

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046898

(13) B1

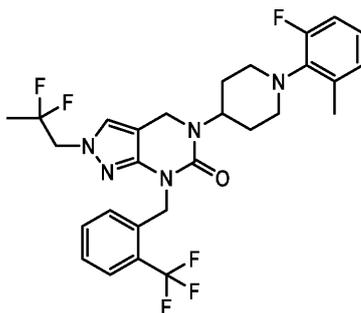
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>A61K 9/107</i> (2006.01) |
| 2024.05.07 | | <i>A61K 9/48</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61K 31/00</i> (2006.01) |
| 202290224 | | <i>A61K 47/10</i> (2017.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61K 47/14</i> (2017.01) |
| 2020.07.08 | | <i>A61K 47/22</i> (2006.01) |
| | | <i>A61K 47/44</i> (2017.01) |

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ
ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ**

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| (31) PCT/EP2019/068419 | Сильви (FR), Гайзелер Оливер, |
| (32) 2019.07.09 | Херрман Шарлиза, Хаблер Фрэнсис, |
| (33) EP | Мерфи Марк, Реннеберг Дорте, |
| (43) 2022.06.08 | Штамм Зимон, Фон Раумер Маркус |
| (86) PCT/EP2020/069230 | (CH) |
| (87) WO 2021/005101 2021.01.14 | (74) Представитель: |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец: | Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., |
| ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД | Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов |
| (CH) | А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., |
| (72) Изобретатель: | Кузнецова Т.В. (RU) |
| Амбюль Михаэль, Фурнье Эльвира, | (56) WO-A1-2005063209 |
| Фрешар Амандина (CH), Фруадво | WO-A1-2019137927 |

- (57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые являются самоэмульгирующимися, самомикрoэмульгирующимися или самонаэмульгирующимися в водной среде, содержащим соединение: 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-он



и смесь вспомогательных веществ, которая содержит одно или несколько липофильных вспомогательных веществ; одно или несколько гидрофильных поверхностно-активных веществ; и необязательно один или несколько гидрофильных соразтворителей. Также изобретение относится к кристаллической форме указанного соединения и к её применению для получения композиций в соответствии с изобретением. Также изобретение относится к применению композиций в фармацевтическом производстве для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и расстройств, связанных с патогенетическими событиями, которые опосредованы повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR.

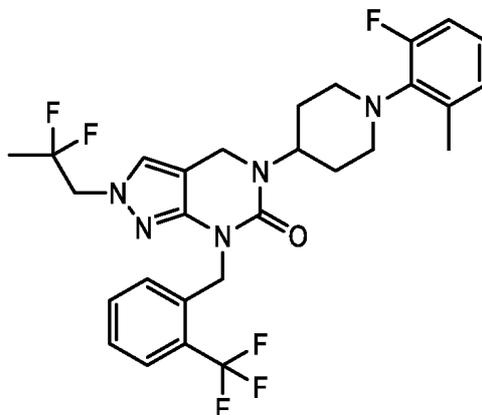
B1

046898

046898

B1

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые являются само-эмульгирующимися, самомикрoэмульгирующимися или самонаноэмульгирующимися в водной среде, содержащим в качестве активного ингредиента соединение 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-он, где указанное соединение в дальнейшем также называется СОЕДИНЕНИЕ:



Изобретение также относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в форме свободного основания, и к её применению для получения композиций в соответствии с изобретением. Также изобретение относится к применению в фармацевтическом производстве композиций в соответствии с изобретением для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и расстройств, связанных с патогенетическими событиями, которые опосредованы повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR.

Соединение представляет собой соединение класса II BCS, имеющее logP 6,9 (измерено в октанол/фосфатном буферном солевом растворе - pH 7,4). Получение СОЕДИНЕНИЯ, которое представляет собой модулятор рецептора C5a, и его медицинское применение, особенно для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и расстройств, связанных с патогенетическими событиями, которые опосредованы повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR, таких как васкулитные заболевания или расстройства, воспалительные заболевания или расстройства, включающие внутрисосудистое высвобождение микровезикул, иммунокомплексные (IC) заболевания или расстройства, нейродегенеративные заболевания или расстройства, обусловленные активацией комплемента воспалительные заболевания или расстройства, буллезные заболевания или расстройства, заболевания или расстройства связанные с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением, воспалительные заболевания или расстройства кишечника, и аутоиммунные заболевания или расстройства; а также при контактной чувствительности или воспалении, которые вызваны контактом с искусственными поверхностями; повышенная активация лейкоцитов и тромбоцитов (и их инфильтрация в ткани); патологические последствия, связанные с интоксикацией или травмой, как например, травма, кровоизлияние, шок, или хирургическое вмешательство, включая трансплантацию, такие последствия, как полиорганная недостаточность (MOF), септический шок, шок из-за интоксикации или острое воспалительное поражение легких; патологические последствия, связанные с инсулинозависимым сахарным диабетом; инфаркт миокарда или тромбоз; отек или повышенная проницаемость капилляров; снижение коронарной эндотелиальной дисфункции, вызванной искусственным кровообращением и/или кардиopleгией; или злокачественное новообразование; описаны в PCT/EP2019/050372.

