либо моногидратом карбоната натрия, либо безводным карбонатом натрия. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент выбран из соли лимонной кислоты с основанием кальция, магния, натрия и калия или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент выбирают из группы, состоящей из соли фосфорной кислоты с основанием кальция, магния, натрия и калия или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент выбирают из группы, состоящей из соли уксусной кислоты с основанием кальция, магния, натрия и калия или ее соли. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент выбирают из группы, состоящей из соли серной кислоты с основанием кальция, магния, натрия и калия или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент выбирают из группы, состоящей из соли L-аскорбиновой кислоты, основания с кальцием, магнием, натрием и калием или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент выбирают из группы, состоящей из соли L-аспарагиновой кислоты с основанием кальция, магния, натрия и калия или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления основание кальция представляет собой гидроксид кальция. В некоторых вариантах осуществления основание магния представляет собой гидроксид магния. В некоторых вариантах осуществления основание натрия представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления основание калия представляет собой гидроксид калия. Другие антигелеобразующие агенты могут быть основаниями. Примеры оснований включают гидроксид кальция, гуанидин, гидроксид магния, меглюмин, пиперидин, глюкозамин, пиперазин или TRIS (трис-

гидроксиметиламинометан) или их комбинацию. В некоторых других вариантах осуществления антигелеобразующий агент может представлять собой основные соли. Примеры основных солей включают карбонат натрия, карбонат калия, тринатрийфосфат, динатрий гидрофосфат, динатрий гидрофосфат, тринатрийцитрат дигидрат или гуанидинкарбонат или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент включает водорастворимую соль слабой кислоты, такой как карбонат (например, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия), ацетат (например, ацетат натрия, калий), ацетат, ацетат аммония) или фосфат (например, моно-, ди- или тринатрийфосфат) или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент включает основную аминокислоту, такую как аргинин, лизин, гистидин или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент включает основные полимеры, такие как поли(мет)акрилатные полимеры, такие как Eudragit E100, Eudragit E12, Eudragit E5, Eudragit EPO или их комбинации.

В определенных вариантах осуществления антигелеобразующий агент содержит соль щелочного металла или их комбинацию. Типичные соли щелочных металлов включают карбонат натрия, гидрокарбонат натрия или фосфат натрия.

В определенных вариантах осуществления соль щелочного металла присутствует в количестве, достаточном для обеспечения микроокружения для уменьшения или предотвращения образования геля. В некоторых вариантах осуществления соль щелочного металла присутствует в количестве, достаточном для обеспечения микроокружения, способствующего высвобождению соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из таблетки в водной среде. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция имеет профиль выхода, такой как высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или дезинтеграция фармацевтической композиции происходит в тонкой кишке. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция имеет профиль, такой как, высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или дезинтеграция фармацевтической композиции происходит дистально по отношению к пилорическому сфинктеру. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция имеет профиль, такой как, высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или дезинтеграция фармацевтической композиции происходит дистальнее луковицы двенадцатиперстной кишки. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция имеет профиль высвобождения, такой как высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или дезинтеграция фармацевтической композиции происходит дистально от средней части двенадцатиперстной кишки. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция имеет профиль, такой как, высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или дезинтеграция фармацевтической композиции происходит дистальнее дуоденоюанального узла. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция имеет профиль, такой как, высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или дезинтеграция фармацевтической композиции происходит дистально от проксимального отдела тощей кишки.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция имеет профиль высвобождения, такой как высвобождение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или дезинтеграция фармацевтической композиции происходит в месте, где рН достаточно высок, чтобы избежать существенного гелеобразования соединения А.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция высвобождает, по меньшей мере, около 80%, такого как соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, в течение около 45 минут, например, по меньшей мере, около 80% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в течение около 30 минут, как измерено с использованием устройства USP II в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 80% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в течение около 45 мин, так как по меньшей мере около 80% соединения А или фармацевтически приемлемой соли около 30 мин как измерено с использованием аппарата USP II в 900 мл соляной кислоты, рН 1,2, при 37°C и скорости вращения лопастного колеса 50 об/мин. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция высвобождает, по меньшей мере, около 80%, такого как соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, в течение около 45 мин, например, по меньшей мере, около 80% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в течение около 30 мин, как измерено с использованием устройства USP II в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин и, по меньшей мере, около 80% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в течение около 45 мин, например, как минимум около 80% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в течение около 30 минут, как измерено используя аппарат II USP в 900 мл соляной кислоты, рН 1,2, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция обеспечивает микроокружение для высвобождения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, при этом высвобождение не зависит от рН. Аналитическое финальное измерение может быть выполнено с помощью системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ульт-

рафиолетовым (УФ) детектированием.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антигелеобразующий агент в количестве, эффективном для модулирования рН микросреды соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах осуществления микросреда для облегчения высвобождения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из таблетки содержит рН между нижним рКа соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и верхним рКа соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. Эти значения могут быть определены опытным путем специалистом в данной области с использованием способов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления микросреда для облегчения высвобождения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли из таблетки имеет рН от около 3,5 до около 8,0, например, от около 4,0 до около 8,0.

В некоторых вариантах осуществления антигелеобразующий агент представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия или безводный карбонат натрия.

В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 3% до около 60 мас. % (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 3% до около 50 мас. % (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 5% до около 35 мас. % (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 10% до около 25 мас. % (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 15 мас. % до около 20 мас. % (мас./мас.) от фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку с пленочным покрытием. В некоторых таких вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в количестве от около 3 мас. % до около 60 мас. %, альтернативно от около 3 мас. % до около 50 мас. %, альтернативно от около 5 мас. % до около 35 мас. %, альтернативно от около 10 мас. % до около 25 мас. % альтернативно, от около 15 мас. % до около 20 мас. % таблетки без покрытия. В некоторых таких вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в количестве от около 3 мас. % до около 60 мас. %, альтернативно от около 3 мас. % до около 50 мас. %, альтернативно от около 5 мас. % до около 35 мас. %, альтернативно от около 10 мас. % до около 25 мас. % альтернативно, от около 15 мас. % до около 20 мас. % таблетки с покрытием.

В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 20:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 10:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 6:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 4:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 1:1 до около 3:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет около 2:1.

В определенных вариантах осуществления отношение массы натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата к моногидрату карбоната натрия составляет от около 0,5:1 до около 4:1. В определенных вариантах осуществления отношение массы натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата к моногидрату карбоната натрия составляет от около 1:1 до около 3:1. В определенных вариантах осуществления отношение массы натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата к моногидрату карбоната натрия составляет около 2:1.

Как используется в данном документе, и в отсутствие конкретной ссылки на конкретную гидратную (или безводную) форму карбоната натрия любые количества, выраженные в миллиграммах или в массовых процентах, или в виде соотношения с другим ингредиентом, должны приниматься как ссылаясь на количество моногидрата карбоната натрия.

Профиль высвобождения. Лекарственные средства, вводимые через пероральные твердые лекарственные формы, должны растворяться *in vivo*, прежде чем может произойти системное всасывание. Существует ряд факторов, которые влияют на растворение лекарственного средства, включая физико-химические свойства лекарственного вещества. Плохо растворимые в воде лекарственные средства, такие как BCS (Biopharmaceutical Classification System) класса II (низкая растворимость и высокая проницаемость), часто демонстрируют плохое растворение и биодоступность. Даже высокорастворимые ле-

карственные средства, такие как BCS класса III (высокая растворимость и низкая проницаемость), могут демонстрировать плохое растворение и биодоступность. Неполное растворение может привести к высокой вариабельности биодоступности между пациентами. В данной заявке определено, что соединение А представляет собой лекарственное средство BCS класса III. В данной заявке также было определено, что мононатриевая соль соединения А имеет тенденцию образовывать гель, особенно когда она присутствует в количестве более около 10 мас.% в отсутствие подходящего антигелеобразующего агента при введении перорально в твердой лекарственной форме. Таким образом, желателно обеспечить пероральные твердые лекарственные формы, которые облегчают растворение лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления растворение оценивают с использованием аппарата USP II в 900 мл фосфата натрия, pH 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. В некоторых вариантах осуществления растворение оценивают с использованием аппарата USP II в 900 мл соляной кислоты, pH 1,2, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. Аналитическое окончание может быть выполнено с помощью системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием.

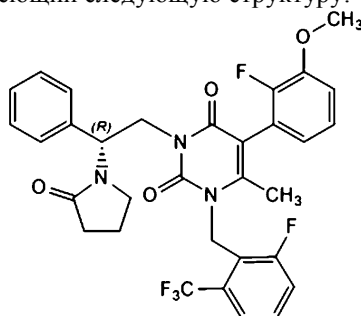
Твердые пероральные лекарственные формы, описанные в данном документе, обычно будут в форме таблеток и, в частности, таблетки с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления таблетка с немедленным высвобождением высвобождает по меньшей мере 80% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли за 30 мин, измеренное с использованием устройства USP II, в 900 мл фосфата натрия, pH 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин (внутренняя спецификация AbbVie). В некоторых вариантах осуществления таблетка с немедленным высвобождением высвобождает по меньшей мере 80% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли за 45 мин, измеренное с использованием устройства USP II, в 900 мл фосфата натрия, pH 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин (FDA).

(3) Стабильность. По меньшей мере, в одном аспекте фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, являются стабильными, например, при хранении, распределении и продолжительности срока годности продукта (например, до двух лет при комнатной температуре/условиях окружающей среды). Стабильная фармацевтическая композиция может, например, демонстрировать меньшее разложение АФИ и/или более низкие количества продуктов разложения. Продукты разложения, которые возникают во время хранения лекарственного вещества и/или лекарственного продукта, являются нежелательными и в крайних случаях могут даже быть вредными для пациента, которого лечат таким лекарственным средством. Таким образом, желателно контролировать образование продуктов разложения, особенно потенциально вредных примесей в лекарственном продукте.

Анализ и определение продукта разложения фармацевтических композиций, в частности твердых пероральных лекарственных форм и, более конкретно, таблеток, могут быть выполнены с использованием ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Фармацевтические композиции могут быть оценены на предмет продуктов разложения после хранения в течение, по меньшей мере, одной недели, по меньшей мере, двух недель, по меньшей мере, одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, трех месяцев, по меньшей мере, двенадцати месяцев, по меньшей мере, восемнадцати месяцев или, по меньшей мере, двадцати четырех месяцев. В частности, продукты разложения могут оцениваться с интервалами времени один, три, шесть, девять, двенадцать, восемнадцать, двадцать четыре, тридцать шесть и/или сорок восемь месяцев. Условия хранения могут быть долгосрочными, промежуточными или ускоренными. В частности, условия хранения могут быть, например, 25°C ± 2°C/ОВ 40% ± 5% ОВ, 25°C ± 2°C/ОВ 60% ± 5% ОВ, 30°C ± 2°C/35% ОВ ± 5% ОВ, 30°C ± 2°C/65% ОВ ± 5% ОВ, 40°C ± 2°C/25% ОВ ± 5% ОВ, 40°C ± 2°C/75% ОВ ± 5% ОВ, 50°C ± 2°C/75% ОВ ± 5% ОВ, 60°C ± 2°C/5% ОВ ± 5% ОВ, 60°C ± 2°C/40% ОВ ± 5%, 70°C ± 2°C/5% ОВ ± 5%, 70°C ± 2°C/75% ОВ ± 5% и/или 80°C ± 2°C/40% ОВ ± 5% ОВ.

Одним типичным продуктом разложения соединения А является (R)-5-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-6-метил-3-(2-(2)-оксопирролидин-1-ил)-2-фенилэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (соединение В), имеющий следующую структуру:



В данной заявке было установлено, что образование соединения В не контролировалось надлежащим образом в определенных препаратах. Например, в препаратах без моногидрата карбоната натрия,

хранившихся в течение одной недели при 65°C/ОВ 75%, содержание соединения В составляло более 1%. Таким образом, в определенных вариантах осуществления карбонат натрия включен в фармацевтическую композицию в качестве стабилизирующего агента для уменьшения разложения и/или для уменьшения или предотвращения образования геля.

В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в количестве от около 10 мас.% до около 25 мас.%, например от около 15 мас.% до около 20 мас.% фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к карбонату натрия составляет от около 1:1 до около 4:1, например, около 2:1 (лекарственное вещество: карбонат натрия).

В определенных вариантах осуществления соединение В присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее чем около 1,0 мас.% после хранения в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере двенадцати месяцев, по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев при 25°C и ОВ 60%. В некоторых вариантах соединения В присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее чем около 0,7 мас.% после хранения в течение, по меньшей мере, одной недели, по меньшей мере, одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, шести месяцев, по меньшей мере, двенадцати месяцев, по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев при 25°C и ОВ 60%. В некоторых вариантах осуществления соединения В присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее чем около 0,5 мас.% после хранения в течение, по меньшей мере, одной недели, по меньшей мере, одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, шести месяцев, по меньшей мере, двенадцати месяцев, по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев при 25°C и ОВ 60%. В некоторых вариантах осуществления соединения В присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее чем около 0,03 мас.% после хранения в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере двенадцати месяцев, по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев при 25°C и ОВ 60%.

В одном аспекте данное раскрытие относится к стабильной фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. Стабильная фармацевтическая композиция может, например, содержать менее 1% соединения В после хранения в течение по меньшей мере одной недели и/или в течение по меньшей мере одного, по меньшей мере трех, по меньшей мере шести, по меньшей мере девяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере восемнадцати или, по меньшей мере двадцати четырех месяцев.

В определенных вариантах осуществления соединения В присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее чем около 1,0 мас.% после хранения в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере двенадцати месяцев по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев при температуре 40°C и ОВ 75%. В некоторых вариантах соединения В присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее чем около 0,7 мас.% после хранения в течение, по меньшей мере, одной недели, по меньшей мере, одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, шести месяцев, по меньшей мере, двенадцати месяцев, по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев при 40°C и ОВ 75%. В некоторых вариантах осуществления соединения В присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее чем около 0,5 мас.% после хранения в течение, по меньшей мере, одной недели, по меньшей мере, одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, шести месяцев, по меньшей мере, двенадцати месяцев, по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев при 40°C и ОВ 75%. В некоторых вариантах осуществления соединения В присутствует в фармацевтической композиции в количестве менее чем около 0,03 мас.% после хранения в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере двенадцати месяцев, по меньшей мере восемнадцати месяцев или по меньшей мере двадцати четырех месяцев при 40°C и ОВ 75%.

Фармакокинетика. Твердые оральные лекарственные формы, описанные в данном документе, обычно будут в форме таблетки. Предоставление таблетки с определенными фармакокинетическими параметрами является особым преимуществом, обеспечиваемым данным изобретением. Фармакокинетические параметры относятся к любым подходящим фармакокинетическим параметрам, таким как $T_{\text{макс}}$, $C_{\text{макс}}$ и АUC. Параметры должны измеряться в соответствии со стандартами и практикой, которые были бы приемлемы для фармацевтического регулирующего агентства, такого как FDA, EMA, MHLW или ВОЗ. Значения могут основываться на измерениях, проводимых через соответствующие интервалы после времени приема таблеток, например каждый час, или через все более редкие интервалы отбора проб, например через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 и 24 ч после проглатывания. Фармакокинетические параметры могут быть оценены либо после однократного введения лекарственного средства, либо в стабильном состоянии, например после однократного введения. В определенных вариантах осуществления фармакокине-

ческие параметры определяют после однократного введения фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления фармакокинетические параметры определяют в режиме многократного дозирования. Например, фармакокинетические параметры могут быть определены после нескольких интервалов дозирования, например, в устойчивом состоянии. Фармакокинетические параметры могут быть оценены в условиях голодания или кормления, например в условиях голодания.

$C_{\text{макс}}$ относится к пиковой концентрации и, в частности, к максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства в плазме/сыворотке. $T_{\text{макс}}$ относится ко времени достижения максимальной концентрации. AUC_t относится к области под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, где t - время последней измеряемой концентрации в плазме в исследовании. AUC_{∞} относится к площади под кривой концентрация-время в плазме от нуля до бесконечности после однократного приема.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка) предоставляется, как описано в данном документе, при этом лекарственная форма при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает средний $T_{\text{макс}}$ менее чем около 3 ч для популяции субъектов-людей. В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка) предоставляется, как описано в данном документе, при этом лекарственная форма при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает средний $T_{\text{макс}}$ от около 0,5 до около 2,0 ч для популяции субъектов-людей. В некоторых таких вариантах осуществления твердую пероральную лекарственную форму вводят в условиях натощак.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка) предоставляется, как описано в данном документе, при этом доза включает натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират в количестве эквивалентном около 150 мг соединения А и при этом лекарственная форма при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает среднее значение $C_{\text{макс}}$ от около 400 (~ 80% от 510) нг/мл до около 660 (~ 125% от 523) нг/мл, средний AUC_t от около 1000 (~ 80% из 1263) нг · ч/мл до около 1600 (~ 125% из 1273) нг · ч/мл и/или средний AUC_{∞} от около 1010 (~ 80% от 1271) нг · ч/мл до около 1610 (~ 125% от 1281) нг · ч/мл для популяции людей. В некоторых таких вариантах осуществления твердую пероральную лекарственную форму вводят в условиях натощак.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка) предоставляется, как описано в данном документе, при этом доза включает натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират в количестве, эквивалентном около до 200 мг соединения А, и при этом лекарственная форма при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает среднюю $C_{\text{макс}}$ от около 590 (~ 80% из 738) нг/мл до около 1100 (~ 125% из 879) нг/мл, например от около 590 (~ 80% из 738) нг/мл до около 930 (~ 125% из 738) нг/мл, средний AUC_t от около 1510 (~ 80% из 1890) нг · ч/мл до около 2980 (~ 125% из 2384) нг · ч/мл, например, от около 1520 (~ 80% от 1910 г.) нг · ч/мл до около 2390 (~ 125% от 1910) нг · ч/мл, и/или среднее значение AUC_{∞} от около 1520 (~ 80% от 1900) нг · ч/мл до около 2990 (~ 125% от 2391) нг · ч/мл, например от около 1530 (~ 80% от 1920 г.) нг · ч/мл до около 2400 (~ 125% от 1920 г.) нг · ч/мл, для популяции людей. В некоторых таких вариантах осуществления твердую пероральную лекарственную форму вводят в условиях натощак.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка) предоставляется, как описано в данном документе, при этом доза включает натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират в количестве, эквивалентном около до 300 мг соединения А, и при этом лекарственная форма при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает среднее значение $C_{\text{макс}}$ от около 1100 (~ 80% из 1378) нг/мл до около 1730 (~ 125% из 1378) нг/мл, средний AUC_t от около 2990 (~ 80% из 3732) нг · ч/мл до около 4670 (~ 125% из 3732) нг · ч/мл и/или средний AUC_{∞} от около 3020 (~ 80% от 3772 нг · ч/мл до около 4720 (~ 125% от 3772) нг · ч/мл для популяции людей. В некоторых таких вариантах осуществления твердую пероральную лекарственную форму вводят в условиях натощак.

В некоторых вариантах осуществления предоставляется твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка), как описано в данном документе, для которой 90% доверительный интервал log-трансформированного $C_{\text{макс}}$, log-трансформированного AUC_t и/или log-трансформированного AUC_{∞} для соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в популяции людей полностью находится в пределах 80-125% от log-трансформированного $C_{\text{макс}}$, log-трансформированного AUC_t и/или log-трансформированного AUC_{∞} , соответственно, по сравнению с контрольной таблеткой, при этом контрольная таблетка содержит натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират в количестве, эквивалентном около 150 мг соединения А; около 150 мг маннита; около 44 мг прежелатинизированного крахмала; около 14 мг повидона; около 78 мг моногидрата карбоната натрия; около 8 мг стеарата магния; и пленочное покрытие, состоящее из поливинилового спирта; оксида титана; полиэти-

ленгликоля; талька и светлого кармина (такой как Opadry® II Pink).

В некоторых вариантах осуществления обеспечивается твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка), как описано в данном документе, для которой 90% доверительный интервал \log -трансформированного C_{\max} , \log -трансформированного AUC_t и/или \log -трансформированного AUC_{∞} для соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в популяции людей полностью находится в пределах 80-125% от \log -трансформированного C_{\max} , \log -трансформированного AUC_t и/или \log -трансформированного AUC_{∞} , соответственно, по сравнению с контрольной таблеткой, при этом контрольная таблетка содержит натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират в количестве, эквивалентном около 200 мг соединения А; около 200 мг маннита; около 59 мг прежелатинизированного крахмала; около 18 мг повидона; около 104 мг моногидрата карбоната натрия; около 11 мг стеарата магния; и пленочное покрытие, состоящее из поливинилового спирта; оксида титана; полиэтиленгликоля; талька и красного оксида железа (такого как Opadry® II Salmon).

В некоторых вариантах осуществления предоставляется твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка), как описано в данном документе, для которой 90% доверительный интервал \log -трансформированного C_{\max} , \log -трансформированного AUC_t и/или \log -трансформированного AUC_{∞} для соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в популяции людей полностью находится в диапазоне 80-125% от \log -трансформированного C_{\max} , \log -трансформированного AUC_t и/или \log -трансформированного AUC_{∞} , соответственно, по сравнению с контрольной таблеткой, при этом контрольная таблетка содержит натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират в количестве, эквивалентном около 300 мг соединения А; маннит; прежелатинизированный крахмал; повидон; моногидрат карбоната натрия; стеарат магния и пленочное покрытие.

(5) Подавление гормона. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанная таблетка имеет биодоступность или воздействие на уровнях, равных или превышающих уровни перорального раствора, содержащего такое же количество соединения А или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, приводит к быстрому подавлению уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и/или фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациентки с эндометриозом, миомой матки, поликистозом синдром яичников (СПКЯ) или аденомиозом. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, приводит к частичному или практически полному подавлению уровней эстрадиола у пациентки с эндометриозом, миомой матки, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) или аденомиозом. В некоторых таких вариантах осуществления уровни эстрадиола составляют менее чем около 50 пг/мл. В некоторых таких вариантах осуществления уровни эстрадиола составляют от около 20 до около 50 пг/мл. В некоторых таких вариантах осуществления уровни эстрадиола составляют менее чем около 20 пг/мл. В некоторых таких вариантах осуществления уровни эстрадиола составляют менее чем около 12 пг/мл (например, ниже самого низкого предела количественного определения).

(6) Дополнительные наполнители. Фармацевтические композиции могут содержать другие наполнители, такие как наполнители, которые действуют как наполнители, связующие, дезинтегранты, глйданты и смазки/смазки. Таким образом, фармацевтическая композиция, содержащая соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно необязательно содержит один или большее количество обычных фармацевтически приемлемых наполнителей.