C5aR1 (CD88) представляет собой рецептор, связанный с семьёю трансмембранными G-белками (GPCR), принадлежащий к семейству родопсिनоподобных, ген которого расположен на хромосоме 19. Он соединяется с чувствительным к коклюшному токсину Galpha2, Galpha3 или нечувствительным к коклюшному токсину Galpha16 и инициирует несколько нижестоящих сигнальных путей. C5aR1 экспрессируется на ряде типов иммунных клеток, включая моноциты, нейтрофилы, тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Кроме того, он экспрессируется на многих других типах клеток, включая гепатоциты, легочные и эндотелиальные клетки, микроглию, нейроны и почечные гломерулярные клетки. Описан ряд лигандов, которые связываются с C5aR. К ним относятся C5a, C5adesArg и C5a + 1kDa. C5a - центральная эффекторная молекула системы комплемента, которая сама по себе представляет собой сложный ферментативный каскад, эволюционировавший для критического дополнения иммунной системы против вторжения патогенов, однако значительный объем доказательств показывает, что непреднамеренная активация комплемента приводит ко многим острым воспалительным расстройствам и аутоиммунным заболеваниям (Ricklin, D., et al. (2010) "Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis." Nat Immunol 11(9): 785-797) и, в частности, было показано, что уровень C5a повышен при ряде этих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Система комплемента активируется четырьмя путями: классический путь и путь лектина, связывающего маннозу (MBL), который аналогичен классическому пути, за исключением этапов начального распознавания и активации, которые распознают патогены или комплексы антител. Альтернативный путь активируется путем связывания спонтанно активированного белка

С3 комплемента (фрагмент С3b) с поверхностью патогена. Все эти три пути приводят к возможному образованию С3-конвертаз, что является точкой, где сходятся 3 пути (Guo, R. F. and P. A. Ward (2005) *Annu Rev Immunol* 23: 821-852). Впоследствии С3 конвертазы приводят к образованию анафалатоксинов С3а и С5а вместе с другими белками комплемента, необходимыми для образования комплекса атаки на мембрану. Четвертый путь, внешний путь, включает протеазы плазмы (например, эластаза, тромбин), которые действуют непосредственно на С3 или С5, что приводит к последующей продукции С3а и С5а. Анафалатоксин С5а приводит к привлечению и активации воспалительных клеток врожденной и адаптивной системы, отчасти за счет усиления экспрессии молекул клеточной адгезии, высвобождения ферментов на основе гранул, замедленного или усиленного апоптоза, фагоцитоза, окислительного взрыва, секреции гистамина и высвобождения и хемотаксиса. Кроме того, он вызывает высвобождение других провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, простагландины и лейкотриены (N.S. Merle et al. (2015) "Complement System Part II: Role in Immunity." *Front Immunol* 6: 257), активацию эндотелиальных клеток и проницаемости сосудов, что может привести к событиям, в конце которых может развиться тромботическая микроангиопатия. Следовательно, С5а представляет собой одну из самых мощных воспалительных молекул, вырабатываемых во время иммунных ответов, и из-за своей фундаментальной биологии он потенциально вовлечен в очень широкий спектр патологий (Janeway's Immunobiology, 8th edition (2012), Kenneth Murphy, Garland Science, p. 48-72).

С5а занимает центральное место в иммунной системе и, как таковой, играет важную роль в ключевых аспектах воспаления и повреждения тканей. Кроме того, в литературе имеется значительное количество экспериментальных данных, указывающих на причастность повышенных уровней С5а к ряду заболеваний и расстройств, в частности, к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям и расстройствам (Ricklin, D., et al. (2010) *Nat Immunol* 11(9): 785-797).

Существует множество доказательств того, что С5а и его рецептор С5аR способствуют васкулитам, которые демонстрируют, что уровни С5а повышены и вызывают миграцию лейкоцитов и последующее воспаление, которое затем приводит к возможному разрушению стенок сосудов (Charles J., et al (2013) *Semin Nephrol* 33(6): 557-564; *Vasculitis*, 2nd Edition (2008), Edited by Ball and Bridges, Oxford University Press, pp 47-53; Huang, Y. M., et al. (2015) *Arthritis Rheumatol* 67(10): 2780-2790; Kallenberg, C. G. and P. Heeringa (2015) *Mol Immunol* 68(1): 53-56). Ингибирование С5аR антагонистом С5аR было эффективным при ослаблении NCGN, индуцированного антимиелопероксидазой (МРО), у мышей, экспрессирующих человеческий рецептор С5а (Xiao, H. et al (2014) *J Am Soc Nephrol* 25(2): 225-231) и была подтверждена эффективность в исследовании II фазы у пациентов с васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA). Следовательно, антагонист С5а может быть полезен для лечения васкулитов, таких как ANCA-ассоциированный васкулит, лейкоцитарный васкулит, гранулематоз Вегенера, микроскопического полиангиита, синдрома Черджа-Стросса, пурпуры Шенлейна-Геноха, узелкового полиартериита, быстро прогрессирующего гломерулонефрита (РПГН), криоглобулинемии, гигантоклеточного артериита (ГКА), болезни Бехчета и синдрома Такаюсу (ТАК).

С5а образуется, когда человеческая кровь контактирует с искусственными поверхностями, такими как процедуры экстракорпорального кровообращения и гемодиализа, например, на искусственной поверхности аппарата сердца и легких в сочетании с сосудистой хирургией, такой как шунтирование коронарной артерии или замена сердечного клапана, или на поверхностях аппарата для диализа почек (Howard, R. J., et al. (1988) *Arch Surg* 123(12): 1496-1501; Kirklin, J. K., et al. (1983) *J Thorac Cardiovasc Surg* 86(6): 845-857; Craddock, P. R., et al.

(1977) *J Clin Invest* 60(1): 260-264; Craddock, P. R., et al. (1977) *N Engl J Med* 296(14): 769-774) или в связи с контактом с другими искусственными сосудами или поверхностями контейнеров (например, вспомогательными желудочковыми устройствами, аппаратами с искусственным сердцем, трансфузионными трубками, мешками для хранения крови, плазмаферезом, тромбоцитферезом и т.п.). Как таковые антагонисты С5аR могут оказаться полезными для предотвращения пагубных последствий контактной чувствительности и/или воспаления, вызванных контактом с искусственными поверхностями. Кроме того, это может быть полезно при лечении воспалительных заболеваний, связанных с высвобождением внутрисосудистых микровезикул, таких как, например, тромботическая микроангиопатия и серповидноклеточная анемия (Zecher, D., et al. (2014) *Arterioscler Thromb Vase Biol* 34(2): 313-320). Антагонист С5аR может также оказаться полезным при некоторых гематологических заболеваниях, которые связаны с активацией свертывающей и фибринолитической систем, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), пернициозной анемией, тепловой и холодной аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА), антифосфолипидным синдромом и связанными с ним осложнениями, артериальным и венозным тромбозом, осложнениями беременности, такими как повторный выкидыш и гибель плода, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода, ремоделирование шейки матки и преждевременные роды, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) и аллергические трансфузионные реакции. С5-специфическое гуманизированное антитело экулизумаб одобрено для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) (Wong EK, Kavanagh D, *Transl Res.* (2015) 165(2):306-20) и было показано, что он эффективен при транспланта-

ции почек, таких как острое опосредованное антителами отторжение почечного аллотрансплантата и болезнь Холодовых агглютининов, что дополнительно подтверждает потенциальную роль антагонистов C5aR в этих заболеваниях.

Было описано, что при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда C5a выполняет важную функцию. Истощение комплемента уменьшило размер инфаркта миокарда у мышей (Weisman, H. F., T. et al. (1990) *Science* 249(4965): 146-151; De Hoog, V. C., et al. (2014) *Cardiovasc Res* 103(4): 521-529) и лечение антителами против C5a уменьшало повреждение в модели ишемии-реперфузии задних конечностей на крысах (Bless, N. M., et al. (1999) *Am J Physiol* 276(1 Pt 1): L57-63). Реперфузионное повреждение во время инфаркта миокарда также заметно уменьшилось у свиней, которым повторно вводили моноклональный анти-C5a IgG (Amsterdam, E. A., et al. (1995) *Am J Physiol* 268(1 Pt 2): H448-457). Рекомбинантный антагонист C5aR человека уменьшает размер инфаркта в модели хирургической реваскуляризации у свиньи (Riley, R. D., et al. (2000) *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(2): 350-358) предоставляя доказательство полезности антагониста C5aR при этих заболеваниях. Кроме того, заболевания, связанные с ишемией/реперфузионным повреждением, такие как, возникающие в результате трансплантации, включая трансплантацию твердых органов, где C5a, как было показано, играет важную роль (Farrar, C. A. and S. H. Sacks (2014) *Curr Opin Organ Transplant* 19(1): 8-13), может получить пользу от антагониста C5aR, так же как и связанные с ним синдромы, такие как ишемическое реперфузионное повреждение, ишемический колит и ишемия сердца (Mueller, M., et al. (2013) *Immunobiology* 218(9): 1131-1138).

Кроме того, заболевания, в которых играет роль комплемент, такие как коронарный тромбоз (Distelmaier, K., et al. (2009) *Thromb Haemost* 102(3): 564-572), окклюзия сосудов, послеоперационная реокклюзия сосудов, атеросклероз, травматическое повреждение центральной нервной системы, аритмогенная кардиомиопатия (Mavroidis, M., et al. (2015) *Basic Res Cardiol* 110(3): 27) and Gaucher disease (Pandey et al. (2017) *Nature* 543: 108-112) и болезнь Гоше (Pandey et al. (2017) *Nature* 543: 108-112) могут также получить пользу от антагониста C5aR. Таким образом, модуляторы C5aR можно использовать с профилактической целью у пациента с риском инфаркта миокарда или тромбоза (т.е. у пациента, у которого есть один или несколько признанных факторов риска инфаркта миокарда или тромбоза, такие как, помимо прочего, ожирение, курение, высокое кровяное давление, гиперхолестеринемия, предшествующий или генетический инфаркт миокарда или тромбоз в анамнезе) с целью снижения риска инфаркта миокарда или тромбоза.

C5a вызывает повышенную проницаемость капилляров и отек, активацию лейкоцитов и тромбоцитов и инфильтрацию тканей, а также сужение бронхов (Sarma, J. V. and P. A. Ward (2012) *Cell Health Cytoskeleton* 4: 73-82; Czermak, B. J., et al. (1998) *J Leukoc Biol* 64(1): 40-48). Было показано, что введение моноклонального антитела против C5a уменьшает экстракорпоральное кровообращение и коронарную эндотелиальную дисфункцию, вызванную кардиоплегией (Tofukuji, M., et al. (1998) *J Thorac Cardiovasc Surg* 116(6): 1060-1068).