(6a) Наполнители. В некоторых вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции содержат по меньшей мере один наполнитель, который функционирует в качестве наполнителя. Наполнители могут включать полиолы, такие как декстроза, изомальт, маннит, сорбит, лактоза и сахароза; натуральный или предварительно желатинизированный картофельный или кукурузный крахмал; микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®); или их комбинацию. Примеры подходящих наполнителей включают маннит, такой как высушенный распылением маннит (например, Pearlitol 100SD, Pearlitol® 200SD); прежелатинизированный крахмал, такой как крахмал 1500®; микрокристаллическая целлюлоза, такая как Avicel®; моногидрат лактозы, такой как Foremost® 316 Fast Flo®; смеси производных изомальтулозы, таких как galenIQ™ 720; и другие подходящие наполнители и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции содержат по меньшей мере один водорастворимый наполнитель. В некоторых таких вариантах осуществления водорастворимый наполнитель представляет собой полиол, такой как маннит, сорбит, лактоза или сахароза; прежелатинизированный крахмал; или их комбинацию. В некоторых таких вариантах осуществления водорастворимый наполнитель представляет собой маннит. В некоторых таких вариантах осуществления водорастворимый наполнитель представляет собой маннит и предварительно желатинизированный крахмал. В определенных вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции содержат

по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель. В некоторых таких вариантах осуществления нерастворимый в воде наполнитель представляет собой крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®) или фосфат кальция. В некоторых таких вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции содержат нерастворимый в воде наполнитель и поверхностно-активное вещество, такое как лаурилсульфат натрия (SLS - sodium lauryl sulfate).

В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 5% до около 70 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 10 мас.% до около 60 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 20% до около 50 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 30 мас.% до около 45 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит первый наполнитель в количестве от около 20 мас.% до около 50 мас.% и второй наполнитель в количестве от около 1% до около 20 мас.% фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит первый наполнитель в количестве от около 25 мас.% до около 40 мас.% и второй наполнитель в количестве от около 5 мас.% до около 15 мас.% фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит первый наполнитель в количестве от около 30 мас.% до около 35 мас.% и второй наполнитель в количестве от около 8 мас.% до около 12 мас.% фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит первый наполнитель в количестве около 33 мас.% и второй наполнитель в количестве около 10 мас.% фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления первый наполнитель представляет собой маннит, а второй наполнитель представляет собой предварительно желатинизированный крахмал.

(6b) Связующие. В некоторых вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции содержат по меньшей мере один эксципиент, который функционирует в качестве связующего. Связующие могут включать поливинилпирролидон (например, повидон), сополимер винилпирролидона и винилацетата (например, коповидон); целлюлоза, такая как гидроксиметилпропилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилэтилцеллюлоза или микрокристаллическая целлюлоза; сахароза, крахмалы и их комбинации. В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой гидрофильный полимер. Гидрофильный полимер может быть выбран из сополимера N-виниллактама, эфира целлюлозы, эфира целлюлозы, полиалкиленгликоля, полиакрилата, полиметакрилата, полиакриламида, поливинилового спирта, винилацетатного полимера, олигосахарида, полисахарида или их комбинаций. В некоторых таких вариантах осуществления связующее представляет собой поливинилпирролидон.

В определенных вариантах осуществления связующее присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 20 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления связующее присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 1 мас.% до около 10 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления связующее присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 2 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит около 3 мас.% связующего вещества. В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой поливинилпирролидон.

(6c) Глиданты. В некоторых вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции содержат, по меньшей мере, один эксципиент, который функционирует в качестве глиданта. Глиданты могут включать, например, коллоидный диоксид кремния, включая высокодисперсный диоксид кремния (Aegasil®) или любой другой подходящий глидант, такой как животные или растительные жиры или воски.

В определенных вариантах осуществления глидант присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления глидант присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,3 мас.% до около 2 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления глидант присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,3 мас.% до около 1,2 мас.% (мас./мас.) от фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит около 0,5 мас.% глиданта. В определенных вариантах осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В определенных вариантах осуществления глидант включен во внутригранулярную часть фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная часть фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная часть фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,5 мас.% до

кие как сшитые модифицированные крахмалы, сшитый поливинилпирролидон, также известный как кросповидон, и сшитую карбоксиметилцеллюлозу, также известную как кроскармеллоза. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 20 мас.% (мас./мас.) фармацевтической композиции.

(7) Пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, которая может быть покрыта любым подходящим покрытием, таким как пленочное покрытие. Пленочное покрытие может быть использовано, например, для облегчения проглатывания таблетки. Пленочное покрытие также может быть использовано для улучшения вкуса и обеспечения элегантного внешнего вида. Пленочное покрытие может содержать привитой сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, такой как Opadry® II и Kollicoat® HB. Пленочное покрытие также может содержать тальк в качестве антиадгезива. Пленочное покрытие может составлять менее чем около 5 мас.% таблетки.

По меньшей мере, в одном аспекте это раскрытие направлено на обеспечение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в одной стабильной твердой пероральной лекарственной форме, которая является фармакологически эффективной и физически приемлемой. Твердые оральные лекарственные формы, раскрытые в данном описании, предназначены для фармацевтического применения у людей. Соответственно, они должны быть подходящего размера и массы для перорального введения человеку (например, они должны иметь общую массу менее чем около 1,5 г), а также быть терапевтически эффективными. Чтобы облегчить потребление такой лекарственной формы млекопитающим, лекарственная форма может иметь соответствующую форму, такую как круглая или удлиненная форма.

(8) Иллюстративные составы/препараты (таблицы). Например, как указано в табл. 1, раскрытые фармацевтические композиции могут включать один или большее количество наполнителей, дезинтегрантов, глидантов и/или смазочных агентов в сочетании с активным агентом и антигелеобразующим агентом.

Соединение А, указанное в приведенной ниже табл. 1, представляет собой натриевую соль соединения А, и соответствующий массовый процент приведен в расчете на эту форму соли.

Таблица 1

Ингредиент	Функция	Количество (мг/таблетк а)	% ^а (м/м)	Количество (мг/таблетк а)	% ^а (м/м)
Ядро таблетки					
Внутригранулярные					
Соединение А, натриевая соль	Лекарственное вещество	155,2	33	207,0	33
Маннит, USP	Наполнитель	150,3	32	200,3	32
Прежелатинизированный крахмал, НФ	Наполнитель/Связующее	44,3	9	59,1	9
Повидон К 29/32, USP	Связующее вещество	13,8	3	18,4	3
Моногидрат карбоната натрия, НФ	Антигелеобразующий агент	78,0	17	104,0	17
Стеарат магния, НФ	Смазочный агент	3,9	1	5,2	1
Промежуточная масса внутригранулярных компонентов		445,5		594,0	
Внешнегранулярные					

Стеарат магния, НФ	Любрикант	4,5	1	6,0	1
Масса таблетки без покрытия		450,0		600,0	
Пленочное покрытие					
Порошок для пленочного покрытия (Opradry® II)	Пленочное покрытие	18,0	4	24,0	4
Масса таблетки с покрытием		468,0	100	624,0	100

Процентное содержание дано в зависимости от массы таблетки с покрытием. Общий процент может не быть 100% из-за округления.

Количество (мг) соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, указанное в следующих таблицах, относится к количеству (мг) свободной формы соединения А (то есть в случае фармацевтически приемлемой соли эквивалентная масса свободной формы).

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит следующее.

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	125-175
Маннитол	125-175
Прежелатинизированный крахмал	35-55
Повидон	13-15
Карбонат натрия	66-90
Стеарат магния	7-10
Дополнительное пленочное покрытие	16-20

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит следующее.

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	170-230
Маннитол	170-230
Прежелатинизированный крахмал	47-71
повидон	17-20
Карбонат натрия	88-120
Стеарат магния	9-13
Дополнительное пленочное покрытие	21-27

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит следующее.

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	255-345
Маннитол	255-345
Прежелатинизированный крахмал	70-107
Повидон	25-30
Карбонат натрия	132-180
Стеарат магния	14-20
Дополнительное пленочное покрытие	24-30

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит следующее.

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	150
Маннитол	150
Прежелатинизированный крахмал	44,3
Повидон	13,8
Карбонат натрия	78
Стеарат магния	8,4
Дополнительное пленочное покрытие	18

В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит следующее.

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	200
Маннитол	200
Прежелатинизированный крахмал	59,1

Повидон	18,4
Карбонат натрия	104
Стеарат магния	11,2
Дополнительное пленочное покрытие	24
В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция содержит: Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	300
Маннитол	300
Прежелатинизированный крахмал	88,7
Повидон	27,7
Карбонат натрия	156
Стеарат магния	16,8
Дополнительное пленочное покрытие	27

D. Способы изготовления.

Раскрытые фармацевтические композиции могут быть получены любым подходящим способом. Такие способы, как прямое прессование, грануляция в псевдооживленном слое, роликовое уплотнение или сухое гранулирование и влажное гранулирование, могут быть использованы для смешивания соединения А или его фармацевтически приемлемой соли с антигелеобразующим агентом и любыми другими наполнителями фармацевтической композиции, включая воду растворимый наполнитель или нерастворимый в воде наполнитель и поверхностно-активное вещество.

В определенных вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции получают с использованием процесса влажного гранулирования и прессования конечной смеси в таблетки.

В определенных вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции готовят с использованием процесса уплотнения роликом. Процесс уплотнения роликом может включать любые подходящие этапы. Например, как показано на фиг. 1, уплотнение роликом может включать в себя такие этапы, как смешивание активного агента с одним или несколькими внутригранулярными наполнителями, подобранными для смешивания; подача смеси в роликовый уплотнитель для уплотнения сыпучего порошка в ленты; измельчение полученных лент в гранулы; возможно смешивание гранул с экстрагранулярными наполнителями, такими как смазка; прессование гранул в таблетки; и возможно покрытие таблеток пленочным покрытием.

Каждый описанный в данном документе способ, композиция или применение необязательно включает ограничение "при этом фармацевтическая композиция не является таблеткой немедленного высвобождения, содержащей 155,2 мг натриевой соли соединения А (эквивалентно 150 мг соединения А) в сочетании с маннитом, моногидрат карбоната натрия, прежелатинизированный крахмал, повидон, стеарат магния, поливиниловый спирт, диоксид титана, полиэтиленгликоль, тальк и светлый кармин".

Все и каждый способ, композиция или применение, описанные в данном документе, также необязательно включают ограничение: "фармацевтическая композиция не является таблеткой немедленного высвобождения, содержащей 207,0 мг натриевой соли соединения А (эквивалентно 200 мг соединения А) в комбинации с маннитом, моногидратом карбоната натрия, прежелатинизированным крахмалом, повидоном, стеаратом магния, поливиниловым спиртом, диоксидом титана, полиэтиленгликолем, тальком и красным оксидом железа."

В некоторых вариантах осуществления один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей выбирают из связующих веществ, наполнителей, разбавителей, дезинтегрантов, смачивающих агентов, смазок, глидантов, красителей, ингибиторов миграции красителей, подсластителей и ароматизаторов.

Подходящие связующие или грануляторы включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (например, STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, патока и лактоза; натуральные и синтетические камеди, такие как акация, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, камедь Панвар (Panwar), гаттиевая камедь, слизь из шелухи подорожника, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP - polyvinylpyrrolidone), вигум (Veegum), лиственница

арабогалактан, гуарган и порошкообразный трагакан; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза, кальций, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГТГМЦ); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Маркус Хук, Пенсильвания); и их смеси. Подходящие наполнители включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. Связующее или наполнитель могут присутствовать в количестве от 50 мас.% до 99 мас.% в фармацевтических композициях, представленных в данном документе.

Подходящие разбавители включают, но не ограничиваются ими, дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и сахарную пудру.

Подходящие дезинтегранты включают, но не ограничиваются ими, агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; изделия из дерева; натуральная губка; катионообменные смолы; альгиновая кислота; камеди, такие как гуаровая камедь и Veegum HV; мякоть цитрусовых; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическая целлюлоза, такая как крахмалгликолят натрия; поллакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки и предварительно желатинизированный крахмал; глины; алайнс (aligns); и их смеси. Количество дезинтегранта в фармацевтических композициях, представленных в данном документе, варьируется в зависимости от типа препарата и легко различимо для специалистов в данной области. Фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут содержать от около 0,5 мас.% до около 15 мас.% или от около 1 мас.% до около 5 мас.% дезинтегранта.

Подходящие смазки включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло; глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как бегенат глицерина и полиэтиленгликоль (ПЭГ); стеариновая кислота; лаурилсульфат натрия; тальк; гидрогенизированное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, комовое масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллауреат; агар; крахмал; ликоподий; силикагель или силикагели, такие как AEROSIL®200 (WR Grace Co., Балтимор, Мэриленд) и CAB-0-SIL® (Cabot Co., Бостон, Массачусетс); и их смеси. Фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут содержать от около 0,1 до около 5 мас.% смазки. Подходящие глиданты включают коллоидный диоксид кремния, CAB-0-SIL® (Cabot Co., Бостон, Массачусетс) и тальк, не содержащий асбеста. Красящие агенты включают любой из одобренных, сертифицированных, водорастворимых красителей FD&C и водонерастворимых красителей FD&C, суспендированных в гидрате глинозема, а также цветные лаки и их смеси. Лэйк пигмент (lake color) представляет собой сочетание путем адсорбции водорастворимого красителя в водный оксид тяжелого металла, что приводит к нерастворимой форме красителя. Ароматизаторы включают натуральные ароматизаторы, экстрагируемые из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые вызывают приятные вкусовые ощущения, такие как мята перечная и метилсалицилат. Подсластители включают сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгирующие агенты включают желатин, акацию, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN®20), полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN®80) и триэтаноламин олеат. Суспендирующие и диспергирующие агенты включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, вигум, акацию, карбометилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Консерванты включают глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Смачивающие агенты включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Органические кислоты включают лимонную и винную кислоты. Источники углекислого газа включают бикарбонат натрия и карбонат натрия.

Фармацевтические композиции могут быть получены из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, отдельно или в комбинации с одним или несколькими носителями или наполнителями, описанными в данном документе, включая связующие, дезинтегранты, полимеры с контролируемым высвобождением, смазки, разбавители и/или красители.

Е. Способы применения.

По меньшей мере, в одном аспекте данное изобретение включает способ лечения эндометриоза, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления способ лечения эндометриоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 150 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию

вводят один раз в день ("QD"). В некоторых вариантах осуществления способ лечения эндометриоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят два раза в день ("BID"). В некоторых вариантах осуществления способ лечения эндометриоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 300 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят два раза в день ("BID"). В некоторых вариантах осуществления способ лечения эндометриоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 600 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят один раз в день ("QD").

По меньшей мере, в одном аспекте данное изобретение включает способ лечения миомы матки, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления способ лечения миомы матки включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 150 мг. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят QD. В некоторых вариантах осуществления способ лечения миомы матки включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят BID. В некоторых вариантах осуществления способ лечения миомы матки включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 300 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят BID. В некоторых вариантах осуществления способ лечения миомы матки включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 600 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят QD.

По меньшей мере, в одном аспекте данное изобретение включает способ лечения аденомиоза, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления способ лечения аденомиоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 150 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят один раз в день ("QD"). В некоторых вариантах осуществления способ лечения аденомиоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят два раза в день ("BID"). В некоторых вариантах осуществления способ лечения аденомиоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 300 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят два раза в день ("BID"). В некоторых вариантах осуществления способ лечения аденомиоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 600 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят один раз в день ("QD").

В некоторых вариантах осуществления любой из вышеуказанных способов дополнительно включает введение субъекту гормона для снижения или ослабления потенциальных побочных эффектов соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. Например, способ может включать введение эстрогена, прогестина или их комбинации. Такое лечение обычно называют "терапией прикрытия". Эстроген выбран из группы, состоящей из эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов. Прогестоген выбран из группы, состоящей из прогестерона, норэтиндрон ацетата, норгестимата, дроспиренона и медроксипрогестерона.

В одном варианте осуществления эстроген представляет собой эстрадиол, а прогестоген представляет собой ацетат норэтиндрона.

В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия (add-back therapy) включает прогестоген, такой как прогестин. В некоторых таких вариантах терапия прикрытия включает эстроген. В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия включает прогестин и эстроген.

Эстроген и/или прогестоген можно вводить перорально, трансдермально или интравагинально. Подходящие прогестагены для применения в терапии препаратом прикрытия включают, например, прогестерон, норэтиндрон, ацетат норэтиндрона, норгестимат, дроспиренон и медроксипрогестоген. Подходящие эстрогены для применения в аддитивной терапии включают, например, эстрадиол, этинилэстрадиол и конъюгированные эстрогены. Комбинированные пероральные препараты, содержащие эстроген и прогестоген, известны в данной области и включают, например, Activella®, Angeliq®, FemHRT®, Jenteli™, Mimvey™, Prefest™, Premphase® и Prempro®.

В некоторых вариантах осуществления эстроген представляет собой эстрадиол, этинилэстрадиол или конъюгированный эстроген. В некоторых таких вариантах осуществления эстроген представляет собой эстрадиол. В некоторых таких вариантах осуществления эстрадиол вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза эстрадиола составляет 0,5 мг. В других таких вариантах осу-

шествования доза эстрадиола составляет 1,0 мг. В некоторых таких вариантах осуществления эстроген представляет собой этинилэстрадиол. В некоторых таких вариантах осуществления этинилэстрадиол вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза этинилэстрадиола составляет 2,5 мг. В других таких вариантах осуществления доза этинилэстрадиола составляет 5,0 мг. В некоторых таких вариантах осуществления эстроген представляет собой конъюгированный эстроген. В некоторых таких вариантах осуществления конъюгированный эстроген вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза конъюгированного эстрогена составляет 0,3 мг. В других таких вариантах осуществления доза конъюгированного эстрогена составляет 0,45 мг или 0,625 мг.

В некоторых вариантах осуществления прогестоген представляет собой прогестерон, норэтиндрон, ацетат норэтиндрона, норгестимат, медроксипрогестерон или дроспиренон. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген представляет собой пероральный прогестерон. В некоторых таких вариантах осуществления прогестерон для перорального применения используют циклически (в течение последних 12 дней цикла 28-30 дней). В некоторых таких вариантах осуществления доза прогестерона для перорального применения составляет 100 или 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген представляет собой норэтиндрон или ацетат норэтиндрона. В некоторых таких вариантах осуществления норэтиндрон или ацетат норэтиндрона вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза норэтиндрона или ацетата норэтиндрона составляет 0,1 мг. В некоторых таких вариантах осуществления доза норэтиндрона или ацетата норэтиндрона составляет 0,5 мг. В некоторых таких вариантах осуществления доза норэтиндрона или ацетата норэтиндрона составляет 1,0 мг. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген является норгестиматом. В некоторых таких вариантах осуществления норгестимат вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза норгестимата составляет 0,09 мг. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген представляет собой медроксипрогестерон. В некоторых таких вариантах осуществления медроксипрогестерон вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза медроксипрогестерона составляет 1,5 мг. В некоторых таких вариантах осуществления доза медроксипрогестерона составляет 2,5 мг или 5 мг. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген представляет собой дроспиренон. В некоторых таких вариантах осуществления дроспиренон вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах доза дроспиренона составляет 0,25 мг. В некоторых таких вариантах доза дроспиренона составляет 0,5 мг.

В определенных вариантах осуществления терапия прикрытия включает пролекарство норэтистерона, такое как ацетат норэтиндрона. В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия дополнительно содержит эстрадиол. Таким образом, в некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия включает эстрадиол и норэтиндрон ацетат. В некоторых таких вариантах осуществления эстрадиол и ацетат норэтиндрона вводят перорально один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления эстрадиол вводят в количестве около 0,5 мг, а ацетат норэтиндрона вводят в количестве около 0,1 мг в день. В других таких вариантах осуществления эстрадиол вводят в количестве около 1,0 мг, а ацетат норэтиндрона вводят в количестве около 0,5 мг в день. Альтернативно, в определенных вариантах осуществления эстрадиол вводят непрерывно, а ацетат норэтиндрона вводят один раз в день в течение последних 12-14 дней менструального цикла.

В определенных вариантах осуществления дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день. В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия проводится один раз в день. Введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли может происходить до, непосредственно перед, во время, сразу после или после введения терапии прикрытия.

В некоторых вариантах осуществления дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, 300 мг) вводят утром с помощью терапии прикрытия, такой как комбинация эстрогена и гестагена (например, эстрадиола и ацетата норэтиндрона) и дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, 300 мг) вводят вечером без терапии прикрытия.

В некоторых вариантах осуществления соединение А или его фармацевтически приемлемая соль совместно упакованы с терапией прикрытия. Например, блистерная упаковка может содержать дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и дозу терапии прикрытия.

Фармацевтические композиции, способы и применения, описанные в данном документе, будут лучше поняты со ссылкой на следующие иллюстративные варианты осуществления и примеры, которые включены в качестве иллюстрации, а не ограничения объема данного изобретения.

Ф. Примеры.

Следующие примеры демонстрируют определенные проблемы, с которыми сталкиваются при разработке препаратов, и описывают препараты, которые преодолевают эти проблемы.

Пример 1. Формирование геля моносодиевой солью соединения А.

Для оценки растворимости соединения А в воде различные количества натриевой соли соединения А добавляли к фиксированному объему 1,5 мл и уравнивали при 37°C; растворы анализировали на концентрацию соединения А.

В табл. 2 приведены необработанные данные и наблюдения эксперимента, а на фиг. 2 продемонстрирована концентрация как функция количества добавленного твердого вещества соединения А. Пунк-

тирная линия на фиг. 2 -теоретическая концентрация, основанная на массе добавленных твердых веществ и объеме воды. Как показано на фиг. 2, концентрация соединения А согласуется с простым расчетом вплоть до 100 мг твердого вещества/1,5 мл. Отклонение концентраций от теоретической линии обусловлено расширением объема при растворении большого количества растворенных веществ. Кроме того, концентрации отклоняются от теоретической линии, но раствор все еще остается прозрачным, и видимого гелеобразования не наблюдается. Когда добавляли более 500 мг твердого вещества соединения А, наблюдали видимое гелеобразование, поэтому концентрации не определяли.

Таблица 2

Необработанные данные эксперимента по растворимости соединения А в воде при 37°C

Количество (мг), добавленное к 1,5 мл	Измеренная концентрация (мг/мл)	Наблюдение	Конечный pH
0	0	НО	~ 6
12,2	7,45	Прзрачный раствор	9,66
28,7	17,3	Прзрачный раствор	9,96
49,8	28,0	Прзрачный раствор	10,10
100,4	60,8	Прзрачный раствор	10,16
202,5	111	Прзрачный раствор	10,18
295,6	149	Прзрачный раствор	10,20
503,2	170	Прзрачный раствор	10,17
700,9	НО	Гелеобразование	НО
990,0	НО	Гелеобразование	НО

Дальнейшие эксперименты продемонстрировали, что, если процентное содержание соединения А или его соли в препарате таблетки составляет более 10 процентов (и в отсутствие подходящего антигелеобразующего агента), происходит неполное растворение - соединение А присутствует в виде нерастворимого осадка. Следовательно, состав натриевой соли соединения А оценивали при около 10% загрузке лекарственного средства, при которой наблюдалось минимальное гелеобразование.