C5a и его рецептор также вовлечены в патогенез острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) (Hammerschmidt, D. E., et al. (1980) *Lancet* 1(8175): 947-949), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (Marc, M. M., et al. (2004) *Am J Respir Cell Mol Biol* 31(2): 216-219), и полиорганной недостаточности (ПОН) (Huber-Lang, M., et al. (2001) "Role of C5a in multiorgan failure during sepsis." *J Immunol* 166(2): 1193-1199; Heideman, M. and T. E. Hugli (1984) *J Trauma* 24(12): 1038-1043;). C5a увеличивает продукцию моноцитами двух важных провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1, которые способствуют патологии при этих заболеваниях. На животных моделях септического шока также было показано, что C5a играет важную роль в развитии повреждения тканей и, в частности, повреждения легких (Smedegard, G., et al. (1989) *Am J Pathol* 135(3): 489-497; Unnewehr, H., et al. (2013) *J Immunol* 190(8): 4215-4225). В моделях сепсиса с использованием крыс, свиней и приматов, кроме человека, антитела против C5a, вводимые животным до лечения эндотоксином или *E. coli*, приводили к уменьшению повреждения тканей, а также уменьшению продукции IL-6 (Hopken, U., et al. (1996) *Eur J Immunol* 26(5): 1103-1109; Stevens, J. H., et al. (1986) *J Clin Invest* 77(6): 1812-1816). Было показано, что ингибирование C5a поликлональными антителами против C5a значительно улучшает показатели выживаемости в модели сепсиса с перевязкой слепой кишки/пункцией у крыс (Czermak, B. J., et al. (1999) *Nat Med* 5(7): 788-792). На той же модели сепсиса было показано, что антитела против C5a ингибируют апоптоз тимоцитов (Guo, R. F., et al. (2000) *J Clin Invest* 106(10): 1271-1280). Антитела против C5a также были защитными в модели повреждения легких у крыс с использованием фактора яда кобры, а также в случае повреждения легких, вызванного иммунным комплексом (Mulligan, M. S., et al. (1996) *J Clin Invest* 98(2): 503-512). Важность C5a в опосредованном иммунным комплексом повреждении легких была также показана на мышах (Bozic, C. R., et al. (1996) *Science* 273(5282): 1722-1725). Следовательно, антагонист C5aR может быть полезен при многих воспалительных заболеваниях и связанных состояниях, включая нейтропению, сепсис, септический шок, инсульт, воспаление, связанное с тяжелыми ожогами (Hoesel, L. M., et al. (2007) *J Immunol* 178(12): 7902-7910), остеоартроз (Yuan, G., et al. (2003) *Chin Med J (Engl)* 116(9): 1408-1412), а также острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) (у взрослых), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (Pandey, M. K. (2013) *Curr Allergy Asthma Rep* 13(6): 596-606), синдром системного воспалительного ответа (ССВО), отторжение тканевого трансплантата, сверхострое

отторжение пересаженных органов и т.п., а также синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Кроме того, антагонисты C5aR могут быть полезны при лечении патологических последствий, связанных с инсулинозависимым сахарным диабетом, таких как диабетическая болезнь почек (Li, L., et al. (2015) *Metabolism* 64(5): 597-610), диабетическая ретинопатия (Cheng, L., et al. (2013). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(13): 8191-8198), волчаночная нефропатия (Bao, L., et al. (2005) *Eur J Immunol* 35(8): 2496-2506), нефрит Хеймана, мембранозный нефрит и другие формы гломерулонефрита, такие как гломерулопатия С3, включая болезнь плотных отложений (БПД) (Zhang et al., *Clin J Am Soc Nephrol* (2014) 9: 1876-1882). Кроме того, было показано, что соединение экулизумаб потенциально полезно для лечения оптического нейромиеелита.

Антагонисты C5aR существенно снижают индуцированный овальбумином (OVA) приток общих клеток (60%), нейтрофилов (66%) и эозинофилов (65%) при отборе проб промывной жидкости, что позволяет предположить, что блокада C5aR может представлять собой новый терапевтический агент для снижения астматических исходов (Staab, E. B., et al. (2014) *Int Immunopharmacol* 21(2): 293-300).

Система комплемента и, в частности, C5a способствуют развитию многих буллезных заболеваний, среди прочего, за счет активации врожденных сплотов, включая тучные клетки и нейтрофилы (например, буллезный пемфигоид, приобретенный буллез, листовидная пузырчатка и обыкновенная пузырчатка). Считается, что отслоение эпидермальных базальных кератиноцитов от подлежащей базальной мембраны вызвано аутоантителами к кератиноцитам на кожной базальной мембране, что приводит к образованию пузырей и высокому притоку нейтрофилов как в верхние слои дермы, так и в полости пузырей. В экспериментальных моделях уменьшение количества нейтрофилов или отсутствие комплемента (общего или C5-селективного) может ингибировать образование субэпидермальных волдырей (Heimbach, L., et al. (2011) *J Biol Chem* 286(17): 15003-15009; Gammon, W. R. (1989) *Immunol Ser* 46: 509-525). Недавно появились данные, позволяющие предположить, что ингибирование C5a может оказаться полезным при лечении кожного заболевания гнойный гидраденит, где в открытом клиническом исследовании фазы II было показано, что антитело против человеческого C5a улучшает исход болезни. Следовательно, антагонист рецептора C5a может быть полезен при буллезных заболеваниях.

Считается, что комплемент важен при патологии воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), и обнаружено, что C5aR экспрессируется в эпителиальных клетках толстой кишки. (Cao, Q., et al. (2012) *Am J Physiol Cell Physiol* 302(12): C1731-1740). Кроме того, фармакологическое ингибирование активности C5a пептидным антагонистом C5aR PMX205 эффективно для предотвращения DSS-индуцированного колита, обеспечивая дополнительные доказательства того, что нацеливание на CD88 у пациентов с синдромом раздраженного кишечника ВЗК, язвенным колитом, болезнью Крона, воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) (Johswich, K., et al. (2009) *Inflamm Bowel Dis* 15(12): 1812-1823) может иметь терапевтическую пользу (Woodruff, T. M., et al. (2003) *J Immunol* 171(10): 5514-5520; Jain, U., et al. (2013) *Br J Pharmacol* 168(2): 488-501).

Существует множество доказательств, указывающих на роль C5a и его рецептора в патологиях ЦНС. Экспрессия C5aR повышается на реактивных астроцитах, микроглии и эндотелиальных клетках в воспаленной центральной нервной системе человека (O'Barry, S. A., et al. (2001) *J Immunol* 166(6): 4154-4162; Gasque, P., et al. (1997) *Am J Pathol* 150(1): 31-41) и C5a участвует в патогенезе многих нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз (БАС) (Mantovani, S., et al. (2014) *J Neuroimmunol* 276 (1-2): 213-218; Humayun, S., et al. (2009) *J Neuroimmunol* 210 (1-2): 52-62; Woodruff, T. M., et al. (2008) *J Immunol* 181 (12): 8727-8734), болезнь Альцгеймера (Fonseca, M. I., et al. (2013) *J Neuroinflammation* 10: 25; Ager, R. R., et al. (2010) *J Neurochem* 113(2): 389-401), болезнь Паркинсона (Wang, X. J., et al. (2007) *Neurochem Int* 50 (1): 39-50) и болезнь Хантингтона (Singhrao et al. (1999) *Experimental Neurology* 159, 362-376). Кроме того, обнаружено повышение уровня C5a в спинномозговой жидкости пациентов с синдромом Гийена-Барре (Hartung, H. P., et al. (1987) *Neurology* 37(6): 1006-1009; Wakerley, V. R. and N. Yuki (2015) *Expert Rev Neurother* 15(8): 847-849) и было обнаружено, что антитело против C5 эффективно снижает невропатию у мышей (Halstead, S. K., et al. (2008) *Brain* 131 (Pt 5): 1197-1208; Basta, M. and D. R. Branch (2014) *Clin Exp Immunol* 178 Suppl 1: 87-88). Кроме того, ингибирование рецептора C5a облегчает экспериментальную волчанку в ЦНС (Zwirner, J., et al. (1999) *Mol Immunol* 36(13-14): 877-884; Jacob, A., V. Hack, et al. (2010) *J Neuroimmunol* 221(1-2): 46-52). Следовательно, антагонисты C5aR, представленные в настоящем документе, могут использоваться для лечения БАС, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, а также снижения когнитивной функции, связанного с операцией в условиях искусственного кровообращения и связанными с ней процедурами в дополнение к вовлечению центральной нервной системы в заболевания, такие как СКВ, синдром Шегрена и связанные с ним иммунологические профили.

При многих аутоиммунных заболеваниях обнаруживаются отложения иммуноглобулина G-содержащего иммунного комплекса (ИК). Они вносят свой вклад в патофизиологию заболеваний, которые часто проявляются в различных органах тела, включая почки, сердце, легкие, печень, кровеносные сосуды, нервную систему и кожу. Существует множество таких заболеваний ИК, например, системная красная волчанка (СКВ), криоглобулинемия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена (Lawley, T. J., et al. (1979) *J Immunol* 123(3): 1382-1387), синдром Гудпасчера (заболевание с образованием антител к базаль-