Пример 2. Высвобождение *in vitro* в отсутствие антигелеобразующего агента.

Композиция с немедленным высвобождением была приготовлена без гелеобразующего агента. Все компоненты, кроме стеарата магния, смешивали в грануляторе с высоким напряжением сдвига и гранулировали с чистой деионизированной водой. Гранулы высушивали на лотке при 40°C и пропускали через сито № 20 стандарта США и смазывали стеаратом магния. Соединение А, указанное в таблице ниже, представляет собой натриевую соль соединения А.

Композиция препарата без антигелеобразующего агента

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Соединение А, натриевая соль	207,3
Маннитол	304,0
Прежелатинизированный крахмал	59,1
Повидон К 29/32	18,4
Стеарат магния	11,2

Профиль растворения таблеток без покрытия в среде с pH 1,2 продемонстрирован в табл. 3.

Таблица 3

(RC2i; 200 мг; лот № 170123A-01 (GLIMS № 39746))

Время (мин)	Среднее% (стандартное отклонение)
15	15 (0,5)
30	31 (0,5)
45	45 (0,6)
60	57 (0,7)

Пример 3. Препараты с антигелеобразующим агентом.

В табл. 4 представлены дополнительные неограничивающие примеры компонентов раскрытых препаратов и их массового процентного содержания (мас./мас.) в конечной таблетке с покрытием. Соединение А, указанное в приведенной ниже таблице, представляет собой натриевую соль соединения А, и соответствующее количество (мг/таблетка) и весовые проценты приведены в расчете на эту форму соли.

Таблица 4

Композиция иллюстративных препаратов

Ингредиент	Функция	F1 (150 мг)		F2 (50 мг)		F3 (150 мг)	
		Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)
Соединение А, натриевая соль	Лекарственное вещество	155,5	25,2	51,8	33,5	155,5	33,5
Маннит, USP	Наполнитель	271,0	43,9	50,2	32,5	150,5	32,5
Кукурузный крахмал, НФ	Наполнитель	68,2	11,0	16,0	10,4	48,0	10,4
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель/Связующее	--	--	--	--	--	--
Повидон К 29/32, USP	Связующее	21,3	3,4	5,0	3,2	15,0	3,2
Моногидрат карбоната натрия, НФ	Антигелеобразующий агент/рН-модификатор	75,0	12,1	25,0	16,2	75,0	16,2
Диоксид кремния, НФ	Глидант	3,0	0,5	--	--	--	--
Стеарат магния, НФ	Любрикант	6,0	1,0	2,0	1,3	6,0	1,3
Масса таблетки без покрытия		600,0	--	150,0	--	450,0	
Opadry®	Пленочное покрытие	18,0	2,9	4,5	2,9	13,5	2,9
Opadry® II	Пленочное покрытие	--	--	--	--	--	--
Eudragit L 30 D-55+пластификатор+глидант	Кишечнорастворимая оболочка	--	--	--	--	--	--
Масса таблетки с покрытием		618,0	100	154,5	100	463,5	100

Ингредиент	Функция	F4 (100 мг)		F5 (150 мг)					
		Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)				
Соединение А, натриевая соль	Лекарственное вещество	103,7	33,6	155,5	33,5				
Маннит, USP	Наполнитель	100,0	32,4	150,0	32,4				
Кукурузный крахмал, НФ	Наполнитель	--	--	--	--				
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель/Связующее	29,5	9,5	44,3	9,6				
Повидон К 29/32, USP	Связующее вещество	9,2	3,0	13,8	3,0				
Моногидрат карбоната натрия, НФ	Антигелеобразующий агент/рН-модификатор	52,0	+16,8	78,0	+16,8				
Диоксид кремния, НФ	Глидант	--	--	--	--				
Стеарат магния, НФ	Любрикант	5,6	1,8	8,4	1,8				
Масса таблетки без покрытия		300,0	--	450,0	--				
Орадгу®	Пленочное покрытие	9,0	2,9	13,5	2,9				
Орадгу® II	Пленочное покрытие	--	--	--	--				
Eudragit L 30 D-	Кишечнорастворимая	--	--	--	--				
55+пластификатор+глидант	оболочка								
Масса таблетки с покрытием		309,0	100	463,5	100				
Ингредиент	функция	F6 (150 мг)		F7 (200 мг)		F7DR (200 мг)		F8 (300 мг)	
		Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)
Соединение А, натриевая соль	Лекарственное вещество	155,5	33,5	207,4	33,6	207,4	32,0	310,9	33,5
Маннит, USP	Наполнитель	150,0 ^b	32,4	199,9 ^b	32,3	199,9 ^b	30,8	299,9 ^b	32,4
Кукурузный крахмал, НФ	Наполнитель	--	--	--	--	--	--	--	--
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель/Связующее	44,3	9,6	59,1	9,6	59,1	9,1	88,7	9,6
Повидон К 29/32, USP	Связующее вещество	13,8	3,0	18,5	3,0	18,5	2,9	27,7	3,0
Моногидрат карбоната натрия, НФ	Антигелеобразующий агент/рН-модификатор	78,0	16,8	104,0	+16,8	104,0	16,0	156,0	+16,8
Диоксид кремния, НФ	Глидант	--	--	--	--	--	--	--	--
Стеарат магния, НФ	Смазочный	8,4	1,8	11,2	1,8	11,2	1,7	16,8	1,8
Масса таблетки без покрытия		450,0	--	600,1	--	600,1	--	900,0	--
Орадгу®	Пленочное покрытие	--	--	--	--	--	--	--	--
Орадгу® II	Пленочное покрытие	13,5	2,9	18,0	2,9	--	--	27,0	2,9
Eudragit L 30 D-55+пластификатор+глидант	Кишечнорастворимая оболочка	--	--	--	--	48,0	7,4	--	--
Масса таблетки с покрытием		463,5	100	618,1	100	648,1	100	927,0	100

Ингредиент	функция	F9 (150 мг)		F10 (200 мг)		F11 (200 мг)	
		Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)
Соединение А, натриевая соль	Лекарственное вещество	155,2	33,2	207,4	33,2	207,4	50,3
Маннит, USP	Наполнитель	150,3	32,1	200,3	32,1	74,2	18,0
Кукурузный крахмал, НФ	Наполнитель	--	--	--	--	--	--
Прежелатинизированный крахмал	Наполнитель/Связующее	44,3	9,5	59,1	9,5	--	--
Повидон К 29/32, USP	Связующее вещество	13,8	2,9	18,4	2,9	12,0	2,9
Моногидрат карбоната натрия, НФ	Антигелеобразующий агент/рН-модификатор	78,0	16,7	104,0	+16,7	100,0	24,3
Диоксид кремния, НФ	глицерина	--	--	--	--	--	--
Стеарат магния, НФ	смазочный	8,4	1,8	11,2	1,8	6,4	1,6
Масса таблетки без покрытия		450,0	--	600,0	--	400,0	--
Орадгry®	Пленочное покрытие	--	--	--	--	--	--
Орадгry® II	Пленочное покрытие	18,0	3,8	24,0	3,8	12,0	29
Eudragit L 30 D-55+пластификатор+глицерин	Кишечнорастворимая оболочка	--	--	--	--	--	--
Масса таблетки с покрытием		468,0	100	624,0	100	412,0	100

^a Проценты в расчете на массу таблетки с покрытием. Общий процент может не быть 100% из-за округления.

^b Маннит (12,3%) добавлен экстрагранулярно.

3.1. Приготовление.

F1 готовили с использованием двухстадийного процесса грануляции. Схема производственного процесса представлена на фиг. 3. В этом процессе связующее и часть наполнителя были добавлены в чашу с одним процессором. Карбонат натрия, оставшийся наполнитель, соединение А и коллоидный диоксид кремния смешивают в ИВС. На первом этапе гранулирования смесь наполнитель/связующее в чаше SPP гранулировали с водой. На втором этапе грануляции смесь соединения А добавляли в чашку SPP и гранулировали путем перемешивания в течение короткого времени. Затем гранулы сушат в чаше SPP, используя вакуум и режим качания. Высушенную грануляцию измельчали с использованием Comil в другой ИВС. Смазывающий стеарат магния добавляли к гранулам и смешивали. Гранулы прессовали в таблетку по 600 мг для мощности дозы 150 мг.

Препараты F2 и F3 были приготовлены с использованием смешивания, грануляции в псевдооживленном слое, измельчения, таблетирования и покрытия таблеток.

Препараты F4-F11 были приготовлены с использованием смешивания, вальцевания и измельчения, таблетирования и нанесения покрытия на таблетки, как правило, как показано на фиг. 1. Препараты F4 и F5 были разработаны с целевой загрузкой лекарственного средства ~ 35% соединения А для получения масс таблетки без покрытия 300 и 450 мг для дозовых доз 100 и 150 мг соответственно.

Подгруппа таблеток с немедленным высвобождением была покрыта энтросолюбильной оболочкой для обеспечения таблеток с отсроченным высвобождением (F7DR) (DR1). Таблетки были покрыты энтросолюбильной оболочкой, содержащей Eudragit L 30 D-55, Plasacryl T20 и триэтилцитрат. Типичные параметры покрытия были сохранены в течение этого процесса.

3.2. Профиль растворения in vitro для препаратов F1 и F5 в буфере с pH 1,2.

Были изготовлены несколько партий препарата с 25%-ной загрузкой лекарственного средства. Профиль растворения для таблеток F1 в среде с pH 1,2 продемонстрирован в табл. 5.

Таблица 5

Время (мин)	Средний % растворения (СО)	
	Партия 1	Партия 2
15	54 (3,4)	46 (1,7)
30	99 (1,1)	87 (0,3)
45	102 (1)	99 (1,9)
60	104 (0,7)	101 (1,5)

Профиль растворения для таблеток F5 в среде с рН 1,2 продемонстрирован в табл. 6.

Таблица 6

Время (мин)	Средний% растворения
15	20
30	54
45	80
60	95

3.3. Профиль растворения *in vitro* после хранения до 24 месяцев.

Препараты F5, F6 и F10 были испытаны на растворение с использованием аппарата USP II в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. Все составы F5, F6 и F10 демонстрировали сходные профили растворения как при первоначальном испытании, так и при хранении в течение до 24 месяцев. Профили растворения таблеток препарата F5 через 18 и 24 месяца продемонстрированы на фиг. 4. Профиль растворения стабильности таблеток препарата F7 продемонстрирован на фиг. 5. Профиль растворения таблеток препарата F10 без покрытия и с пленочным покрытием продемонстрирован на фиг. 6.

3.4. Фармакокинетический профиль для дозировки 150 мг, 200 мг и 300 мг.

3.4.1. Фармакокинетика F3 и F5 (150 мг).

Было проведено исследование для изучения биодоступности однократных доз 2 НВ таблеток (F3 и F5) в дозе 150 мг в условиях натощак. Фармакокинетические параметры приведены в табл. 7. Данные по фармакокинетическим параметрам представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.

Таблица 7

Фармакокинетические параметры (ед.)		Препараты	
		F3 НВ таблетка 150 мг (N=23)	F5 НВ таблетка на 150 мг (N=23)
C_{\max}	(нг/мл)	523 \pm 247	510 \pm 225
T_{\max}	(ч)	1,07 \pm 0,35	1,12 \pm 0,42
AUC_t	(нг ч/мл)	1263 \pm 560	1273 \pm 520
AUC_{∞}	(нг ч/мл)	1271 \pm 560	1281 \pm 520
$t_{1/2}$	(ч)	2,03 \pm 0,41	2,21 \pm 0,60

3.4.2. Фармакокинетика F4 и F7 (200 мг).

Было проведено исследование для сравнения относительной биодоступности однократных доз одной НВ (немедленное высвобождение) таблетки 200 мг препарата F7 с таковой двух НВ таблеток 100 мг препарата F4 в условиях натощак.

Фармакокинетические оценки продемонстрировали, что состав F7 (НВ таблетка 200 мг) был биоэквивалентен составу F4 (2 \times 100 мг НВ) в отношении максимальной концентрации (C_{\max}) и площади под кривой (AUC), при этом 90%ДИ, которые попадали в пределы от 0,80 до 1,25. Фармакокинетические параметры приведены в табл. 8. Данные по фармакокинетическим параметрам представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.

Таблица 8

		Препараты	
		F4	
Фармакокинетические параметры (ед.)		НВ таблетка 2x100 мг F7	F7
		(N=23)	НВ таблетка 200 мг (N=23)
$C_{\text{макс}}$	(нг/мл)	879 ± 401	845 ± 329
$T_{\text{макс}}$	(ч)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3
AUC_t	(нг ч/мл)	2384 ± 916	2211 ± 853
AUC_{∞}	(нг ч/мл)	2391 ± 917	2217 ± 854
$t_{1/2}$	(ч)	3,86 ± 0,70	3,91 ± 0,48

3.4.3. Фармакокинетика F4 и F10 (200 мг).

Дальнейшее исследование было проведено для изучения биодоступности однократной дозы одной таблетки по 200 мг препарата F10 и дозы двух таблеток по 100 мг препарата F4 в условиях натощак. Фармакокинетические параметры приведены в табл. 9. Данные по фармакокинетическим параметрам представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

Таблица 9

		Препараты	
		F4 НВ таблетка 2x100 мг	F10 НВ таблетка 200 мг
Фармакокинетические параметры (ед.)		(N=54)	(N=54)
		$C_{\text{макс}}$	(нг/мл)
$T_{\text{макс}}$	(ч)	1,0 (0,5-3,0)	1,0 (0,5-3,0)
$t_{1/2}$	(ч)	5,91 ± 2,82	6,20 ± 2,93
AUC_t	(нг ч/мл)	1890 ± 852 (45)	1910 ± 960 (50)
AUC_{∞}	(нг ч/мл)	1900 ± 853 (45)	1920 ± 961 (50)

3.4.4. Фармакокинетика F5 (300 мг).

Было проведено исследование для изучения биодоступности однократной дозы двух F1B таблеток по 150 мг препарата F5 в условиях натощак. Фармакокинетические параметры приведены в табл. 10. Данные по фармакокинетическим параметрам представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

Таблица 10

Фармакокинетические параметры (ед.)		F5 НВ таблетка 2x 150 мг (N=10)
$C_{\text{макс}}$	(нг/мл)	1378 ± 487
$T_{\text{макс}}$	(ч)	1,6 ± 0,6
AUC_t	(нг ч/мл)	3732 ± 1356
AUC_{∞}	(нг ч/мл)	3772 ± 1368

3.4.5. Фармакокинетика F7 и F7DR (200 мг).

Было проведено клиническое исследование для сравнения эффективности F7 и F7DR in vivo. Кроме того, в исследовании оценивались потенциальные эффекты приема пищи с высоким содержанием жиров на фармакокинетику F7DR. Взрослым здоровым женщинам в пременопаузе вводили однократную дозу F7DR в условиях голодания, однократную дозу F7DR через 30 мин после употребления пищи с высоким содержанием жира или однократную дозу F7 в условиях голодания.

Обед с высоким содержанием жиров снижал концентрацию препарата F7DR в таблетках. Задержка абсорбции наблюдалась для композиции таблетки F7DR, независимо от условий приема пищи. Пища снижала $C_{\text{макс}}$ и AUC F7DR. Задержка поглощения была более длительной в условиях питания.

Фармакокинетические параметры приведены в табл. 11. Данные для $C_{\text{макс}}$ и AUC представлены как среднее значение (% CV); данные для $T_{\text{макс}}$ представлены в виде медианы (min - макс); и данные для $t_{1/2}$ представлены в виде среднего гармонического (псевдо CV).

Исследование M14-313			
Схемы			
		F7 - постился	F7DR
		НВ таблетка 200 мг (N=24)	принимал/ла пшцу
Фармакокинетически е параметры (ед.)		Ф7DR - постился оНВ(eIR) таблетка 200 мг (N=11)	оНВ таблетка 200 мг (N=11)
C_{\max}	(нг/мл)	850 (34)	332 (51)
T_{\max}	(ч)	1,0 (0,75-1,5)	7,0 (4,0-12,0)
AUC_t	(нг ч/мл)	2106 (43)	1241 (46)
AUC_{∞}	(нг ч/мл)	2115 (43)	1250 (46)
$t_{1/2}$	(ч)	4,4 (33)	3,01 (26)

Пример 4. Концентрации эстрадиола после обработки F4 или F5.

Дальнейшее исследование было проведено у женщин в пременопаузе с болью, связанной с эндометриозом средней и тяжелой степени. Женщины, включенные в это исследование, представляли общую популяцию женщин с болью, связанной с эндометриозом от умеренной до тяжелой степени. Исходные характеристики, в том числе связанная с эндометриозом боль у пациентов при входе в исследование, были сопоставимы между группами лечения.

Группами лечения были: (а) одна таблетка F5 один раз в день (т.е. 150 мг QD) и (b) две таблетки F4 два раза в день (то есть 200 мг два раза в день). Образцы крови собирались во время ежемесячных посещений клиники для измерения концентрации гормонов. Более 800 женщин из 151 местонахождений в Северной Америке были рандомизированы в исследовании в соотношении 3:2:2 к плацебо, 150 мг QD или 200 мг два раза в день соответственно.

Дозозависимое подавление эстрадиола наблюдалось в группах лечения по сравнению с плацебо в течение периода лечения. Для группы плацебо медианные уровни эстрадиола при их ежемесячных посещениях были между 70,0 и 91,6 пг/мл, у 2-4% женщин концентрация эстрадиола была <20 пг/мл. Для группы QD 150 мг, средние уровни эстрадиола при их ежемесячных посещениях были между 36,8 и 45,7 пг/мл, у 15% до 24% женщин концентрация эстрадиола была <20 пг/мл. Для группы 200 мг два раза в день средние уровни эстрадиола при их ежемесячных посещениях были на пределе количественного определения (12,4 пг/мл), у 71-81% женщин концентрация эстрадиола была <20 пг/мл.

Таблица 12

Концентрации эстрадиола в сыворотке							
Обработка/Параметр	День 1 (До дозы)	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3	Месяц 4	Месяц 5	Месяц 6
Плацебо							
N	366	342	329	310	300	288	223
Медиана	48,6	70,0	83,4	88,6	77,7	82,9	91,6
(Среднее ± CO)	(66,5 ± 56,3)	(91,8 ± 74,8)	(104,4 ± 79,4)	(110,6 ± 89,7)	(107,1 ± 86,8)	(107,3 ± 82,7)	(111,7 ± 79,9)
% субъектов с <20 пг/мл	6,3	3,8	4,0	1,9	2,7	3,8	2,7
% субъектов с 20-50 пг/мл	45,6	33,6	23,4	26,1	25,7	23,6	21,1
% субъектов с >50 пг/мл	48,1	62,6	72,6	71,9	71,7	72,6	76,2
150 мг QD							
N	244	229	217	213	198	195	165
Медиана	45,7	36,8	39,2	41,0	41,2	41,5	45,7
(Среднее ± CO)	(70,9 ± 70,0)	(56,7 ± 58,5)	(60,7 ± 59,0)	(65,8 ± 66,9)	(66,7 ± 82,4)	(70,1 ± 72,5)	(75,4 ± 77,6)
% субъектов с <20 пг/мл	9,4	23,6	19,4	21,1	20,7	15,4	15,2
% субъектов с 20-50 пг/мл	45,5	43,7	44,7	37,1	38,9	41,5	41,2
% субъектов с >50 пг/мл	45,1	32,8	35,9	41,8	40,4	43,1	43,6
200 мг BID							
N	246	222	208	197	188	181	150
Медиана	46,5	12,4	12,4	12,4	12,4	12,4	12,4
(Среднее ± CO)	(77,5 ± 84,9)	(25,0 ± 38,2)	(25,5 ± 44,7)	(27,4 ± 42,9)	(22,8 ± 32,4)	(25,3 ± 35,3)	(31,1 ± 50,8)
% субъектов с <20 пг/мл	8,1	80,6	80,8	76,1	78,2	75,1	70,7
% субъектов с 20-50 пг/мл	45,5	8,6	11,1	13,7	14,4	14,9	15,3
% субъектов с >50 пг/мл	46,3	10,8	8,2	10,2	7,4	9,9	14,0

Пример 5. Концентрации эстрадиола после обработки F4 или F5.

Другое исследование было проведено у женщин в пременопаузе с болью, связанной с эндометриозом, от умеренной до тяжелой. Женщины, включенные в это исследование, представляли общую популяцию женщин с болью, связанной с эндометриозом, от умеренной до тяжелой степени. Исходные характеристики, в том числе связанная с эндометриозом боль у пациентов при входе в исследование, были сопоставимы между группами лечения.

Группами лечения были: (а) одна таблетка F5 один раз в день (т.е. 150 мг QD) и (b) две таблетки F4 два раза в день (то есть 200 мг два раза в день). Образцы крови собирались во время ежемесячных посе-

шений клиники для измерения концентрации гормонов. Более 800 женщин в 187 местонахождениях в Северной Америке, Южной Америке, Европе, Африке и Австралии были рандомизированы в исследовании с соотношением 3:2:2 к плацебо, 150 мг QD или 200 мг два раза в день, соответственно.

Дозозависимое подавление эстрадиола наблюдалось в группах лечения по сравнению с плацебо в течение периода лечения. Для группы плацебо медианные уровни эстрадиола при их ежемесячных посещениях составляли от 70,7 до 105 пг/мл у 4-6% женщин концентрация эстрадиола была <20 пг/мл. Для дозы QD 150 мг, средние уровни эстрадиола при их ежемесячных посещениях были между 37,2 и 55,8 пг/мл, у 14-22% женщин концентрация эстрадиола была <20 пг/мл. Для дозы 200 мг два раза в день средние уровни эстрадиола при их ежемесячных посещениях были между 8,43 и 13,1 пг/мл, у 62-77% женщин концентрация эстрадиола была <20 пг/мл.