ной мембране клубочков) и гиперчувствительность. Иммуные комплексы, как известно, индуцируют конвертазы C5, приводящие к продукции C5a, которая впоследствии способствует этим заболеваниям (Karsten, C. M. and J. Kohl (2012) *Immunobiology* 217(11): 1067-1079). Было показано, что в моделях на животных, воспроизводящих механизмы активации комплемента ИК, важную роль играет C5aR. Исследования показывают, что мыши с дефицитом C5aR и использование пептидного антагониста C5aR приводят к защите от повреждения тканей, вызванного ИК (Strachan, A. J., et al. (2000) *J Immunol* 164 (12): 6560-6565; Kohl, J. and J. E. Gessner (1999) *Mol Immunol* 36 (13-14): 893-903; Baumann, U., et al. (2000) *J Immunol* 164 (2): 1065-1070). Таким образом, ингибиторы C5aR могут быть полезны для лечения заболеваний ИК, включая аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит (Jose, P. J., et al. (1990) *Ann Rheum Dis* 49(10): 747-752; Grant, E. P., et al. (2002) *J Exp Med* 196(11): 1461-1471; Yuan, G., et al. (2003) *Chin Med J (Engl)* 116(9): 1408-1412), остеоартрит, системная красная волчанка (Porcel, J. M., et al. (1995) *Clin Immunol Immunopathol* 74(3): 283-288; Pawaria, S., et al. (2014) *J Immunol* 193(7): 3288-3295), волчаночный нефрит (Baو, L., et al. (2005) *Eur J Immunol* 35(8): 2496-2506), волчаночный гломерулонефрит и IgA-нефропатия (Liu, L., et al. (2014) *J Clin Immunol* 34(2): 224-232), нефрит Хеймана, мембранозный нефрит и другие формы гломерулонефрита, васкулита, дерматомиозита (Fiebiger, E., et al. (1998) *J Clin Invest* 101(1): 243-251), пузырчатка, системный склероз (склеродермия) (Sprott, H., et al. (2000) *J Rheumatol* 27(2): 402-404), бронхиальная астма, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера (и связанный с ним гломерулонефрит и легочное кровотечение) (Ma, R., et al. (2013) *J Clin Immunol* 33(1): 172-178), иммуноваскулит и опосредованные комплементом тромботические микроангиопатии, включая атипичный гемолитико-уремический синдром (Song, D., et al. (2015) *Am J Reprod Immunol* 74(4): 345-356; Davin, J. C., N. C. van de Kar (2015) *Ther Adv Hematol* 6(4): 171-185), смешанная криоглобулинемия, атопический дерматит (Neuber, K., R. et al. (1991) *Immunology* 73(1): 83-87; Dang, L., et al. (2015) *Mol Med Rep* 11(6): 4183-4189), и хроническая крапивница (Kaplan, A. P. (2004) *J Allergy Clin Immunol* 114(3): 465-474; Yan, S., et al. (2014) *J Dermatol Sci* 76(3): 240-245). Кроме того, было показано, что соединение экулизумаб потенциально полезно для лечения миастении и антифосфолипидного синдрома.

C5a присутствует в псориатических бляшках, и также сообщалось об экспрессии C5aR при псориазе, когда Т-клетки, тучные клетки нейтрофилов и дендритные клетки участвуют в патогенезе заболевания и являются хемотаксическими по отношению к C5a (Diani, M., G. Altomare and E. Reali (2015) *Autoimmun Rev* 14(4): 286-292). Накопление нейтрофилов под роговым слоем наблюдается в сильно воспаленных областях псориатических бляшек, а экстракты псориатических поражений (чешуек) содержат сильно повышенные уровни C5a и проявляют сильную хемотаксическую активность по отношению к нейтрофилам, эффект, который можно подавить добавлением антитела C5a. Кроме того, Т-клетки и нейтрофилы при определенных условиях химиотерапевтически притягиваются к C5a (Nataf, S., et al. (1999) *J Immunol* 162(7): 4018-4023; Tsuji, R. F., et al. (2000) *J Immunol* 165(3): 1588-1598; Werfel, T., et al. (1997) *Arch Dermatol Res* 289(2): 83-86; Mrowietz, U., et al. (2001) *Exp Dermatol* 10(4): 238-245), что означает, что антагонисты C5aR могут быть полезны при лечении псориаза. Кроме того, комплемент участвует в патогенезе глаукомы (Howell et al. (2011), *J. Clin. Invest.* 121(4): 1429-1444). Кроме того, существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о полезной роли антагонистов C5aR в лечении рака с помощью блокаторов контрольных точек. Например, сообщалось, что антитело против рецептора C5aR (IPH5401) эффективно на мышиных моделях рака (web page Innate Pharma - IPH5401, 2018; <https://www.innate-pharma.com/en/pipeline/iph5401-first-class-anti-c5ar-mab>; Zah H., et al. (2017) *Oncoimmunology* 6(10): e1349587; Wang Y., et al., (2016) *Cancer Discovery* 6(9) 1022-1035).

Следовательно, существует потребность в новых модуляторах малых органических молекул рецептора C5a (C5aR), особенно в антагонистах C5aR, которые могут быть полезны для ингибирования патогенетических событий, связанных с повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям на основе липидов, которые являются самоэмульгирующимися, самомикроэмульгирующимися, или самонаноэмульгирующимися в водной среде, для перорального введения СОЕДИНЕНИЯ; таким образом, что образуется самоэмульгирующаяся система доставки лекарственного средства (SEDDS), самомикроэмульгирующаяся система доставки лекарственного средства (SMEDDS), или самонаноэмульгирующаяся система доставки лекарственного средства (SNEDDS).

Классификация систем доставки на основе липидов была первоначально предложена Pouton et al. в 2000 г. (см., например, C.W. Pouton, *Eur. J. Pharm. Sci.* 11 (2000) S93-S98; Feeney et al. ; *Advanced Drug Delivery Reviews* 101 (2016) 167-194), и можно быть подsumирована следующим образом:

Тип I Масла	Тип II SEDDS	Тип IIIA/ Тип IIIB SEDDS, SMEDDS, или SNEDDS	Тип IV Без липидов
Липиды, без поверхностно-активного вещества	Отсутствие водорастворимых компонентов	Включает липидное вспомогательное вещество и водорастворимые поверхностно-активные вещества и возможно сорастворители	Содержит только водорастворимые поверхностно-активные вещества и сорастворители
Отсутствие дисперсии или ограниченная дисперсия	Эмульсия	Тип IIIA: тонкая эмульсия Тип IIIB: прозрачная дисперсия	Мицеллярный раствор
Требуется дигестия	Будет переварен	Дигестия может и не понадобиться	Ограниченная дигестия

При разбавлении в водной среде композиции типа IIIA обычно демонстрируют некоторую потерю растворяющей способности, особенно для композиций типов IIIB и IV, могут наблюдаться значительные фазовые изменения и потенциальная потеря растворяющей способности. Таким образом, растворяющая способность при разбавлении может быть важна для выбора конкретных вспомогательных веществ в такой композиции для данного активного ингредиента. Типичные композиции для различных систем доставки на основе липидов можно подsumмировать следующим образом:

Вспомогательные вещества в составе	Содержание состава (% масс./масс.)				
	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Масла (триглицериды или смешанные моно- и диглицериды)	100%	40-80%	40-80%	< 20%	-
Нерастворимые в воде поверхностно-активные вещества (HLB < 12)	-	20-60%	-	-	0-20%
Растворимые в воде поверхностно-активные вещества (HLB > 12)	-	-	20-40%	20-50%	30-80%
Гидрофильные сорастворители	-	-	0-40%	20-50%	0-50%

Такие фармацевтические композиции на основе липидов обычно образуют изотропную смесь, где обычно активный ингредиент растворяют в жидких или полутвердых вспомогательных веществах. Таким образом, хороший профиль растворимости без осаждения активного ингредиента из вспомогательных веществ, а также хороший профиль дисперсии и/или дигестии без осаждения активного ингредиента при введении в желудочно-кишечный тракт может считаться важным. Такие свойства можно проверить с помощью хорошо известных анализов *in vitro*. Кроме того, композиция, содержащая СОЕДИНЕНИЕ, может быть чувствительна к окислительному распаду активного ингредиента. Следовательно, подходящая фармацевтическая композиция СОЕДИНЕНИЯ требует хорошей химической стабильности соединения в таком составе.

Было обнаружено, что соединение BCS класса II 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-он может входить в состав композиций на основе липидов, которые представляют собой самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), самомикрoэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SMEDDS), или самонаноэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SMEDDS), подходящие для лекарственного препарата, предназначенного для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и расстройств, связанных с патогенетическими событиями, которые опосредованы повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR. Такие самоэмульгирующиеся, самомикрoэмульгирующиеся, или самонаноэмульгирующиеся (SEDDS, SMEDDS, или SNEDDS) фармацевтические композиции могут обладать такими полезными свойствами, как хорошая биодоступность и/или химическая стабильность и/или физическая стабильность. Кроме того, эти композиции могут подходить для относительно высокого содержания лекарственного средства; и могут приводить к быстрому всасыванию активного ингредиента *in vivo*, обеспечивая короткое начало фармакологического эффекта, и/или к низкой вариабельности всасывания *in vivo* между пациентами по сравнению с

альтернативными или стандартными составами.

Особыми композициями в соответствии с настоящим изобретением являются SEDDS, SMEDDS или SNEDDS композиции и аналогичные конкретному подмножеству систем типа III, классифицированных Pouton et al; т.е. эти композиции содержат одно или несколько липофильных вспомогательных веществ, одно или несколько гидрофильных поверхностно-активных веществ, и необязательно один или несколько гидрофильных соразтворителей. Отдельные предпочтительные композиции характеризуются тем, что они содержат одно или несколько липофильных вспомогательных веществ, которые представляют собой гидрофобное поверхностно-несколько активных веществ, одно или несколько гидрофильных поверхностно-активных веществ, и предпочтительно один или несколько гидрофильных соразтворителей.

Описание фигур

На фиг. 1 показана диаграмма порошковой рентгеновской дифракции СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1, как получено из примера 2. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, в следующих процентных соотношениях (относительные интенсивности пиков приведены в скобках) в указанных углах рефракции 2 тета (описаны выбранные пики из диапазона 3-30° 2 тета): 6.2° (22%), 9.5° (100%), 13.9° (16%), 14.4° (42%), 15.3° (13%), 15.7° (35%), 18.4° (15%), 18.6° (28%), 20.0° (15%), 21.5° (8%), 23.6° (37%), 24.9° (13%), и 25.8° (14%).

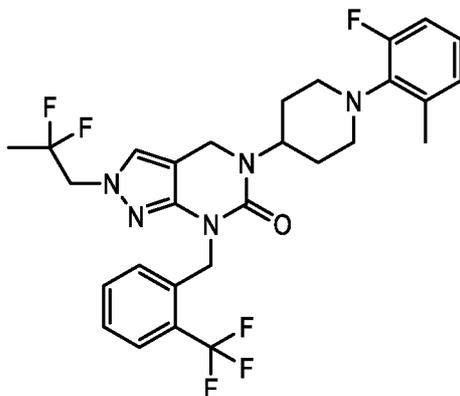
Во избежание какой-либо неопределенности, перечисленные выше пики описывают экспериментальные результаты порошковой рентгеновской дифракции, представленные на фиг. 1. Подразумевается, что, в отличие от приведенного выше списка пиков, требуется только выбор характерных пиков для полной и однозначной характеристики СОЕДИНЕНИЯ в соответствующей кристаллической форме согласно настоящему изобретению.