Таблица 13

Обработка/Параметр	Концентрации эстрадиола в сыворотке						
	День 1 (До дозы)	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3	Месяц 4	Месяц 5	Месяц 6
Плацебо							
N	324	312	293	272	261	256	232
Медиана	58,1	70,7	85,2	84,9	77,8	80,2	105
(Среднее ± CO)	(91,4 ± 81,5)	(99,6 ± 87,1)	(105 ± 79,1)	(106 ± 80,6)	(100 ± 89,4)	(107 ± 101)	(114 ± 79,6)
% субъектов с <20 пг/мл	5,6	4,8	4,1	3,7	6,1	3,5	4,7
% субъектов с 20-50 пг/мл	37,4	29,2	25,6	26,8	24,9	26,6	19,0
% субъектов с >50 пг/мл	57,1	66,0	70,3	69,5	69,0	69,9	76,3
150 мг QD							
N	205	201	185	190	167	175	158
Медиана	67,0	43,6	37,2	41,7	47,5	46,9	55,8
(Среднее ± CO)	(87,1 ± 69,6)	(74,6 ± 96,5)	(56,6 ± 53,1)	(64,9 ± 63,4)	(69,5 ± 82,6)	(61,1 ± 52,0)	(76,8 ± 64,9)
% субъектов с <20 пг/мл	5,9	18,4	22,2	+20,5	19,2	18,3	+13,9
% субъектов с 20-50 пг/мл	28,3	38,8	41,6	35,3	32,9	36,0	32,9
% субъектов с >50 пг/мл	65,9	42,8	36,2	44,2	47,9	45,7	53,2
200 мг BID							
N	211	192	185	184	180	177	153
Медиана	63,2	8,43	8,95	10,9	10,6	13,0	13,1
(Среднее ± CO)	(83,9 ± 74,5)	(22,4 ± 52,2)	(21,2 ± 32,0)	(28,6 ± 45,6)	(24,3 ± 34,9)	(35,0 ± 62,9)	(31,8 ± 46,6)
% субъектов с <20 пг/мл	5,7	77,1	70,8	67,4	70,0	63,8	62,1
% субъектов с 20-50 пг/мл	35,1	13,5	17,8	16,3	15,0	17,0	18,3
% субъектов с >50 пг/мл	59,2	9,4	11,4	16,3	15,0	19,2	19,6

Пример 6. Воздействие нерастворимого в воде наполнителя и поверхностно-активного вещества.

Был приготовлен состав с немедленным высвобождением, содержащий карбонат натрия. Все компоненты, кроме стеарата магния, смешивали в грануляторе с высоким напряжением сдвига и гранулировали с чистой деионизированной водой. Гранулы высушивали на лотке при 40°C и пропускали через сито № 20 стандарта США и смазывали стеаратом магния. Соединение А, указанное в табл. 14 ниже, представляет собой натриевую соль соединения А.

Таблица 14

Композиция препарата F12

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)	
	F12	F12A
Соединение А, натриевая соль	155,5	153,1
Микрокристаллическая целлюлоза	150,5	148,2
Кукурузный крахмал	48,0	47,3
Повидон К 29/32	15,0	14,8
Карбонат натрия, моногидрат	75,0	73,8
Стеарат магния	6,0	5,9
Додецилсульфат натрия	--	6,8

Композицию F12A готовили путем объединения 6,3 г композиции F12 и 97,3 мг додецилсульфата натрия (1,5% мас./мас.) во флаконе и с раскатыванием флакона вручную для смешивания.

Было проведено исследование растворения *in vitro*. Высвобождение соединения А контролировали с использованием аппарата USP II в 900 мл буфера с pH 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. Результаты растворения представлены в табл. 15.

Таблица 15

Процентное содержание соединения А, высвобождаемого в буфере с рН 6,8

Минуты	Средний %	
	F12	F12A
15	14,3	27,4
30	39,2	62,1
45	59,6	86,4

Пример 7. Влияние карбоната натрия на растворение.

Исследовалось влияние уровня моногидрата карбоната натрия на растворение. Количество моногидрата карбоната натрия варьировали на $\pm 20\%$ от номинального уровня для изучения влияния на растворение. Уровень маннита был скорректирован в рецептуре для поддержания общей массы таблетки. Процесс забивания использовался для изготовления таблеток до целевой твердой фракции с твердостью 0,88, равной 125 Н. Профили растворения для таблеток из партий представлены на фиг. 7. Все результаты прошли предлагаемую спецификацию растворения при $t=30$ мин. Результаты демонстрируют, что изменение уровня моногидрата карбоната натрия на $\pm 20\%$ не влияет на растворение.

Пример 8. Влияние карбоната натрия на продукты разложения, включая соединение В.

Одним из продуктов разложения соединения А является соединение В, которое имеет лактамный фрагмент. Лактамная составляющая может быть определена с использованием многочисленных методов. В одном варианте осуществления лактамный фрагмент определяют с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием при 275 нм. Система ВЭЖХ состоит из колонки С8 со скоростью потока 1,1 мл/мин. Температуру колонки поддерживают на уровне 50°C на протяжении всего анализа. Применяют как подвижную фазу А, так и подвижную фазу В, при этом подвижная фаза А представляет собой буферный раствор триэтиламин/уксусная кислота с соотношением вода:триэтиламин:уксусная кислота 100:0,1:0,06 (об./об.) При рН 5,3, а подвижная фаза В представляет собой ацетонитрил. Разбавитель представляет собой буферный раствор триэтиламин/уксусная кислота и ацетонитрил в соотношении 50:50 (об./об.). Стандарт предела обнаружения готовят в разбавителе с точно известной концентрацией около 0,06 мкг свободной формы элаголикса/мл. Типичное относительное время удерживания (RRT -relative retention time) для лактамного фрагмента составляет около 1,48, а фактор нормализации (НФ - NF - normalization factor) составляет 1,08.

Исследования совместимости наполнителей проводились с использованием смесей наполнителей и соединения А с карбонатом натрия и без него. Результаты продемонстрированы на фиг. 8. Все вспомогательные вещества продемонстрировали намного более высокое образование лактама в отсутствие карбоната натрия. В присутствии карбоната натрия, наполнители продемонстрировали намного более низкое содержание лактама, очень близко к обнаруживаемому пределу около 0,03%.

Готовили препараты, используя 2:1, 3:1 и 4:1 отношение массы соединения А к моногидрату карбоната натрия. Эти составы содержали ~ 35% соединения А, моногидрат карбоната натрия, маннит, прежелатинизированный крахмал, повидон и стеарат магния. Таблетки были покрыты пленочной оболочкой и испытаны в условиях ускоренного протокола на стабильность: 50°C/75% ОВ, 60°C/5% ОВ, 60°C/40% ОВ, 70°C/5% ОВ, 70°C/75% ОВ, 80°C/40% ОВ в течение периода от 2 до 25 дней. Результаты продемонстрированы на фиг. 9. Препараты, приготовленные с массовым соотношением 3:1 и 4:1 соединения А к карбонату натрия, продемонстрировали более высокое присутствие разлагающего лактама, тогда как составы с массовым соотношением 2:1 продемонстрировали относительно меньшее образование разлагающего лактама.

Дополнительные испытания стабильности были выполнены на препаратах F5 и F7. Таблетки готовили, помещали в прозрачную блистерную упаковку с алюминиевой фольгой и хранили в следующих условиях: 25°C/60% ОВ или 40°C/75% ОВ. Таблетки оценивали на наличие продуктов разложения, включая соединение В, через 0 (начальный), 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца для условий 25°C/60% ОВ и при 0 (начальный), 1, 3 и 6 месяцев для 40°C/75% ОВ. Результаты представлены в табл. 16.

Стабильность F5 и F7 до 24 месяцев

Условия хранения	Препарат	Продукт разложения [%]	Месяцы							
			0	1	3	6	9	12	18	24
25°C 60% ОВ	F5	Соединение В	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО
		Общее количество	0	0	0,10	0,10	0	0,11	0,10	0,11
	F7	Соединение В	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО
		Общее количество	0	0	0	0	0	0	0,11	0,22
40°C 75% ОВ	F5	Соединение В	НО	НО	<0,10	<0,10	НТ	НТ	НТ	НТ
		Общее количество	0	0	0,23	0,35	НТ	НТ	НТ	НТ
	F7	Соединение В	НО	НО	<0,10	<0,10	НТ	НТ	НТ	НТ
		Общее количество	0	0	0,10	0,33	НТ	НТ	НТ	НТ

НО=Не обнаружено;

НТ=не тестировалось.

Пример 9. Приготовление таблеток элаголикса натрия 200 мг, содержащих различные рН-модифицирующие агенты, для испытания на стабильность и растворение.

Приготовление.

Готовили рецептурную таблетку элаголикса натрия 200 мг, содержащую различные типы и количества модифицирующего рН агента, такого как буферный агент. Модификатор рН, использованный в исследовании, представлен в табл. С1. Препараты композиций представлены в табл. С2.

Таблица С1

Список модификаторов рН

Модификатор рН	Поставщик
Карбонат натрия	Jost Chemical
N-метил-D-глюкамин	Sigma
Гидроксид кальция	Sigma-Aldrich
Тринатрийфосфат безводный	Combi-Blocks
L-аргинин	Sigma-Aldrich
Eudragit EPO	EVONIK
Пиперазин	Combi-Block

Таблица С2

Композиции препарата

ID препарата	1	2	3	4	5
Отношение по массе агента, модифицирующего рН, к элаголиксу натрия (агент, модифицирующий рН:элаголикс натрия)	0:1	1:4	1:6	1:10	1:20
Элаголикс натрия (мас.%)	41,67	37,74	38,96	40,00	40,82
Маннит (мас.%)	40,34	36,53	37,72	38,72	39,51
Крахмал 1500 (мас.%)	11,96	10,83	11,18	11,48	11,71
Повидон К28/30 (мас.%)	3,74	3,39	3,50	3,59	3,67
Стеарат магния (мас.%)	2,29	2,08	2,15	2,20	2,25
рН модификатор	0,00	9,43	6,49	4,00	2,04
Итого (мас.%)	100,0	100,0	100,0	100,00	100,0
Название модифицирующего рН агента	Нет	Карбонат натрия	Карбонат натрия	Карбонат натрия	Карбонат натрия

ID препарата	6	7	8	9	10	11
Отношение по массе агента, модифицирующего рН, к элаголиксу натрия (агент, модифицирующий рН:элаголикс натрия)	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2
Элаголикс натрия (мас.%)	34,50	34,50	34,50	34,50	34,50	34,50
Маннит (мас.%)	33,38	33,38	33,38	33,38	33,38	33,38
Крахмал 1500 (мас.%)	9,85	9,85	9,85	9,85	9,85	9,85
Повидон К28/30 (мас.%)	3,07	3,07	3,07	3,07	3,07	3,07
Стеарат магния (мас.%)	1,87	1,87	1,87	1,87	1,87	1,87
рН модификатор	17,33	17,33	17,33	17,33	17,33	17,33
Итого (мас.%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Название модифицирующего рН агента	N-метил-D-глюкамин	Гидроксид кальция	L-Аргинин	Тринатрийфосфат безводный	Eudragit EPO	Пиперазин

Приготовление таблеток для исследования стабильности.

Круглые таблетки по 200 мг для исследования стабильности были приготовлены с использованием процесса прямого смешивания и прессования с целевой массой таблетки, продемонстрированной в табл. С3. Твердая фракция целевой таблетки является одинаковой для всех препаратов.

Приготовление таблеток для исследования растворимости.

Овальные таблетки по 200 мг для исследования растворимости готовили с использованием процесса смешивания → забивание → измельчение → прессование. Смеси с препаратами измельчали и затем размалывали через сито 1,0 мм. Твердая фракция целевой таблетки является одинаковой для всех препаратов.

Таблица С3

Целевая масса таблетки

ID препарата	Целевая масса таблетки (мг)
1	496,8
2	548,6
3	531,3
4	517,5
5	507,2
6	600,0
7	600,0
8	600,0
9	600,0
10	600,0
11	600,0

Таблица С4

Лактамный фрагмент (соединение В) в ускоренном исследовании стабильности

Препарат №	% лактамного фрагмента (мас./мас.) при 60°C/40% ОВ в течение 13 дней
1	0,77
2	0,23
3	0,32
4	0,32
5	0,35
6	0,10
7	0,10
8	0,09
9	0,09
10	0,27
11	0,16

Таблица С5

% высвобождения элаголикса натрия в отобранных препаратах при pH 1,2

Препарат №	Средний % высвобождения (СО) (N=6)	
	30 мин.	45 мин
1	43 (1,7)	61 (2,1)
2	65 (1,7)	91 (1,3)
8	67 (5,1)	86 (3,2)
10	46 (0,8)	65 (0,4)
11	77 (6,7)	95 (5,4)

На фиг. 10 представлены профили растворения препаратов элаголикса натрия 1, 2, 8, 10, 11 при pH 1,2 (аппарат USP I при 100 об/мин и 37°C).

Пример А-1. Эффективность и безопасность элаголикса в подгруппе женщин с миомой матки и недоминантным аденомиозом.

Аденомиоз - это эстрогензависимое заболевание доброкачественного роста эндометриальной ткани в мышечной ткани матки, связанное с сильным менструальным кровотечением (СМК) и дисменореей. Аденомиоз возникает, когда ткань эндометрия, которая обычно выстилает матку, существует внутри и врастает в мышечную стенку матки. Смещенная ткань эндометрия продолжает действовать как обычно - утолщение, разрушение и кровотечение - во время каждого менструального цикла. Что результирует в

увеличенной матке и болезненных, тяжелых месячных. Симптомы чаще всего начинаются в конце детородного возраста после рождения детей. Причина аденомиоза остается неизвестной, но болезнь обычно исчезает после менопаузы. Для женщин, которые испытывают сильный дискомфорт от аденомиоза, могут помочь определенные способы лечения, но гистерэктомия является единственным лекарством. Иногда аденомиоз не проявляется - не вызывает никаких признаков или симптомов - или вызывает только незначительное беспокойство. В других случаях аденомиоз может вызвать: Сильное или длительное менструальное кровотечение, сильные спазмы или острые, ножеподобные боли в области таза во время менструации (дисменорея), менструальные судороги, которые длятся в течение всех месячных и ухудшаются с возрастом, боль во время полового акта и тромбы, которые проходят в течение месячных.

Был проведен анализ эффективности и безопасности элаголикса в подгруппе женщин с ММ (миоидной матки) и аденомиозом.

Пациенты и способы: 6-месячное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, 2-когортное клиническое исследование фазы 2b, оценивающее безопасность и эффективность элаголикса (когорты 1, 300 мг два раза в день [BID] и когорты 2, 600 мг один раз в день [QD]), элаголикс с 0,5 мг эстрадиола (E2)/0,1 мг норэтиндрона ацетата (NETA - norethindrone acetate) и элаголикс с 1,0 мг E2/0,5 мг NETA у женщин в пременопаузе с СМК (≥ 80 мл/месяц) и ММ. Элаголикс, изученный в этом клиническом испытании, содержал натриевую соль соединения А.

Все субъекты были оценены с помощью ультразвука, а часть добровольцев также была оценена с помощью МРТ. Женщины были исключены из исследования, если у них были признаки диффузного или сегментарного аденомиоза как доминирующего состояния ($> 50\%$ миометрия по ультразвуку/МРТ). Эффективность и безопасность оценивали после операции в подгруппе женщин, у которых был подтвержден недоминантный аденомиоз (ультразвук/МРТ) в начале исследования. Менструальная кровопотеря (МКП) была определена количественно из гигиенических продуктов (щелочной гематин). Составным первичным существенным параметром была доля женщин, у которых было снижение на $\geq 50\%$ от начального уровня в СМК и < 80 мл МКП за последние 28 дней лечения. Неблагоприятные явления (НЯ) были зарегистрированы.

Результаты: из 567 женщин, которых лечили в исследовании, у 86 женщин (15%; когорты 1, n=32; когорты 2, n=54) был подтвержден аденомиоз (ультразвук и/или МРТ). Большинство (72%) женщин с подтвержденным аденомиозом были африканского происхождения, а 87% имели ИМТ (ВМИ) ≥ 25 в начале исследования. Доля женщин в когорте 1, у которых снижение $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем в СМК и < 80 мл менструальной кровопотери (МКП) в последние 28 дней лечения составляло 40% для плацебо (n=10), 80% для 300 мг элаголикса BID (n=5), 83% для 300 мг элаголикса BID с 0,5 мг E2/0,1 мг NETA (n=12) и 100% для 300 мг элаголикса BID с 1,0 мг E2/0,5 мг NETA (n=5); и в когорте 2, 13% для плацебо (n=16), 92% для элаголикса 600 мг QD (n=13), 93% для элаголикса 600 мг QD с 0,5 мг E2/0,1 мг NETA (n=14) и 89% для элаголикса 600 мг QD с 1,0 мг E2/0,5 мг NETA (n=9). По крайней мере, 1 НЯ, связанное или не связанное с исследуемым препаратом, регистрировалось в 90% группы плацебо (n=10) и 77% групп, получавших элаголикс (n=22) в когорте 1 и 88% группы плацебо (n=16) и 67% групп, обработанных элаголиксом (n=38) в когорте 2.

Пример А-2. Безопасность и эффективность элаголикса у женщин с симптоматическим аденомиозом.

Безопасность, эффективность и переносимость 300 мг элаголикса два раза в день в сочетании с E2/NETA (эстрадиол 1 мг/норэтиндрон ацетат 0,5 мг QD), в сравнении с плацебо у женщин в пременопаузе 18-51 года с симптоматическим аденомиозом будет оцениваться в клиническом испытании.

Ожидается, что 300 мг элаголикса два раза в день в сочетании с терапией прикрытия уменьшит сильное менструальное кровотечение (СМК) и боль в области таза у женщин с симптоматическим аденомиозом. Другие дозы терапии прикрытия и элаголикса, как описано ранее, также могут быть использованы для лечения симптоматического аденомиоза.

Различные аспекты оценки, в которых элаголикс может оказаться эффективным и безопасным, могут включать следующее:

- снижение сильных менструальных кровотечений до < 80 мл/мес со снижением $> 50\%$ от начального уровня менструальной кровопотери (МКП) на 6-й месяц;

- клинически значимое уменьшение (определяемое как $> 30\%$ снижение от начального уровня) боли в области таза на 3-й месяц. Данная оценка будет принимать во внимание другие сопутствующие препараты, такие как анальгетик;

- снижение сильных менструальных кровотечений до < 80 мл/мес со снижением $> 50\%$ от начального уровня МКП на 3-й месяц;

- снижение сильных менструальных кровотечений до < 80 мл/мес со снижением $> 50\%$ от начального уровня МКП на 12-й месяц;

- клинически значимое снижение (определяемое как $> 30\%$ снижение) от начального уровня боли в области таза на 6 месяцев. Данная оценка будет принимать во внимание другие сопутствующие препараты, такие как анальгетик;

изменение среднего объема МКП по сравнению с исходным уровнем по сравнению с плацебо;
подавление кровотечения как определено аменореей +/- определение;
подавление менструальных спазмов, которые продолжаются в течение всего менструального периода;

уменьшение боли во время полового акта или

уменьшение сгустков крови, которые проходят во время менструации.

Оценки безопасности могут включать физическое обследование, показатели жизненно важных функций, оценки эндометрия (толщина эндометрия и биопсия), УЗИ органов малого таза [TAU (Трансабдоминальное УЗИ)/TVU (Трансвагинальное УЗИ)], клинические лабораторные тесты и мониторинг побочных эффектов.

Пример А-3. Безопасность и эффективность элаголикса в условиях, связанных с эндометриозом.

(I) Элаголикс представляет собой перорально вводимый селективный непептидный антагонист рецептора GnRH короткого действия, который блокирует эндогенную передачу сигналов GnRH путем конкурентного связывания с рецепторами GnRH в гипофизе. Введение элаголикса приводит к дозозависимому подавлению уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что приводит к снижению уровня половых гормонов яичника, эстрадиола и прогестерона в крови. Подавление ЛГ и ФСГ начинается в течение нескольких часов после введения и быстро исчезает после прекращения приема элаголикса.

(a) Фармакодинамика: влияние на овуляцию и эстрадиол.

В ходе исследования с 3 менструальными циклами у здоровых женщин 150 мг элаголикса в сутки и 200 мг два раза в день приводили к частоте овуляции около 50% и 32% соответственно. В фазе 3 исследований у женщин с эндометриозом частичное подавление эстрадиола до около 50 пг/мл наблюдалось для 150 мг элаголикса QD, тогда как почти полное подавление эстрадиола до около 12 пг/мл наблюдалось после лечения 200 мг элаголикса два раза в день.

(b) Влияние элаголикса на интервал QT.

Элаголикс не продлевает интервал QTc. Влияние элаголикса (до 1200 мг) на интервал QTc оценивали в тщательно контролируемом исследовании QT с активным контролем (моксифлоксацин 400 мг). В 17-23-кратном превышении (относительно 200 мг два раза в день и 150 мг режиме QD, соответственно) терапевтических концентраций элаголикса он не продлевал интервал QTc.

(II) фармакокинетические свойства элаголикса у здоровых субъектов представлены в табл. А-1. Фармакокинетические параметры устойчивого состояния представлены в табл. А-2.

Таблица А-1

Фармакокинетические свойства элаголикса у здоровых людей

Абсорбция	
Т _{макс} (ч)	1,0
Эффект жирной пищи (по отношению к посту)	↓ 24%
Распределение	
%, Связанный с белками плазмы человека	80
Соотношение кровь/плазма	0,6
Метаболизм	
Метаболизм	СYP3A (основной) Второстепенные пути включают в себя: СYP2D6, СYP2C8 и уридин глюкуронозилтрансферазы (UGT)
Выведение	
Основной маршрут выведения	Печеночный метаболизм
Период полураспада терминальной фазы выведения (t _{1/2}) (ч)	4-6
% дозы из организма в моче	<3
% дозы из организма в кале	90

Таблица А-2

Средние (% КВ) фармакокинетические параметры элаголика в стабильном состоянии

Фармакокинетический параметр (Единицы измерения)	150 мг QD	200 мг BID
C_{\max} (нг/мл)	574 (29)	774 (68)
AUC_t (нг ч/мл)	1292 (31)	1725 (57)
КВ: Коэффициент вариации C_{\max} : пиковая концентрация AUC_t : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение интервала дозирования (t), т.е. 12 часов для BID, 24 часа для QD.		

(III) Фармакокинетика в конкретных популяциях.

(a) Почечная недостаточность.

Воздействие элаголика (C_{\max} и AUC) не изменяется при почечной недостаточности. Средние значения воздействия одинаковы для женщин с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой или конечной стадии (включая женщин на диализе) по сравнению с женщинами с нормальной функцией почек.

(b) Печеночная недостаточность.

Воздействие элаголика (C_{\max} и AUC) схожи между женщинами с нормальной функцией печени и женщинами с легкой печеночной недостаточностью. Воздействие элаголика у женщин с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью составляет в около 3 и 7 раз больше, соответственно, по сравнению с воздействием у женщин с нормальной функцией печени.

(IV) Исследования взаимодействия лекарственных средств.

Исследования лекарственных средств проводились с элаголиком и другими лекарственными средствами, которые могут вводиться совместно, и с лекарственными средствами, обычно используемыми в качестве зондов для фармакокинетических взаимодействий. Табл. А-3 и А-4 суммируют фармакокинетические эффекты, когда элаголик вводили совместно с другими лекарственными средствами, которые продемонстрировали потенциально клинически значимые изменения.

Таблица А-3

Взаимодействия лекарственных средств: изменение фармакокинетических параметров элаголика в присутствии совместно вводимых лекарственных средств

Совместно введенное лекарственное средство	Режим введения совместно введенного лекарственного средства	Режим введения элаголика	N	Отношение (90% ДИ)*	
				C_{\max}	AUC
Кетоконазол	400 мг один раз в день	150 мг единичная доза	11	1.77 (1.48 – 2.12)	2.20 (1.98 – 2.44)
				4.37 (3.62 – 5.28)	5.58 (4.88 – 6.37)
Рифампин	600 мг единичная доза	150 мг единичная доза	12	2.00 (1.66 – 2.41)	1.65 (1.45 – 1.89)
	600 мг один раз в день				

ДИ: доверительный интервал
* отношения для C_{\max} и AUC сравнивают совместное введение лекарственного средства с элаголиком с введением элаголика в монотерапии

Таблица А-4

Взаимодействия лекарственных средств: изменение фармакокинетических параметров лекарственного средства, вводимого совместно, в присутствии элаголикса

Совместно введенное лекарственное средство	Режим введения совместно введенного лекарственного средства	Режим введения элаголикса	N	Отношение (90% ДИ)*	
				C _{макс}	AUC
Дигоксин	0,5 мг единичная доза	200 мг два раза в день – 10 дней	11	1.71 (1.53 - 1.91)	1.26 (1.17 - 1.35)
Росувастин	20 мг один раз в день	300 мг два раза в день – 7 дней	10	0.99 (0.73 – 1.35)	0.60 (0.50 - 0.71)
Мидазолам	2 мг единичная доза	300 мг два раза в день – 11 дней	20	0.56 (0.51 - 0.62)	0.46 (0.41 - 0.50)
		150 мг один раз в день – 13 дней	11	0.81 (0.74 – 0.89)	0.65 (0.58 - 0.72)
Норетиндрон	0,35 мг один раз в день – 112 дней	150 мг один раз в день – 13 дней	32	0.95 (0.86 – 1.05)	0.88 (0.79 – 0.99)
Этинил Эстрадиол	Этинил эстрадиол 35мг и тифазный	150 мг один раз	21	1.15 (1.07 – 1.25)	1.30 (1.19 - 1.42)
Норелгестрамин ^а	Норгестимат 0,18/0,215/0,25 мг			0.87 (0.78 – 0.97)	0.85 (0.78 – 0.92)
Норгестрел ^а	Один раз в день			0.89 (0.78 – 1.00)	0.92 (0.84 – 1.01)

ДИ: доверительный интервал
*отношения для C_{макс} и AUC сравнивают совместное введение лекарственного средства с элаголиксом с введением лекарственного средства в монотерапии
^а метаболит норгестимата

(V) Взаимодействия лекарственных средств.

(a) Потенциал элаголикса по влиянию на другие лекарственные средства.

Элаголикс является слабым или умеренным индуктором фермента цитохрома P450 (CYP) 3A. Совместное введение с элаголиксом может уменьшить концентрацию лекарств, которые являются субстратами CYP3 A, в плазме.

Элаголикс является ингибитором эффлюкс-переносчика P-гликопротеина (P-gp - P-glycoprotein) при 200 мг в день или выше, например, 300 мг в день или 400 мг в день или 600 мг в день. Совместное введение с элаголикс 200 мг BID может увеличить концентрацию в плазме лекарств, которые являются субстратами P-gp.

(b) Потенциал других лекарственных средств по влиянию на элаголикс.

Элаголикс является субстратом CYP3A, P-gp и полипептида, транспортирующего органический анион (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1. Клинически значимых взаимодействий не ожидается, когда элаголикс вводится совместно с лекарственными средствами, которые ингибируют CYP3A или P-gp.

Совместное введение элаголикс с лекарствами, которые индуцируют CYP3A, может снизить концентрации элаголикс в плазме.

Совместное введение элаголикс с лекарствами, которые ингибируют OATP1B1, может увеличить концентрации элаголикс в плазме. Использование мощных ингибиторов OATP1B1 не рекомендуется с режимом приема внутрь 200 мг элаголикса BID.

(c) Установленные и другие потенциальные взаимодействия лекарственных средств.

В табл. А-5 показано влияние одновременного введения элаголикса на концентрации сопутствующих лекарств и влияние сопутствующих лекарств на элаголикс.

Установленные взаимодействия лекарственных средств на основе испытаний взаимодействия лекарственных средств

Антиаритмическое средство Дигоксин	↑ дигоксин	Клинический мониторинг рекомендуется для дигоксина при совместном введении с ORILISSA.
Антимикобактериальное средство Рифампин	↑ элаголикс	Одновременное использование 200 мг ORILISSA два раза в день и рифампина не рекомендуется. Ограничьте одновременное использование 150 мг ORILISSA один раз в день и рифампина 6-ю месяцами.
Бензодиазепины Пероральный мидазолам	↓ мидазолам	Рассмотрите увеличение дозы мидазолама и индивидуализируйте терапию в зависимости от ответа пациента.
Статины росувастатин	↓ росувастатин	Рассмотрите увеличение дозы росувастатина.

См. Clinical Pharmacology, табл. А-3 и А-4.

Направление стрелки указывает направление изменения AUC (↑ = увеличение, ↓ = уменьшение).

(d) Лекарственные средства без клинически значимых взаимодействий с элаголиксом.

Коррекция дозы не требуется, когда элаголикс вводится совместно со следующими препаратами: кетоконазол, флуконазол, сертралин и норэтиндрон или другие только прогестинные контрацептивы.

(VI) Неклиническая токсикология.

(a) Канцерогенез.

Двухлетние исследования канцерогенности (проведенные на мышах и крысах) не выявили увеличения опухолей у мышей при любой дозе, но увеличение опухолей щитовидной железы (у самцов и самок) и печени (только у самцов) наблюдалось у крыс при высокой дозе (при 13-кратном превышении уровня безопасности в отношении 200 мг ВІD у женщин). Опухоли крыс были идентифицированы как видоспецифичные и незначительно относящиеся к людям. Этот вывод основан на последующем исследовании, связанном с воздействием на щитовидную железу и печень, которое выполнено для документирования возможности того, что опухоли щитовидной железы и печени могут быть специфичными для крыс, и происходило путем индукции ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты в печени, в высокой дозе.

(b) Мутагенез.

Исследования мутагенности проводились с использованием элаголикс с использованием тест-систем *in vitro* и *in vivo*. Эти исследования не предоставили доказательств мутагенного или кластогенного потенциала.

(c) Ухудшение фертильности.

Влияние на фертильность и репродуктивные органы оценивали в исследованиях на крысах и обезьянах, в которых концентрация в плазме была ниже, чем AUC при MRHD (maximum recommended human dose) для крыс и около в 0,28-9,9 раза у обезьян, с поправкой на видовую разницу в средстве связывания с рецептором GnRH. У крыс не было никакого эффекта в исследовании фертильности (дозы 50, 150, 300 мг/кг/день), но в исследовании с повторной дозой наблюдали инволюцию и уменьшение количества желтого тела в яичниках (дозы 600, 800 мг/кг/день). В исследовании с повторными дозами на обезьянах (75, 150, 300 и 600 мг/кг/сутки) обратимая атрофия репродуктивных органов (шейки матки, матки и влагалища) наблюдалась при всех дозах. На основании фармакологического действия элаголикса на человека можно ожидать обратимого влияния на фертильность у женщин.

(VII) Клинические исследования.

Эффективность 150 мг элаголикса QD и 200 мг ВІD в лечении эндометриоза с ассоциированной болью была продемонстрирована в двух международных двойных нераскрытых, плацебо-контролируемых исследованиях у 1686 женщин в менопаузе (исследование EM-I и EM-II) и в двух неконтролируемых нераскрытых продленных исследованиях (исследование EM-III и EM-IV). В каждом плацебо-контролируемом исследовании оценивали уменьшение боли, связанной с эндометриозом, в течение 6 месяцев лечения. Более 75 процентов женщин, прошедших исследование EM-I и EM-II, зарегистрировались в дополнительных исследованиях на дополнительный 6-месячный период лечения. Субъекты наблюдались в течение 12 месяцев после лечения; см. фиг. 11-14.

(a) Уменьшение боли.

Дополнительными к первичным существенным параметрам эффективности были доли респондеров по дисменорее и тазовой боли, не связанной с менструациями (также известной как немменструальная тазовая боль [NMPP - non-menstrual pelvic pain]) на 3-й месяц по сравнению с плацебо. Первичный анализ

независимо оценивал эти конечные точки, используя ежедневный дневник, в котором пациентам предлагалось оценить свою боль и ее влияние на повседневную деятельность в течение предыдущих 24 ч. Шкала суточного болевого воздействия на эндометриоз, состояла из сообщенных пациентом уровней боли "Нет", "Слабая", "Умеренная" или "Сильная" (коррелирующих с оценкой от 0 до 3 соответственно) и включала функциональный компонент для каждой оценки.

Женщины были определены как респондеры, если они испытывали клинически значимое снижение дисменореи и/или NMPP без увеличения применения анальгетиков для боли, связанной с эндометриозом.

Более высокая доля женщин, получавших 150 мг элаголикса QD или 200 мг BID, отвечала на дисменорею и NMPP по сравнению с плацебо в зависимости от дозы в 3-й месяц. Постоянство эффективности наблюдалось до 6 месяца [см. табл. А-6].

Диспареуния оценивалась как вторичный существенный параметр с использованием шкалы ежедневного болевого воздействия на эндометриоз.

Более высокая доля женщин, получавших 200 мг элаголикса BID, сообщила о клинически значимом снижении диспареунии по сравнению с плацебо в период с 3 по 6 месяц.

Таблица А-6

Доля и количество респондеров † для дисменореи, менеструальной тазовой боли и диспареунии на 3-й и 6-й месяц в исследованиях EM-I и EM-II с использованием шкалы суточного болевого воздействия от эндометриоза

	Исследование EM-I			Исследование EM-II		
	Элаголикс		Плацебо	Элаголикс		Плацебо
	150 мг QD %/(n/N)	200 мг BID %/(n/N)	%/(n/N)	150 мг QD %/(n/N)	200 мг BID %/(n/N)	% (n/N)
Дисменорея (3-й месяц)	46,4 *** (115/248)	75,8 *** (185/244)	19,6 (73/373)	43,4% *** (96/221)	72,4 *** (163/225)	22,7 (80/353)
Дисменорея (6-й месяц) α	42,1 *** (104/247)	75,3 *** (183/243)	23,1 (86/372)	46,2% *** (102/221)	76,9 *** (173/225)	+25,4 (90/355)
Неменструальная тазовая боль (3-й месяц)	50,4 *** (125/248)	54,5 *** (133/244)	36,5 (136/373)	49,8 ** (110/221)	57,8 *** (130/225)	36,5 (129/353)
Неменструальная тазовая боль (6-й месяц) α	45,7 ** (113/247)	62,1 *** (151/243)	34,9 (130/372)	51,6% ** (114/221)	62,2 *** (140/225)	40,6 (144/355)
Диспареуния (3-й месяц)	39,6 (74/187)	47,1 *** (81/172)	31,9 (90/282)	44,0 (70/159)	53,7 ** (87/162)	39,5 (101/256)
Диспареуния (6-й месяц)	39,6 (74/187)	50,3 *** (81/161)	33,3 (90/270)	39,9 (65/163)	55,8 *** (92/165)	39,4 (100/254)
† У респондера наблюдалось уменьшение боли от начального уровня до месяца анализа, превышающее или равное рассчитанному клинически значимому порогу улучшения, а также было стабильное или уменьшенное использование вспомогательного анальгетика.						
α Вторичный существенный параметр ***, **, * P ≤ 0,001, 0,01 и 0,05 соответственно для теста на отличие от плацебо						

Обе группы лечения элаголиксом продемонстрировали среднее снижение по сравнению с базовым уровнем показателей дисменореи, которые были статистически значимо выше, чем плацебо, начиная с 1-го месяца и сохранялись до 6-го месяца.

Женщины в этих исследованиях также проводили ежедневную самооценку боли при эндометриозе с использованием числовой рейтинговой шкалы (NRS - Numeric Rating Scale) по шкале от 0 (без боли) до

10 (самая сильная боль за все время). Женщины, принимающие 150 мг элаголикса QD и 200 мг BID, сообщили о статистически значимом ($p < 0,001$) значительном снижении показателей NRS по сравнению с плацебо в 3-й и 6-й месяцы.

В двух нераскрытых продленных исследованиях EM-III и EM-IV, в которых пациентам, которые первоначально находились на элаголиксе в контролируемых исследованиях EM-I и EM-II, поддерживалась их доза, долговечность облегчения дисменореи, NMPP и диспареунии была продемонстрирована в общей сложности на протяжении 12 месяцев, см. фиг. 11. В исследовании EM-IV эффективность поддерживалась при приеме элаголикса с пищей и без нее.

Результаты по существенным параметрам эффективности в исследовании EM-II соответствовали тем, которые наблюдались в исследовании EM-I.

(b) Сокращение применения обезболивающих.

В этих исследованиях женщины, принимающие элаголикс 200 мг BID, снизили количество опиоидов (гидрокодон с ацетаминофеном) или спароксена напроксена, используемых для лечения боли, связанной с эндометриозом, по сравнению с количеством, необходимым на исходном уровне. Кроме того, наблюдалось значительное снижение доли дней в месяц, используемых опиоидами или напроксенами, для вспомогательных препаратов у женщин, принимающих 200 мг элаголикса BID, по сравнению с женщинами, принимающими плацебо. Эти эффекты наблюдались менее последовательно у женщин, принимающих 150 мг элаголикса QD; см. фиг. 15. По сравнению с плацебо в группе, получавшей элаголикс в дозе 200 мг BID, отмечалось значительное снижение процентного изменения усредненных дневных таблеток опиоидов на 3-6-й месяц. Уменьшение боли может отражаться в уменьшении болеутоляющих лекарств, таких как опиоиды, отпускаемые по рецепту, или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые можно назначать или находить без рецепта, например, напроксен или ацетаминофен. Ожидается также, что прием 150 мг один раз в день или два раза в день снижает потребление обезболивающих и уменьшает боль, аналогично прием доз 300 мг, принимаемых один раз в день или два раза в день, также снижает прием обезболивающих препаратов и демонстрирует снижение боли. В этом объединенном анализе применения вспомогательного анальгетика в двух исследованиях фазы 3 по сравнению с плацебо: (1) обе дозы элаголикса 150 QD и 200 BID продемонстрировали значительное снижение процента дней, в которые принимались вспомогательные опиоидные препараты; (2) доза 200 мг BID элаголикса продемонстрировала значительное снижение среднего процента ежедневного количества таблеток; (3) меньше женщин в каждой группе элаголикса имели увеличение дозы опиоидов, и больше женщин имели уменьшенную или стабильную дозу опиоидов.

В EM-1 и EM-2 59% и 60% пациентов использовали опиоидный вспомогательный анальгетик от боли на исходном уровне. Опиоидные вспомогательные анальгетики, использованные в начале исследования, были преимущественно гидрокодон/ацетаминофен (НС/АРАР) и кодеин/АРАР в дозах 5/300-325 мг и 30/300-500 мг. В EM-1 из всех пациентов, получавших опиоид в начале исследования, 98% и 2% принимали НС/АРАР и кодеин/АРАР соответственно. В EM-2 из всех пациентов, получавших опиоид в начале исследования, 50% принимали НС/АРАР, 16% принимали кодеин/АРАР, 3% принимали кодеин и 32% принимали трамадол/АРАР.

(c) Влияние на кровотечения.

Влияние на менструальные кровотечения.

Влияние элаголикса на менструальное кровотечение оценивалось на срок до 12 месяцев с использованием электронного ежедневника, в котором субъекты классифицировали течение менструального кровотечения (если оно присутствовало в течение последних 24 ч) как появление пятен, легкое, среднее или тяжелое элаголикс привел к зависимому от дозы снижению среднего числа дней кровотечений и пятен и интенсивности кровотечений у тех субъектов, которые сообщили о менструальном кровотечении.

Таблица В-3

Среднее количество дней кровотечения/пятен и средние показатели интенсивности на 3-й месяц

	Элаголикс 150 мг один раз в день		Элаголикс 200 мг два раза в день		Плацебо	
	Нач. уровень	Месяц 3	Нач. уровень	Месяц 3	Нач. уровень	Месяц 3
Среднее по дням кровотечения/появления пятен до 28 дней	5.3	2.8	5.7	0.8	5.4	4.6
Средний показатель интенсивности ^a	2.6	2.2	2.5	2.0	2.6	2.4

^a интенсивность для субъектов, которые сообщили по меньшей мере об одном кровотечении или появлении пятен во время 28 дневного интервала. Диапазон шкалы от 1 до 4. 1=появление пятен, 2=легкое, 3=среднее, 4=тяжелое.

Элаголикс также продемонстрировал дозозависимое увеличение процента женщин с аменореей (определяемой как отсутствие кровотечения или появления пятен в интервале 56 дней) в течение периода лечения. Частота аменореи в течение первых шести месяцев лечения варьировала от 6-17% для элаголикса 150 мг один раз в день, 13-52% для элаголикса 200 мг два раза в день и менее 1% для плацебо. В течение вторых 6 месяцев лечения частота аменореи варьировала от 11-15% для элаголикса 150 мг один раз в день и 46-57% для элаголикса 200 мг два раза в день.

После 6 месяцев терапии элаголиксом по 150 мг один раз в день о возобновлении менструации после остановки сообщили 59%, 87% и 95% женщин в течение 1, 2 и 6 месяцев соответственно. После 6 месяцев терапии элаголиксом по 200 мг два раза в день возобновление менструации после прекращения лечения отмечалось у 60%, 88% и 97% женщин в течение 1, 2 и 6 месяцев соответственно.

После 12 месяцев терапии элаголиксом по 150 мг один раз в день возобновление менструации после прекращения лечения отмечалось у 77%, 95% и 98% женщин в течение 1, 2 и 6 месяцев соответственно. После 12 месяцев терапии элаголиксом по 200 мг дважды в день возобновление менструации после прекращения лечения отмечалось у 55%, 91% и 96% женщин в течение 1, 2 и 6 месяцев соответственно.

(VII) Лактация.

Сводка рисков: Не было проведено никаких исследований на людях для оценки воздействия элаголикса на выработку молока, его наличия в грудном молоке или его влияния на ребенка, вскармливаемого грудью. Неизвестно, присутствуют ли элаголикс и его метаболиты в грудном молоке человека, влияют ли они на выработку молока или влияют ли они на грудного ребенка.

(a) У крыс элаголикс минимально выделяется через молоко.

Следует учитывать преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья, а также клиническую потребность матери в элаголиксе и любые возможные неблагоприятные воздействия на ребенка, вскармливаемого грудью, от элаголикса.

(b) Данные: данные экспериментов на животных.

Беременным крысам давали диету, содержащую элаголикс, в течение всего периода беременности и лактации для достижения суточной дозы элаголикса 400 мг/кг. Во время кормления матери и пометы были разделены на группы с ограниченным кормлением и группы без ограничений для определения того, был ли элаголикс выделен в материнском молоке. В постнатальный день 10 и 20 концентрации элаголикса в плазме у детенышей с ограниченным кормлением не поддаются измерению. У детенышей из группы с неограниченным кормлением концентрации в плазме элаголикса были измеряемыми и составляли около 1% от концентрации в плазме матери. Использование концентраций в плазме у детенышей, в качестве суррогата воздействия при лактации, элаголикс считается минимально секретлируемым в молоке.

(IX) Нежелательные явления.

(a) Опыт клинических испытаний.

Поскольку клинические испытания проводятся в самых разных условиях, частота нежелательных явлений, наблюдаемая в клинических испытаниях лекарственного средства, не может напрямую сравниваться с показателями в клинических испытаниях другого лекарственного средства и может не отражать показатели, наблюдаемые в клинической практике.

Безопасность элаголикса была оценена в двух шестимесячных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (исследование EM-I и исследование EM-II), в которых в общей сложности 952 женщины получали 150 мг QD или 200 мг BID. Возрастной диапазон населения был 18-49 лет. Женщины, которые прошли шесть месяцев лечения и соответствовали критериям приемлемости, продолжили лечение в двух нераскрытых шестимесячных дополнительных исследованиях с общей продолжительностью лечения до 12 месяцев.

(b) Нежелательные явления (>1%), которые ведут к прекращению исследования.

В двух контролируемых исследованиях (EM-I и EM-II) 5,5% пациентов, получавших 150 мг элаголикса QD, и 9,6% пациентов, получавших элаголикс 200 мг BID, прекратили терапию из-за нежелательных явлений. Прекращение приема обеих лекарственных форм чаще всего происходило из-за приливов (0,8% и 2,5%) и тошноты (0,8% и 1,5%). В большинстве случаев прекращение приема из-за приливов и тошноты происходило в течение первых 2 месяцев терапии. Ни одна женщина не прекращала прием элаголикса 150 мг QD из-за приливов во время расширенного исследования после получения его в течение 6 месяцев в контролируемом исследовании.

(c) Распространенные нежелательные явления.

Нежелательные явления, отмеченные у $\geq 5\%$ женщин в двух плацебо-контролируемых исследованиях в обеих группах, получавших элаголикс, и с большей частотой, чем плацебо, отмечены в следующей табл. А-7.

Таблица А-7

Процент пациентов в исследованиях ЕМ-I и ЕМ-II с нежелательными явлениями, возникающими при лечении, возникающими по меньшей мере у 5% пациентов (либо в группе, получавшей элаголикс), но и в большей степени, чем при приеме плацебо

	Элаголикс 150 мг QD N=475	Элаголикс 200 мг BID N=477	Плацебо N=734
	%	%	%
Желудочно-кишечные расстройства			
Тошнота	11	16	13
Инфекции и заражения			
Назофарингит	6	6	4
Синусит	5	6	4
Инфекция верхних дыхательных путей	6	4	5
Расстройства связанные с опорно-двигательным аппаратом и соединительной тканью			
Артралгия	3	5	3
Расстройства нервной системы			
Головная боль	17	20	12
Психические расстройства			
Тревожность	3	5	3
Бессонница	6	9	3
Репродуктивная система и заболевания молочной железы			
Аменорея*	4	7	<1
Сосудистые заболевания			
Приливы	23	45	9
* [См. Клинические исследования - влияние на характер кровотечений (VII)]			

В расширенных исследованиях профиль нежелательных явлений был аналогичен отмеченному в плацебо-контролируемых исследованиях, как указано в табл. А-7.

(d) Менее распространенные нежелательные явления.

При ЕМ-I и ЕМ-II нежелательные явления, отмеченные у $\geq 3\%$ и $<5\%$ в любой группе, получавшей элаголикс, и больше, чем у плацебо, включали:

исследования: увеличение массы тела;

психические расстройства: депрессия, раздражительность, снижение либидо, перепады настроения;

желудочно-кишечные расстройства: диарея, боли в животе, запоры;

расстройства нервной системы: головокружение; или

расстройства кожи и подкожной клетчатки: ночные потения.

Случаи приливов были зависимы от дозы, и большинство из них были оценены от легкой до умеренной. Все другие нежелательные явления были сопоставимы между обеими дозами элаголикса. Добавление низкодозовой гормональной терапии может снизить возникновение симптомов, связанных со снижением уровня эстрогена, таких как приливы.

(e) Изменения минеральной плотности костей.

В плацебо-контролируемых и расширенных клинических исследованиях МПК измеряли с помощью DXA (dual-energy x-ray absorptiometry). Данные МПК поясничного отдела позвоночника из этих исследований представлены в табл. А-8. Изменения, наблюдаемые в МПК на других анатомических участках (шейка бедра, все бедро), как правило, были меньше, чем в поясничном отделе позвоночника.

Таблица А-8

Среднее процентное изменение от начального уровня в минеральной плотности кости и проценте субъектов с Z-показателем $\leq -1,5$ поясничного отдела позвоночника

	150 мг элаголикса QD			200 мг элаголикса BID		
	N	Среднее процентное изменение (95%ДИ)	% Субъектов с Z-показателем $\leq -1,5$	N	Среднее процентное изменение (95%ДИ)	% Субъектов с Z-показателем $\leq -1,5$
На лечении						
Месяц 6	360	-0,52 (-0,79, -0,26)	0,8%	365	-2,54 (-2,81, -2,28)	4,1%
Месяц 12	235	-0,87 (-1,29, -0,45)	1,3%	217	-3,76 (-4,19, -3,32)	5,1%

После 12 месяцев лечения элаголиксом ни у одного пациента, получавшего суточную дозу 150 мг, и менее чем у 1% пациентов, получавших BID дозу 200 мг, Z-показатель не был ниже нормальной нижней границы -2,0. В обеих группах лечения элаголиксом было прогрессивное восстановление МПК в трех участках DXA: поясничном отделе позвоночника, целом тазобедренном суставе и шейке бедра в период после лечения 6 и 12 месяцев.

Дополнительный анализ, моделирования воздействия-ответа, демонстрирует, что для элаголикса 150 мг QD прогнозируемая средний (95%ДИ) Z-показатель составляет 0,23 (0,01-0,45) и 0,18 (-0,04-0,40) в 12 и 24 месяца соответственно. Модель предсказывает, что у субъектов, которые начинают лечение элаголиксом 150 мг QD в течение 3 месяцев, а затем увеличивают дозу до 200 мг BID, прогнозируемое среднее значение (95%ДИ) Z-показателя составляет 0,23 (-0,01-0,47) и 0,11 (-0,13). - 0,36) на 6 и 12 месяцев соответственно.

(f) Изменения лабораторных показателей во время лечения.

(i) Липиды.

В то время как дозозависимое увеличение общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-Х) и триглицеридов было отмечено во время лечения элаголиксом, эти значения в целом оставались в пределах нормы.

Повышение уровня липидов обычно происходило в течение 1-2 месяцев после начала терапии элаголиксом и оставалось стабильным в течение 12 месяцев. Повышенные уровни липидов вернулись к исходному уровню через один месяц после прекращения лечения.

Среднее увеличение от начального уровня ЛПНП до лечения составило 5,25 мг/дл для 150 мг QD и 13,10 мг/дл для 200 мг BID. Среднее увеличение от начального уровня лечения ЛПВП-Х составило 2,24 мг/дл для 150 мг QD и 4,16 мг/дл для 200 мг BID. Среднее увеличение по сравнению с исходным уровнем триглицеридов до лечения составляло 0,42 мг/дл для 150 мг QD и 11,08 мг/дл для 200 мг BID после 6-месячного лечения элаголиксом.

Изменения в соотношении липидов были минимальными из-за увеличения как ЛПНП-Х, так и ЛПВП-Х.

Профили липидов должны оцениваться и управляться в соответствии с действующими руководящими принципами клинической практики.

(ii) Безопасность для эндометрия.

Биопсия эндометрия была выполнена у субъектов в исследовании EM-I и его продлении на 6-й и 12-й месяц. Результаты свидетельствуют о дозозависимом снижении показателей пролиферативной и секреторной биопсии и увеличении показателей спокойной/минимально стимулированной биопсии. Не было аномальных результатов биопсии после начального уровня, таких как гиперплазия эндометрия или рак.

Основываясь на трансвагинальном ультразвуковом исследовании, в ходе исследования с 3 менструальными циклами у здоровых женщин, 150 мг элаголикса QD и 200 мг BID приводили к дозозависимому уменьшению средней толщины эндометрия по сравнению со значениями до лечения.

(X) Уменьшение минеральной плотности костей.

Элаголикс снижает уровни эстрадиола в сыворотке в зависимости от дозы, что также может быть связано с зависимым от дозы снижением минеральной плотности кости (МПК). Через 6 и 12 месяцев после прекращения лечения наблюдается прогрессивное восстановление МПК [см. Нежелательные явления (6.1)].

Оцените МПК с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) после 12 месяцев непрерывного применения. Прекратите элаголикс, если Z-показатель МПК ниже чем -2,0, пока МПК не будет в характерном для данного возраста диапазоне.

Если использование элаголикса продолжается в течение более 12 месяцев, рекомендуется оценивать МПК как клинически указано. Потеря МПК у женщин в пременопаузе должна учитываться при оценке пользы/риска для женщин, получающих элаголикс для продолжительного долговременного применения.

Рассмотрите оценку МПК раньше, чем обычно ежегодно у пациентов с более высоким риском низкого МПК. К факторам риска относятся: прием элаголикса по 200 мг два раза в день, Z-показатель менее -2,0 после предыдущего курса лечения элаголиксом, предшествующее использование агонистов GnRH, метаболическое заболевание костей, хроническое употребление алкоголя и/или табака, нервная анорексия, сильный семейный анамнез остеопороза или хроническое использование лекарств, которые могут уменьшить костную массу, таких как противосудорожные препараты или кортикостероиды.

Хотя нет исследований, посвященных тому, могут ли кальций и витамин D снизить потерю МПК у женщин, использующих элаголикс, все пациенты должны иметь адекватное потребление кальция и витамина D.

Клинические исследования с аналогами GnRH или элаголиксом (в других популяциях) предполагают, что применение гормональной терапии прикрытия в низких дозах (эстрогены/прогестины или ацетат норэтиндрона) может быть эффективным для снижения потери минералов в костной ткани, которая происходит только с этими агентами.

(XI) Дозировка и введение.

(a) Информация о дозировании.

Элаголикс будет доступен в виде таблеток по 150 мг (один раз в день, QD) или таблеток по 200 мг (два раза в день, BID), 150 мг в день, 300 мг в день или 400 мг в день или 600 мг в день для перорального приема с или без еды.

(b) Рекомендации по дозированию.

Исходя из серьезности симптомов и целей лечения, используйте самую низкую эффективную дозу [см. Клинические исследования (VII)]. Лечение элаголиксом может быть начато в любое время во время менструального цикла пациента.

Таблица В-1

Рекомендуемая дозировка и продолжительность применения

Режим дозирования	Максимальная продолжительность лечения	Сопутствующее состояние
Начать лечение 150мг ORILISSA один раз в день	24 месяца	Нет
Рассмотреть начало лечения 200мг ORILISSA два раза в день	6 месяцев	Диспареуния
Начать лечение 150мг ORILISSA один раз в день. Применять 200 мг два раза в день не рекомендуется.	6 месяцев	Значительная печеночная недостаточность (Класс В по шкале Чайлда-Пью)

У женщин с легкой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью (Child-Pugh) А) коррекция дозы элаголикса не требуется.

По сравнению с женщинами с нормальной функцией печени, у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью воздействие элаголиксом было около в 3 раза выше, а у женщин с тяжелой печеночной недостаточностью воздействие элаголикса было около в 7 раз выше. Из-за этих увеличенных воздействий и риска потери костной массы: 150 мг элаголикса один раз в день рекомендуется для женщин с умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью В) с продолжительностью лечения, ограниченной 6 месяцами. Применение элаголикса 200 мг два раза в день не рекомендуется женщинам с умеренной печеночной недостаточностью. Элаголикс противопоказан женщинам с тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью С).

Каждая таблетка, содержащая 155,2 мг элаголикса натрия, содержит эквивалент 150 мг элаголикса. Каждая таблетка, содержащая 207,0 мг элаголикса натрия, содержит эквивалент 200 мг элаголикса.

(c) Почечная недостаточность.

Коррекция дозы элаголикса не требуется женщинам с какой-либо степенью почечной недостаточности или терминальной почечной недостаточностью (включая женщин, находящихся на диализе) [см. Использование в конкретных группах населения и клинической фармакологии].

(d) Печеночная недостаточность.

Корректировка дозы элаголикс не требуется женщинам с легкой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью А). Режим 150 мг элаголикса QD рекомендуется у женщин с умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью В); 200 мг BID не рекомендуется.

Элаголикс противопоказан женщинам с тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью С).

Повышенные уровни печеночных трансаминаз.

В клинических испытаниях элаголикса наблюдалось повышение дозы сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), по меньшей мере, в 3 раза превышающей верхний предел контрольного диапазона. Рекомендуется использование самой низкой эффективной дозы элаголикса. Кроме того, пациентам предписывают незамедлительно обращаться за медицинской помощью в случае появления симптомов или признаков, которые могут отражать повреждение печени, например желтуху. Пациентов незамедлительно оценивают на наличие повышений в тестах печени, чтобы определить, перевешивают ли преимущества продолжения терапии риски.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях (исследования ЕМ-1 и ЕМ-2) дозозависимые бессимптомные повышения уровня АЛТ в сыворотке по меньшей мере в 3 раза превышали верхний предел контрольного диапазона во время лечения ORILISSA (150 мг один раз в день - 1/450, 0,2%; 200 мг два раза в день - 5/443, 1,1%; плацебо - 1/696, 0,1%). Подобные увеличения были замечены в расширенных испытаниях (исследования ЕМ-3 и ЕМ-4).

(e) Суицидальные мысли, суицидальное поведение и обострение расстройств настроения.

Субъекты, использующие элаголикс, имели более высокую частоту депрессии и изменений настроения по сравнению с плацебо, а субъекты, употребляющие элаголикс, с историей суицидальности или депрессии, имели более высокую частоту депрессии по сравнению с пациентами, не имеющими такой истории. Пациенты с депрессивными симптомами должны быть оценены, чтобы определить, перевешивают ли риски продолжения терапии преимущества. Пациенты с новой или ухудшающейся депрессией, тревогой или другими изменениями настроения должны быть направлены к специалисту по психическому здоровью, в зависимости от обстоятельств. Пациенты с суицидальными идеями и поведением должны немедленно обратиться к врачу. Преимущества и риски продолжения приема элаголикса следует переоценить, если такие события происходят, и при желании элаголикс следует прекратить с ухудшением или серьезной депрессией, беспокойством, изменениями настроения или суицидальными идеями.

В плацебо-контролируемых исследованиях (исследования ЕМ-1 и ЕМ-2) элаголикс ассоциировался с неблагоприятными изменениями настроения, особенно у пациентов с депрессией в анамнезе.

Таблица В-2

Суицидальные мысли, суицидальное поведение и расстройства настроения в исследованиях ЕМ-1 и ЕМ-2

Нежелательные явления	Элаголикс		Плацебо (N=734) N (%)
	150 мг Раз в день (N=475) N (%)	200 мг Два раза в день (N=477) N (%)	
Завершенное самоубийство	1 (0,2)	0	0
Суицидальные мысли	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Депрессивное настроение, депрессия, депрессивные симптомы и/или склонность к плачу	13 (2,7)	29 (6,1)	17 (2,3)
Измененное настроение, перепады настроения	25 (5,7)	25 (5,2)	25 (3,4)
ПРИМЕЧАНИЕ: Один и тот же субъект может быть включен в более чем один ряд, если она сообщила о более чем одном нежелательном явлении (например, суицидальные мысли и депрессия).			

Пример А-4. Элаголикс снижает утомляемость у пациентов с болью при эндометриозе средней и тяжелой степени.

Фаза III исследования была проведена, чтобы оценить влияние элаголикса на клинически значимое уменьшение боли и других симптомов. Представленные данные изучали влияние элаголикса на утом-

ляемость у женщин с болью, связанной с эндометриозом, от умеренной до тяжелой. В исследовании трех когорт первая группа включала женщин, получавших плацебо, вторая группа включала женщин, получавших 150 мг элаголикса один раз в день, а третья группа включала женщин, получавших 200 мг элаголикса два раза в день. Ожидается, что 300 мг один раз в день или два раза в день и 600 мг один раз в день, или аналогичные дозы будут аналогично показывать снижение усталости. Усталость оценивалась с использованием Информационной системы для измерения результатов по отчетам пациентов (PROMIS® - Patient Reported Outcome Measurement Information System), краткая форма для усталости (SF) 6а. Шесть пунктов оценивали ряд самостоятельно внесенных симптомов от умеренного, субъективного чувства усталости до подавляющего, устойчивого чувства истощения, которое, вероятно, снижает способность выполнять повседневные действия и нормально функционировать. Домен был разделен на испытанную усталость (частота, продолжительность и интенсивность) и влияние усталости на физическую, умственную и социальную активность. Все субъекты оценивали усталость в течение предыдущих семи дней. Ответы на каждый вопрос были поданы по 5-балльной шкале Лайкерта: 1 - "Совсем нет"; 2 - "Немного"; 3 - "В некоторой степени"; 4 - "Значительно" и 5 - "Очень много". Анкета раздавали в начале исследования и через 1, 3 и 6 месяцев. Более низкие оценки указывают на меньшее утомление. Исходные необработанные показатели усталости SF-6а были преобразованы в Т-показатели. Т-показатель пересчитывает необработанный показатель в стандартизированный показатель, так что общая популяция имеет среднее значение 50 и стандартное отклонение (CO) 10.

Анализ: Изменения по сравнению с исходными показателями в Т-показателях PROMIS усталость SF-6а сравнивали между каждым активным лечением (150 мг элаголикса QD и 200 мг BID) и плацебо. Был использован односторонний анализ ковариации (ANCOVA). ANCOVA контролируется для лечения в качестве основного эффекта. Базовый показатель усталости SF-6а включен в качестве ковариантного показателя.

Усталость среди женщин с болью, связанной с эндометриозом, остается неудовлетворенной медицинской потребностью. В начале исследования у женщин в этом исследовании был уровень усталости, который был в среднем на 1CO хуже, чем у женщин в общей популяции. По сравнению с плацебо, элаголикс снижал утомляемость в зависимости от дозы у женщин с умеренной или сильной болью, связанной с эндометриозом; см. фиг. 16. Статистически значимо снижался по сравнению с плацебо Т-показатель PROMIS усталости SF-6а, наблюдаемый при обеих дозах элаголикса в 3 и 6 месяцы. Статистически значимое снижение утомляемости при 200 мг элаголикса также наблюдалось уже на 1-й месяц; см. фиг. 17. Ожидается, что все терапевтические дозы элаголикса, описанные выше, будут снижать усталость у женщин, страдающих от умеренного до тяжелого эндометриоза.

Практические способы осуществления изобретения

В одном аспекте изобретения способы осуществляются путем введения фармацевтических композиций, содержащих элаголикс натрия (обычно называемый элаголикс) или 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляная кислота. Для целей введения 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляная кислота может быть приготовлена в виде фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции содержат 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляную кислоту, или ее фармацевтически приемлемая соль, или ее сольват, и фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель. 4-((R)-2-[5-(2-Фтор-3-метокси-фенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляная кислота присутствует в композиции в количестве, которое эффективно для лечения конкретного расстройства, то есть в количестве, достаточном для достижения активности антагониста рецептора GnRH и предпочтительно с приемлемой токсичностью для пациента.

Термины "содержащий", "имеющий", "включающий" и "включающий в себя" следует толковать как открытые термины (то есть означающие "включающий, но не ограничивающийся"), если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включается в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, "таких как"), представленных в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения изобретения и не налагает ограничения на объем изобретения, если не заявлено иное. Ни одно выражение в описании не должно быть истолковано как указывающее на любой не заявленный элемент как существенный для практической реализации изобретения.

Понятно, что вышеприведенное подробное описание и сопровождающие примеры являются просто иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения, который определяется исключительно прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны для специалистов в данной

области техники. Такие изменения и модификации, включая без ограничения изменения, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезам, препаратам или способам, или любую комбинацию таких изменений и модификаций применения изобретения, могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема.

Все ссылки (патентные и непатентные), указанные выше, включены посредством ссылки в данную патентную заявку. Обсуждение этих ссылок предназначено просто для обобщения утверждений, сделанных их авторами. Не признается, что какая-либо ссылка (или часть какой-либо ссылки) относится к предшествующему уровню техники (или уровню техники вообще). Заявитель оставляет за собой право оспаривать точность и уместность цитируемых ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая около 150, около 200 или около 300 мг 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляную кислоту (соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль; и антигелеобразующий агент; при этом указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 10 мас.% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный антигелеобразующий агент представляет собой водорастворимую соль слабой кислоты, основание, основную аминокислоту, основную соль или основной полимер.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанный антигелеобразующий агент дополнительно действует в качестве стабилизатора для уменьшения образования (R)-5-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-6-метил-3-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)-2-фенилэтил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (соединение В) в указанной композиции относительно идентичной в остальном композиции без антигелеобразующего агента.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что указанный антигелеобразующий агент содержит соль щелочного металла или основную соль.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что указанные соль щелочного металла или основная соль выбраны из группы, состоящей из карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, карбоната калия, гидрокарбоната калия, фосфата натрия, гидроксида кальция, гуанидина, гидроксида магния, меглюмина, пиперидина, глюкозамина, пиперазина или TRIS (трис-гидроксиметиламинометан) и их комбинации.

6. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что указанная соль щелочного металла представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-6, в которой массовое отношение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до 20:1 или от около 1:1 до 4:1, например около 2:1.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-6, отличающаяся тем, что указанный антигелеобразующий агент присутствует в количестве от около 5 до около 35 мас.% указанной фармацевтической композиции, предпочтительно в количестве от около 10 до около 25 мас.% указанной фармацевтической композиции.

9. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая: (а) по меньшей мере один водорастворимый наполнитель или (б) по меньшей мере один нерастворимый в воде наполнитель и поверхностно-активное вещество.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция высвобождает по меньшей мере около 80% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в течение около 45 мин, как измерено с использованием устройства USP II, в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая по меньшей мере один смазочный материал.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция представляет собой твердую пероральную дозированную форму.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку.

14. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит соль соединения А.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, отличающаяся тем, что указанная соль соединения А представляет собой натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират.

16. Фармацевтическая композиция по п.14, отличающаяся тем, что указанная соль соединения А представляет собой аморфный натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират.

17. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что указанная композиция при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает среднее значение $T_{\text{макс}}$, которое составляет менее 3 ч, например от 0,5 до 2,0 ч.

18. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират присутствует в количестве, эквивалентном около 150 мг соединения А, и указанная композиция при введении в виде однократной дозы для популяции людей обеспечивает среднее значение $C_{\text{макс}}$, которое составляет от около 400 до около 660 нг/мл для популяции субъектов-людей.

19. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират присутствует в количестве, эквивалентном около 150 мг соединения А, и указанная композиция при введении в виде однократной дозы для популяции людей обеспечивает в среднем AUC_t от около 1000 до около 1600 нг·ч/мл для популяции субъектов-людей.

20. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират присутствует в количестве, эквивалентном около 150 мг соединения А, и указанная композиция при введении в виде однократной дозы для популяции людей обеспечивает в среднем AUC_{∞} от около 1010 до около 1610 нг·ч/мл для популяции субъектов-людей.

21. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират присутствует в количестве, эквивалентном около 200 мг соединения А, и твердая пероральная дозированная форма при введении в виде однократной дозы популяции субъектов-людей обеспечивает в среднем $C_{\text{макс}}$ от около 590 до около 1100 нг/мл для популяции субъектов-людей.

22. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират присутствует в количестве, эквивалентном около 200 мг соединения А, и твердая пероральная дозированная форма при введении в виде однократной дозы популяции субъектов-людей обеспечивает в среднем AUC_t от около 1510 до около 2980 нг·ч/мл для популяции субъектов-людей.

23. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират присутствует в количестве, эквивалентном около 200 мг соединения А, и твердая пероральная дозированная форма при введении в виде однократной дозы популяции субъектов-людей обеспечивает в среднем AUC_{∞} от около 1520 до около 2990 нг·ч/мл для популяции субъектов-людей.

24. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират присутствует в количестве, эквивалентном около 300 мг соединения А, и твердая пероральная дозированная форма при введении в виде однократной дозы популяции субъектов-людей обеспечивает в среднем $C_{\text{макс}}$ от около 1100 до около 1730 нг/мл для популяции субъектов-людей.

25. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, эквивалентном около 300 мг соединения А, и твердая пероральная дозированная форма при введении в виде разовой дозы популяции людей обеспечивает среднее значение AUC_t от около 2990 до около 4670 нг·ч/мл для популяции субъектов-людей.

26. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве, эквивалентном около 300 мг соединения А, и твердая пероральная дозированная форма при введении в виде разовой дозы популяции людей обеспечивает средний AUC_{∞} от около 3020 до около 4720 нг·ч/мл для популяции людей.

27. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция при введении субъекту-женщине обеспечивает быстрое подавление уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

28. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит менее чем около 0,7% (R)-5-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-6-метил-3-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)-2-фенилэтил)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона после хранения в течение по меньшей мере одного месяца при 25°C и относительной влажности 60%.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-27, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит менее чем около 0,7% (R)-5-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-6-метил-3-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)-2-фенилэтил)пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона после хранения от одного месяца до трех месяцев при 25°C и относительной влажности 60%.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая около 150 мг 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляной кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли; и антигелеобра-

зующий агент; при этом массовое соотношение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 20:1 или от около 1:1 до около 4:1, например около 2:1.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая около 200 мг 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтил-амино)масляной кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли; и антигелеобразующий агент; при этом массовое соотношение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 20:1 или от около 1:1 до около 4:1, например около 2:1.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая около 300 мг 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтил-амино)масляной кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли; и антигелеобразующий агент; при этом массовое соотношение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к антигелеобразующему агенту составляет от около 0,5:1 до около 20:1 или от около 1:1 до около 4:1, например около 2:1.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-32, отличающаяся тем, что антигелеобразующим агентом является карбонат натрия.

34. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что отношение массы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к карбонату натрия составляет около 2:1.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-34, дополнительно содержащая водорастворимый наполнитель.

36. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-34, дополнительно содержащая нерастворимый в воде наполнитель и поверхностно-активное вещество.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-36, дополнительно содержащая связующее.

38. Фармацевтическая композиция по п.37, отличающаяся тем, что указанное связующее представляет собой поливинилпирролидон.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп.30-38, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит соль соединения А.

40. Фармацевтическая композиция по п.39, отличающаяся тем, что указанная соль соединения А представляет собой натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая от около 20 до около 50 мас.% 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляной кислоты (соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли;

связующее;

антигелеобразующий агент и

водорастворимый наполнитель.

42. Фармацевтическая композиция по п.41, отличающаяся тем, что указанное связующее выбрано из группы, состоящей из поливинилпирролидона, гидроксиметилпропилцеллюлозы (ГПМЦ), гидроксипропилэтилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, крахмала и их комбинации.

43. Фармацевтическая композиция по п.41, отличающаяся тем, что указанное связующее содержит поливинилпирролидон.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп.41-43, отличающаяся тем, что указанное связующее присутствует в количестве от около 1 до около 10 мас.%.

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп.41-44, отличающаяся тем, что указанный антигелеобразующий агент содержит соль щелочного металла или основную соль.

46. Фармацевтическая композиция по п.45, отличающаяся тем, что указанные соль щелочного металла или основная соль выбраны из группы, состоящей из карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, карбоната калия, гидрокарбоната калия, фосфата натрия, гидроксида кальция, гуанидина, гидроксида магния, меглюмина, пиперидина, глюкозамина, пиперазина или TRIS и их комбинации.

47. Фармацевтическая композиция по п.41, отличающаяся тем, что указанный антигелеобразующий агент содержит карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия.

48. Фармацевтическая композиция по любому из пп.41-47, отличающаяся тем, что указанный антигелеобразующий агент присутствует в количестве от около 10 до около 25 мас.%.

49. Фармацевтическая композиция по любому из пп.41-48, отличающаяся тем, что водорастворимый наполнитель содержит маннит и прежелатинизированный крахмал.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пп.41-49, отличающаяся тем, что водорастворимый наполнитель присутствует в количестве от около 30 до около 50 мас.%.

51. Фармацевтическая композиция по любому из пп.41-50, дополнительно содержащая от около 1 до около 5% лубриканта.

52. Фармацевтическая композиция по п.51, отличающаяся тем, что лубрикантом является стеарат магния.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пп.41-52, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция представляет собой твердую пероральную дозированную форму.

54. Фармацевтическая композиция по п.53, отличающаяся тем, что указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку.

55. Фармацевтическая композиция по п.54, отличающаяся тем, что указанная таблетка содержит пленочное покрытие.

56. Фармацевтическая композиция по любому из пп.41-55, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит соль соединения А.

57. Фармацевтическая композиция по п.56, отличающаяся тем, что указанная соль соединения А представляет собой натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират.

58. Фармацевтическая композиция по п.56, отличающаяся тем, что указанная соль соединения А представляет собой аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутират.

59. Твердая пероральная дозированная форма, содержащая около 33,2 мас.% натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла в качестве антигелеобразующего агента и

около 50,1 мас.% одного или более наполнителей.

60. Твердая пероральная дозированная форма по п.59, отличающаяся тем, что указанные один или более наполнителей содержат связующее, водорастворимый наполнитель, смазочный агент и пленочное покрытие.

61. Твердая пероральная дозированная форма, содержащая около 33,2 мас.% натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата;

около 2,9 мас.% связующего;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла в качестве антигелеобразующего агента;

около 41,6 мас.% водорастворимого наполнителя;

около 1,8 мас.% смазочного агента и

около 3,8 мас.% пленочного покрытия.

62. Твердая пероральная дозированная форма по п.61, отличающаяся тем, что указанное связующее представляет собой поливинилпирролидон.

63. Твердая пероральная дозированная форма по п.61 или 62, отличающаяся тем, что указанная соль щелочного металла представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия.

64. Твердая пероральная дозированная форма по любому из пп.61-63, отличающаяся тем, что указанный водорастворимый наполнитель содержит маннит и/или прежелатинизированный крахмал.

65. Твердая пероральная дозированная форма по п.64, отличающаяся тем, что твердая пероральная дозированная форма содержит около 32 мас.% маннита и около 9 мас.% прежелатинизированного крахмала.

66. Твердая пероральная дозированная форма по любому из пп.61-65, отличающаяся тем, что указанным смазочным агентом является стеарат магния.

67. Твердая пероральная дозированная форма по любому из пп.61-66, отличающаяся тем, что указанная дозированная форма содержит внутригранулярную часть и внешнегранулярную часть.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая примерно 150, примерно 200 или примерно 300 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и соединение В или его соль; при этом соединение А представляет собой 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляную кислоту; соединение В представляет собой (R)-5-(2-фтор-3-метоксифенил)-1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-6-метил-3-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)-2-фенилэтил) пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион и соединение В присутствует в указанной композиции в количестве менее чем около 0,7 мас.%, и указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 10 мас.% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

69. Фармацевтическая композиция по п.68, отличающаяся тем, что соединение В присутствует в указанной композиции в количестве менее чем около 0,7 мас.% после хранения в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев или по меньшей мере шести месяцев при 25°C и относительной влажности 60%.

70. Способ лечения эндометриоза, включающий введение фармацевтической композиции по пп.1-58 или пп.68, 69 или твердой пероральной дозированной формы по пп.59-67 нуждающемуся в этом пациенту.

71. Способ лечения миомы матки, включающий введение фармацевтической композиции по пп.1-58 или пп.68, 69 или твердой пероральной дозированной формы по пп.59-67 нуждающемуся в этом пациенту.

72. Способ обеспечения подавления эстрадиола у пациентки с эндометриозом, миомой матки, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) или аденомиозом, включающий введение фармацевтической композиции по пп.1-58 или пп.68, 69 или твердой пероральной дозированной формы по пп.59-67 нуждающемуся в этом пациенту.

73. Способ по п.72, в котором уровень эстрадиола у пациентки составляет менее чем около 50 пг/мл.

74. Способ по п.72, в котором уровень эстрадиола у пациентки составляет менее чем около 20 пг/мл.

75. Способ лечения недоминантного аденомиоза или симптоматического аденомиоза, включающий введение фармацевтической композиции по пп.1-58 или пп.68, 69 или твердой пероральной дозированной формы по пп.59-67 нуждающемуся в этом пациенту.

76. Способ по п.75, в котором соединение А дозируют 300 мг два раза в день или 600 мг один раз в день.

77. Способ по п.75, дополнительно включающий терапию прикрытия, которая включает введение препарата, выбранного из группы, состоящей из эстрадиола, норэтиндрона или их солей.

78. Способ по любому из пп.77, отличающийся тем, что 1 мг эстрадиола, 0,5 мг ацетата норэтиндрона или их комбинации вводят один раз в день пациентам, нуждающимся в этом.

79. Способ по п.75, в котором способ обеспечивает снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня менструальной кровопотери (МКП) на 6-й месяц;

клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение от начального уровня) боли в области таза на 3-й месяц;

снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 3-й месяц;

снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 12-й месяц;

клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение) от начального уровня боли в области таза на 6-й месяц;

среднее уменьшение объема МКП от исходного уровня по сравнению с плацебо;

подавление кровотечения, как определено по аменорее +/- появление пятен;

подавление менструальных спазмов, которые продолжаются в течение всего менструального периода;

уменьшение боли во время полового акта или

уменьшение сгустков крови, которые проходят во время менструации.

80. Способ лечения сильного менструального кровотечения и боли в области таза у женщины с симптоматическим аденомиозом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей около 300 мг эквивалента соединения А, при этом указанная композиция содержит

около 33,2 мас.% натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла и

около 50,1 мас.% одного или более наполнителей, причем наполнители содержат связующее, водорастворимый наполнитель, смазочный материал и пленочное покрытие.

81. Способ по п.80, включающий

около 33,2 мас.% натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата;

около 2,9 мас.% связующего;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла;

около 41,6 мас.% водорастворимого наполнителя;

около 1,8 мас.% смазочного материала и

около 3,8 мас.% пленочного покрытия.

82. Способ по п.80, в котором терапия прикрытия включает введение эстрадиола, ацетата норэтиндрона или их комбинаций.

83. Способ по п.82, отличающийся тем, что указанная терапия прикрытия включает введение 1 мг эстрадиола, 0,5 мг ацетата норэтиндрона или их комбинации, и отличающийся тем, что указанная терапия прикрытия вводится один раз в день пациентам, нуждающимся в этом.

84. Способ по п.80, отличающийся тем, что способ обеспечивает

снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня менструальной кровопотери (МКП) на 6-й месяц;

клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение от начального уровня) боли в области таза на 3-й месяц;

снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 3-й месяц;

снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 12-й месяц;

клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение) от начального уровня боли в области таза на 6-й месяц;

среднее уменьшение объема МКП от исходного уровня по сравнению с плацебо;

подавление кровотечения, как определено по аменорее +/- появление пятен;

подавление менструальных спазмов, которые продолжаются в течение всего менструального периода;
уменьшение боли во время полового акта или
уменьшение сгустков крови, которые проходят во время менструации.

85. Способ лечения сильного менструального кровотечения и боли в области таза у женщины с недоминантным аденомиозом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей около 300 мг эквивалента соединения А, при этом указанная композиция содержит

около 33,2 мас.% натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла и

около 50,1 мас.% одного или более наполнителей, причем указанные наполнители содержат связующее, водорастворимый наполнитель, смазочный материал и пленочное покрытие.

86. Способ по п.85, включающий введение композиции, содержащей

около 33,2 мас.% натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)бутирата;

около 2,9 мас.% связующего;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла;

около 41,6 мас.% водорастворимого наполнителя;

около 1,8 мас.% смазочного материала и

около 3,8 мас.% пленочного покрытия.

87. Способ по п.85, дополнительно включающий терапию прикрытия, которая включает введение препарата, выбранного из группы, состоящей из эстрадиола, ацетата норэтиндрона или их комбинаций.

88. Способ по п.86, в котором терапия прикрытия включает введение 1 мг эстрадиола, 0,5 мг ацетата норэтиндрона или их комбинации и в котором терапия прикрытия вводится один раз в день пациентам, нуждающимся в этом.

89. Способ по п.85, в котором способ обеспечивает

снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня менструальной кровопотери (МКП) на 6-й месяц;

клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение от начального уровня) боли в области таза на 3-й месяц;

снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 3-й месяц;

снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 12-й месяц;

клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение) от начального уровня боли в области таза на 6-й месяц;

среднее уменьшение объема МКП от исходного уровня по сравнению с плацебо;

подавление кровотечения, как определено по аменорее +/- появление пятен;

подавление менструальных спазмов, которые продолжаются в течение всего менструального периода;

уменьшение боли во время полового акта или

уменьшение сгустков крови, которые проходят во время менструации.

90. Способ лечения боли, связанной с эндометриозом, который дополнительно снижает утомляемость у пациентов с эндометриозом от умеренной до тяжелой степени, причем указанный способ включает введение фармацевтической композиции по пп.1-58 или пп.68, 69 или твердой пероральной дозированной формы по пп.59-67 пациенту, нуждающемуся в этом.

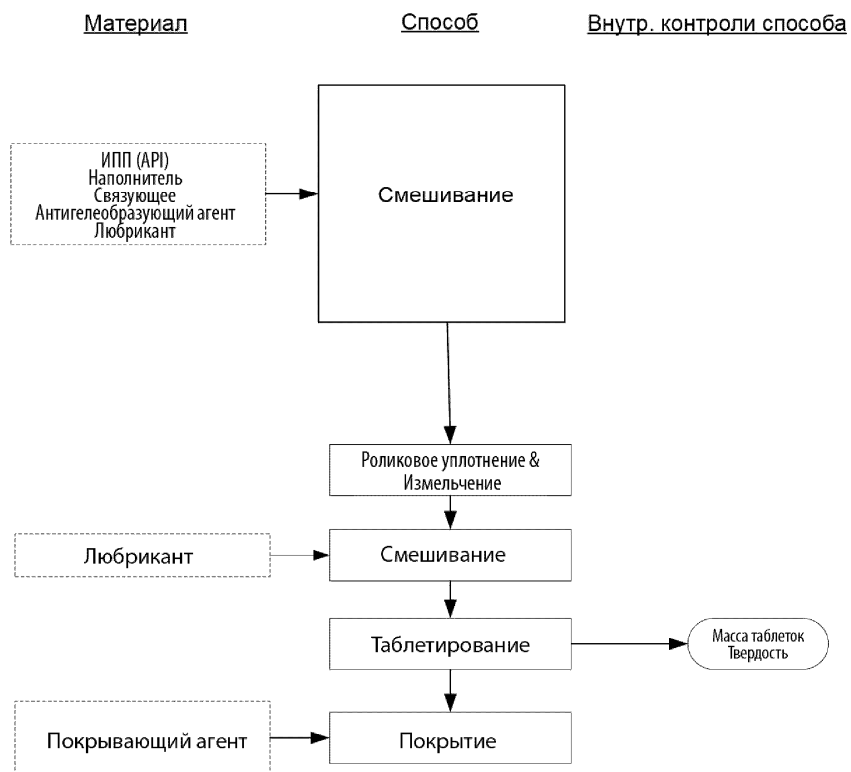
91. Способ по п.90, в котором соединение А дозируют по 150 мг один раз в день, 200 мг два раза в день, 300 мг два раза в день или 600 мг один раз в день.

92. Способ по п.90, дополнительно включающий терапию прикрытия, которая включает введение препарата, выбранного из группы, состоящей из эстрадиола, ацетата норэтиндрона или их комбинаций.

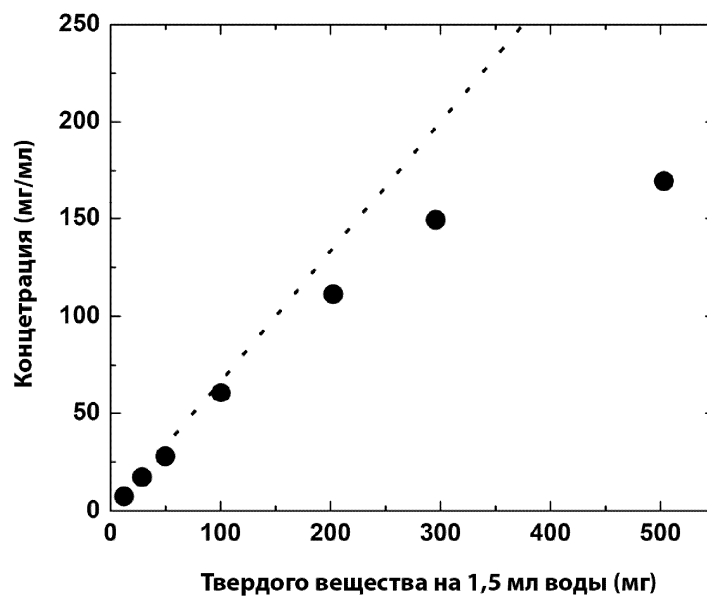
93. Способ лечения боли, связанной с эндометриозом, который дополнительно уменьшает применение обезболивающих препаратов у пациентов с эндометриозом от умеренной до тяжелой степени, при этом указанный способ включает введение фармацевтической композиции по пп.1-58 или пп.68, 69 или твердой пероральной дозированной формы по пп.59-67 пациенту, нуждающемуся в этом.

94. Способ по п.93, в котором соединение А вводят по 150 мг один раз в день, 200 мг два раза в день, 300 мг два раза в день или 600 мг один раз в день.

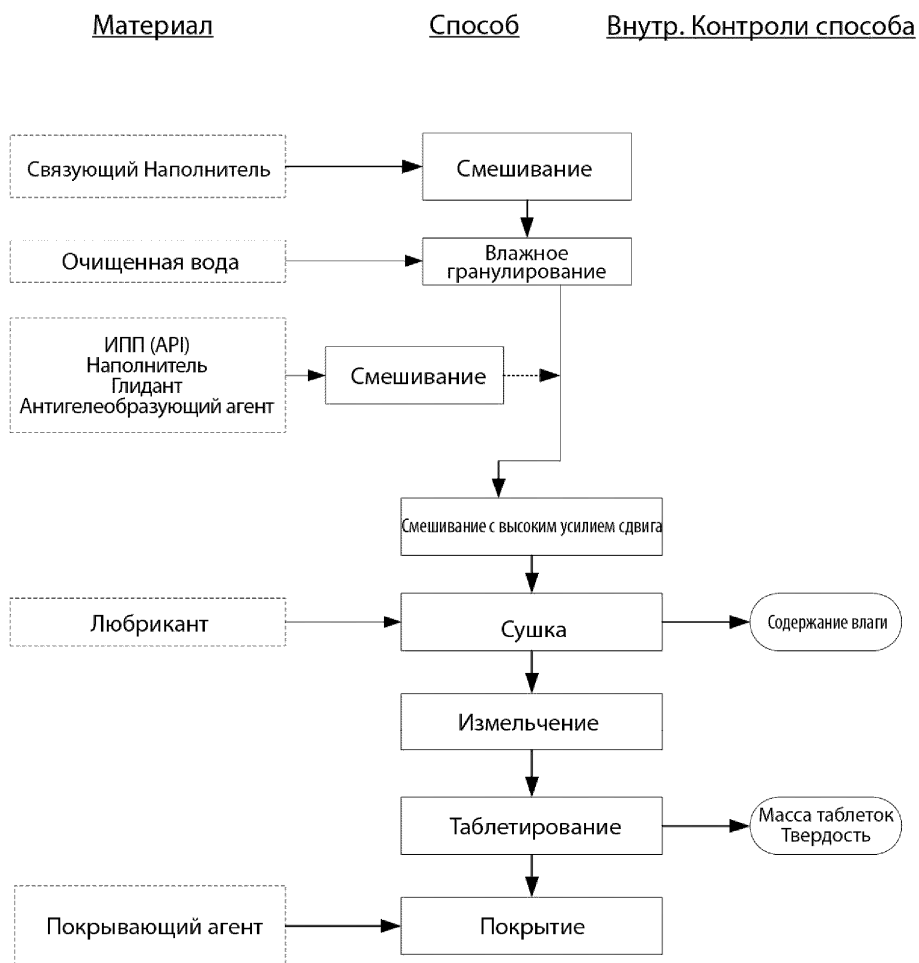
95. Способ по п.93, дополнительно включающий терапию прикрытия, которая включает введение препарата, выбранного из группы, состоящей из эстрадиола, ацетата норэтиндрона или их комбинаций.



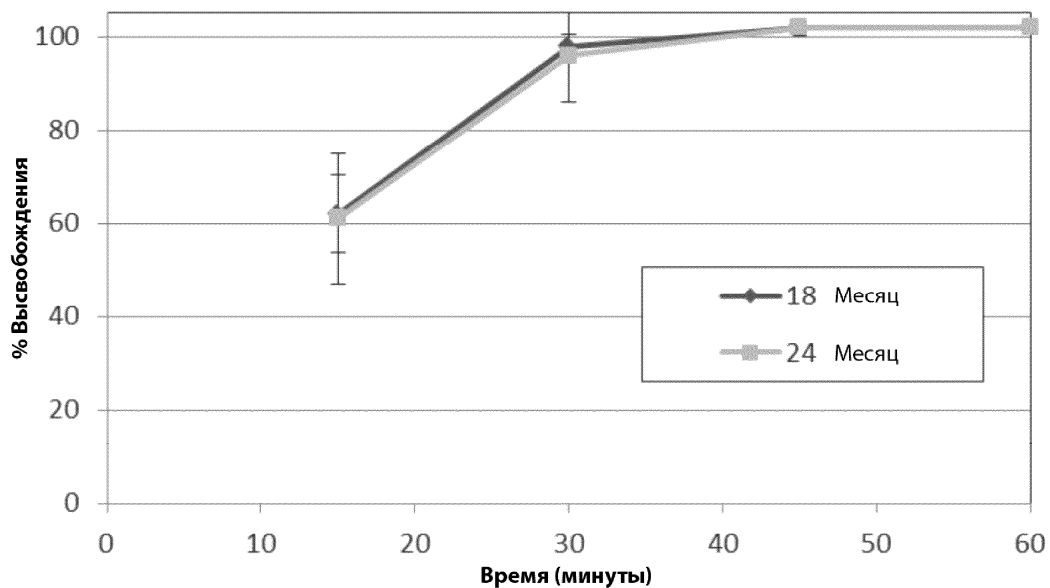
Фиг. 1



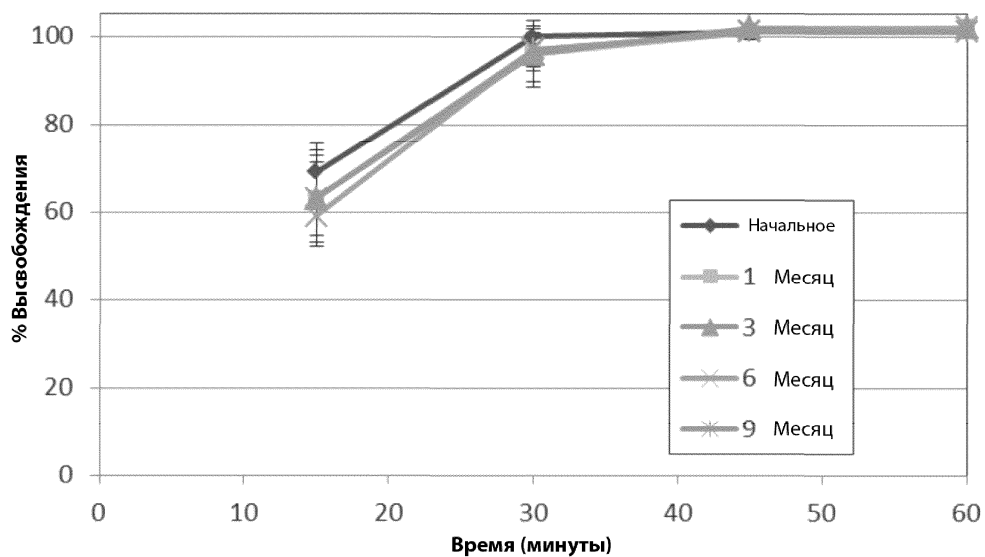
Фиг. 2



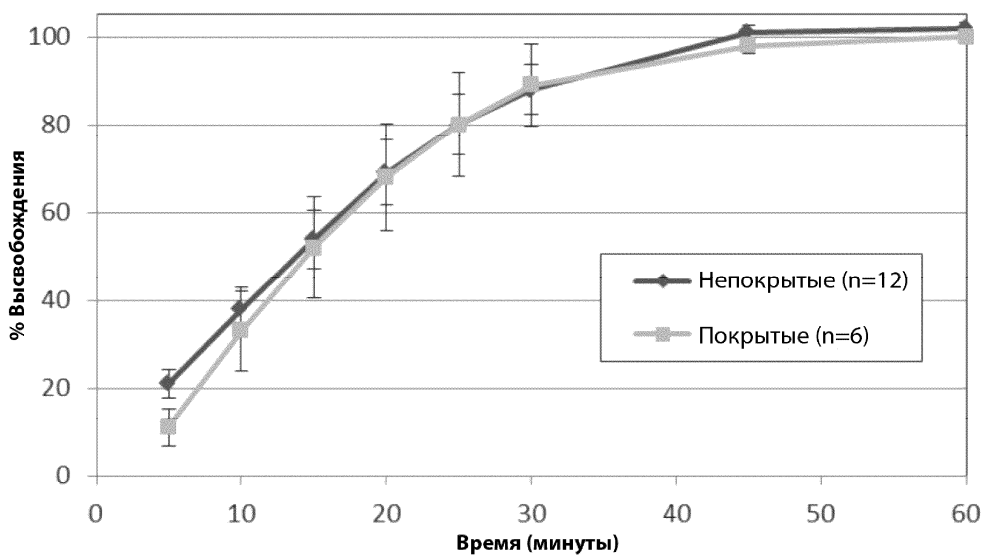
Фиг. 3



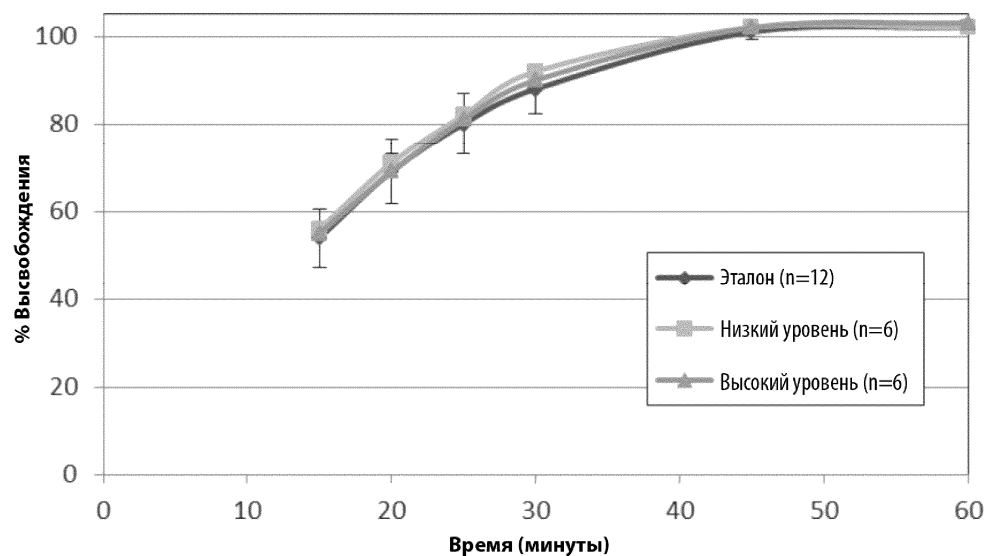
Фиг. 4



Фиг. 5

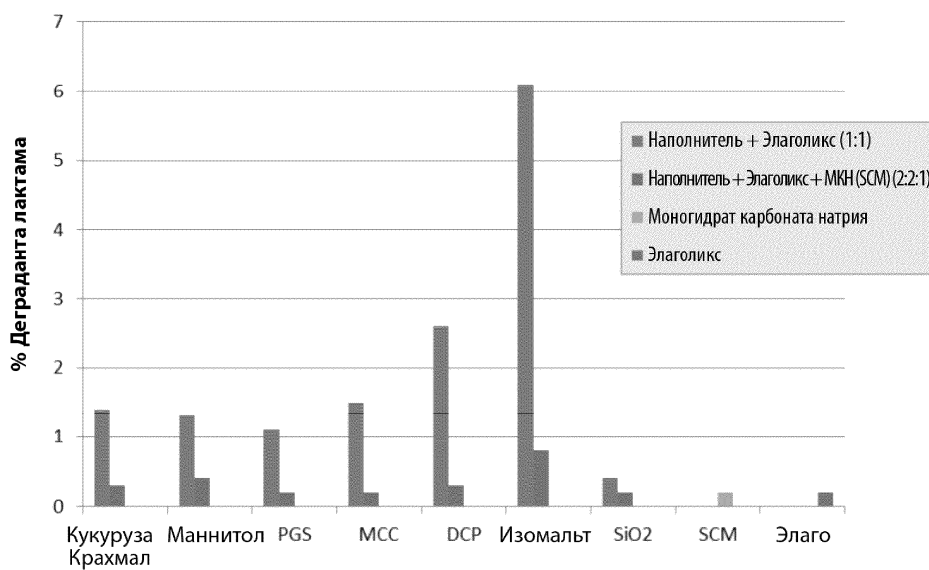


Фиг. 6



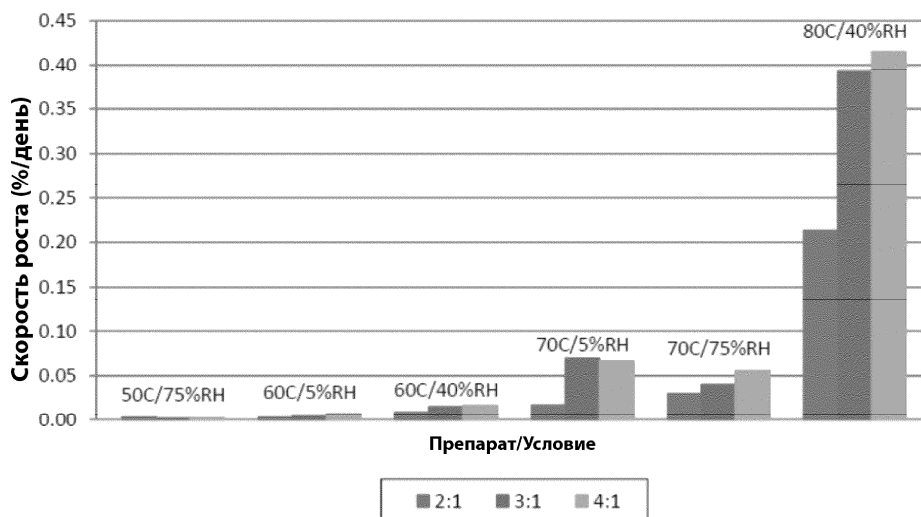
Фиг. 7

Стабильность элаголикса – Смеси наполнителя с и без моногидрата карбоната натрия
после 1 недели хранения в открытой посуде при 65°C/75%ОВ

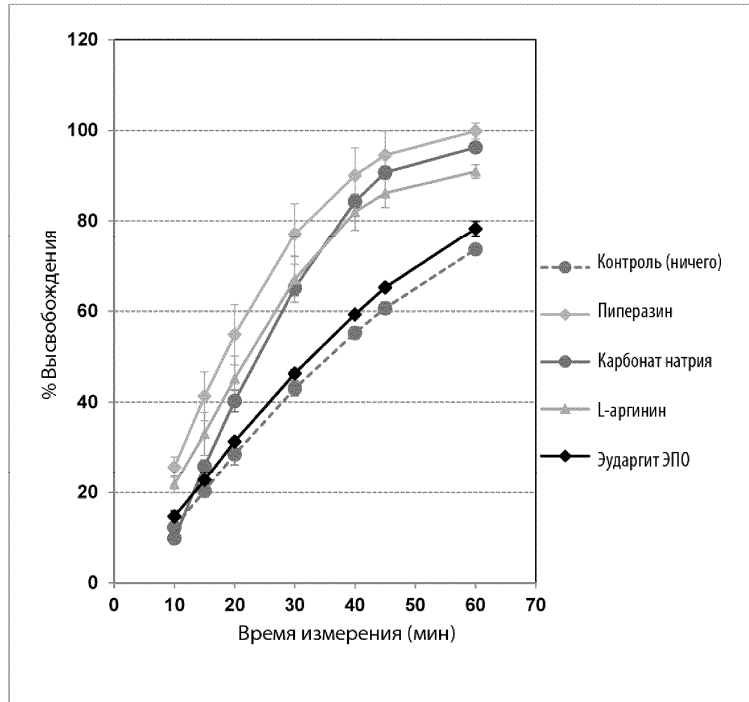


Фиг. 8

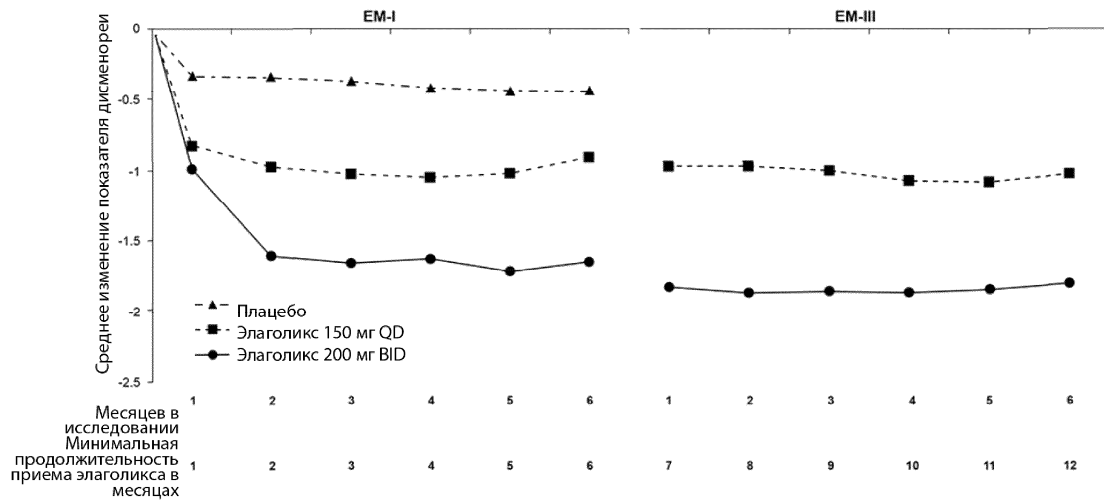
Дegrадант лактама (компонент В)



Фиг. 9

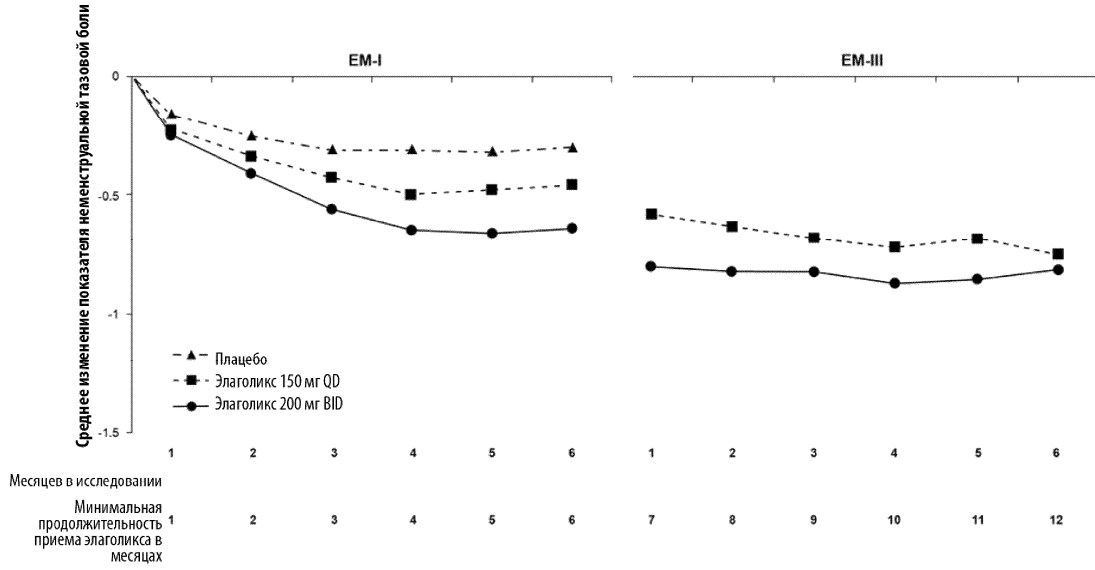


Фиг. 10



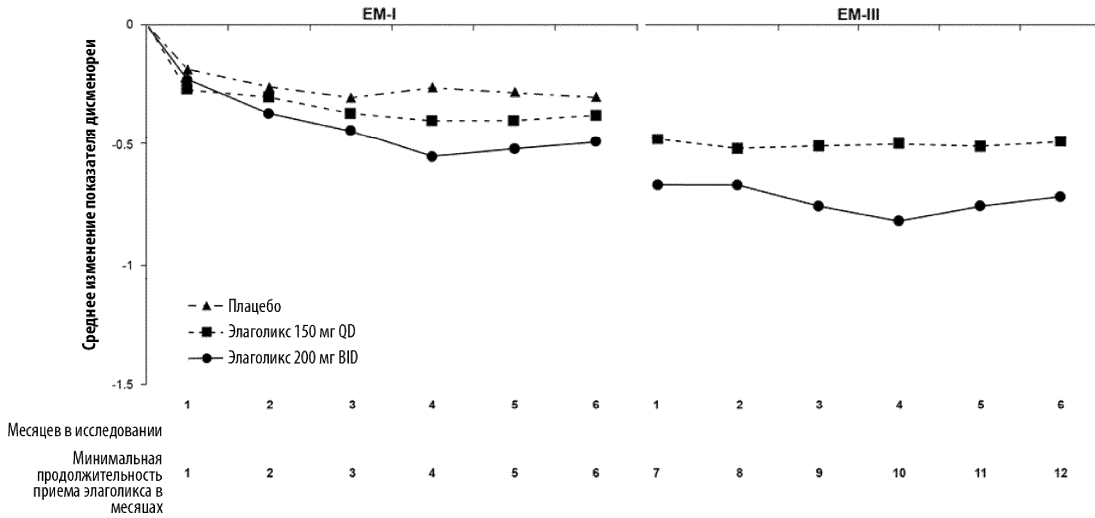
Начальные значения и значения ежемесячных визитов были основаны на среднем за 35 дней.

Фиг. 11



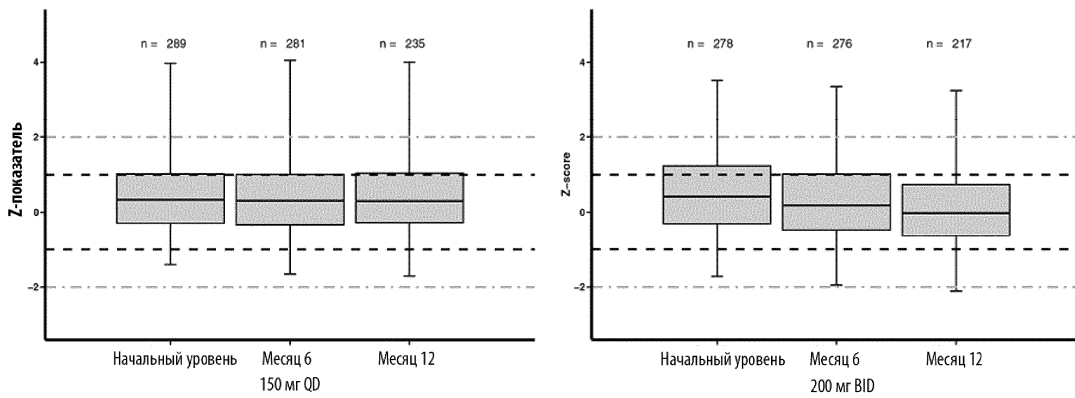
Начальные значения и значения ежемесячных визитов были основаны на среднем за 35 дней.

Фиг. 12



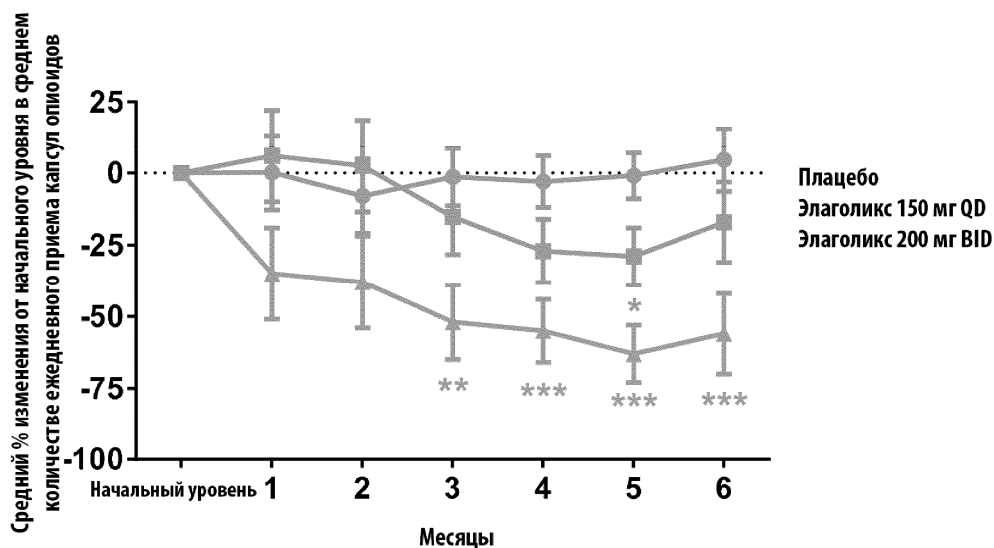
Начальные значения и значения ежемесячных визитов были основаны на среднем за 35 дней.

Фиг. 13

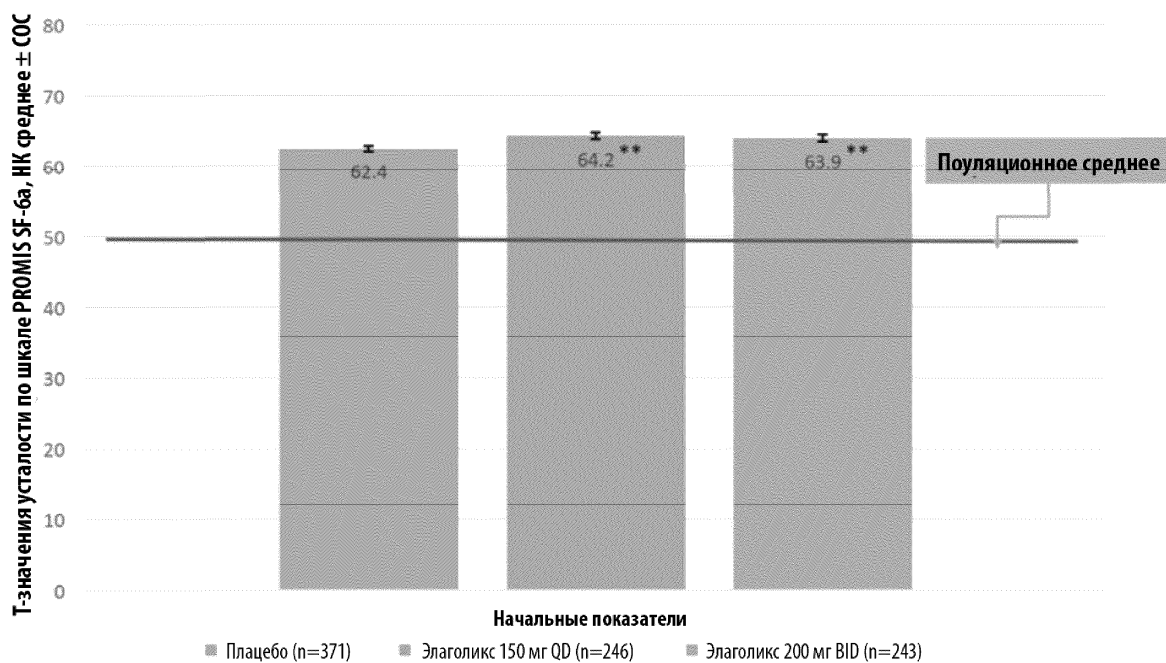


Прямоугольники представляют медианное значение (сплошная толстая линия) с 25% и 75% квантилями; отрезки отклонений – минимальные и максимальные значения. прерывистые линии с черточками - пороги +1 и -1 (черный) z-показателя, и прерывистые линии с точками - пороги +2 и -2 (серый) z-показателя

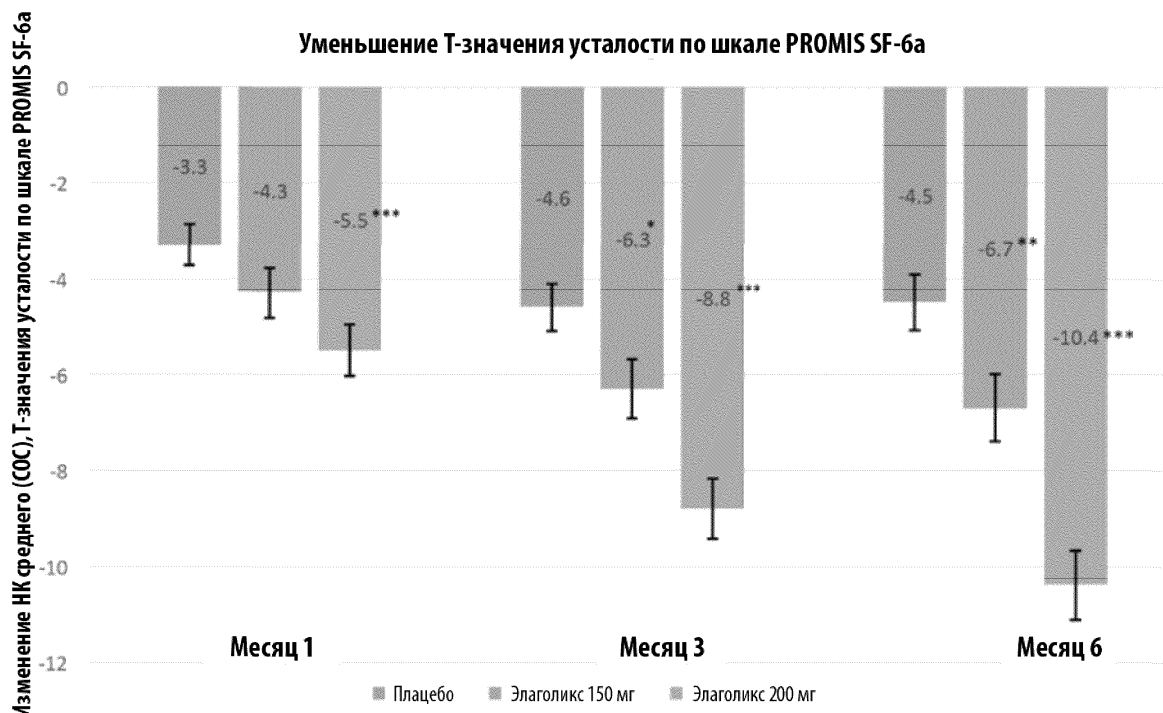
Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17