На диаграммах рентгеновской дифракции фиг. 1 угол преломления 2 тета (2 θ) представлен на горизонтальной оси и импульсы на вертикальной оси.

На фиг. 2 показана диаграмма порошковой рентгеновской дифракции СОЕДИНЕНИЯ в аморфной форме, как получено из примера 1.

Подробное описание изобретения

1) Первый аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые представляют собой самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), самомикрoэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SMEDDS), или самонаноэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SNEDDS), причем указанные фармацевтические композиции содержат соединение 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он (СОЕДИНЕНИЕ):



где СОЕДИНЕНИЕ находится в форме свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли (предпочтительно в форме свободного основания);

где указанные фармацевтические композиции содержат смесь вспомогательных веществ, которая содержит одно или несколько липофильных вспомогательных веществ (которое(ые) в особенности представляет(ют) собой одно или несколько гидрофобных поверхностно-активных веществ и/или одно или несколько маслообразных вспомогательных веществ);

одно или несколько гидрофильных поверхностно-активных веществ; и необязательно один или несколько гидрофильных соразтворителей.

2) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 1), где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% одного или нескольких липофильных вспомогательных веществ (которое(ые) в особенности представляет(ют) собой одно или несколько гидрофобных поверхностно-активных веществ и/или одно или несколько маслообразных вспомогательных веществ);

в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% одного или нескольких гидрофильных поверхностно-активных веществ; и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или нескольких гидрофильных соразривителей;

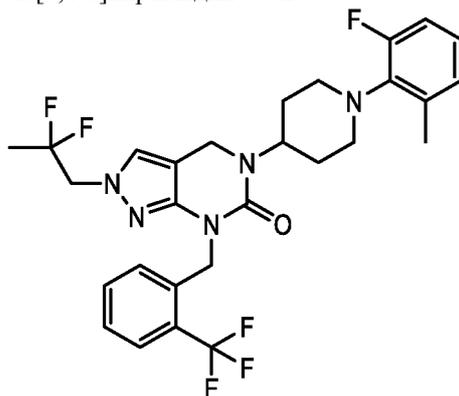
где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100;

где предпочтительно общее количество гидрофильного(ых) поверхностно-активного(ых) вещества(веществ) является по меньшей мере приблизительно на 10 мас.% выше, чем общее количество липофильного(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ).

Такие фармацевтические композиции вариантов осуществления 1) или 2) предпочтительно содержат СОЕДИНЕНИЕ в общем количестве приблизительно 0.05 мас.% - 5 мас.%, в частности в общем количестве приблизительно 0.075 мас.% - приблизительно 3 мас.%. Указанная смесь вспомогательных веществ предпочтительно присутствует в указанных фармацевтических композициях в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.%, особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%, где общее количество, выраженное в мас.%, указанной фармацевтической композиции составляет 100. Указанные фармацевтические композиции могут дополнительно содержать обычно применимые ингредиенты или добавки в особенности выбранные из одного или нескольких полимеров, включая полимерные ингибиторы кристаллизации, одного или нескольких антиоксидантов, одной или нескольких кислот, и/или одного или нескольких хелатирующих агентов; особенно одного или нескольких антиоксидантов. Предпочтительно, такие фармацевтические композиции являются химически и физически стабильными в течение определенного периода времени, в особенности, например, в течение 1 года или более.

3) Второй аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, особенно к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантами осуществления 1) или 2), которые содержат:

соединение 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-он:



где СОЕДИНЕНИЕ находится в форме свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли (предпочтительно в форме свободного основания); и

смесь вспомогательных веществ, которая содержит:

в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% одного или нескольких липофильных вспомогательных веществ, где указанное(ые) липофильное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из

гидрофобных поверхностно-активных веществ, выбранных из 1,2-пропандиоловых сложных эфиров моножирных кислот со средней длиной цепи и глицериновых сложных моно-/диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; и/или

маслообразных вспомогательных веществ, выбранных из триглицеридных масел со средней длиной цепи и 1,2-пропандиоловых сложных диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи;

в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% одного или нескольких гидрофильных поверхностно-активных веществ, где указанное(ые) гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью и полиэтиленгликоль-derivатизированных глицериновых сложных моно-/диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или нескольких гидрофильных соразривителей;

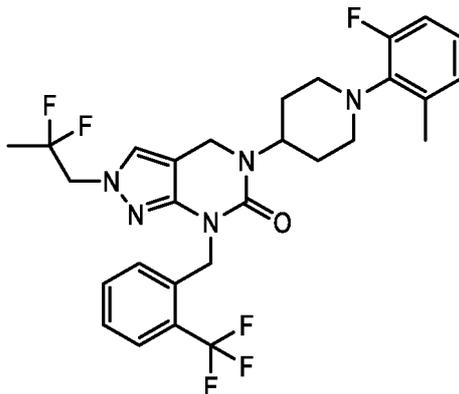
где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100;

где предпочтительно общее количество гидрофильного(ых) поверхностно-активного(ых) вещества(веществ) является выше, особенно по меньшей мере приблизительно на 10 мас.% выше (по отношению к соответствующим мас.% в смеси вспомогательных веществ), чем общее количество соответствующего(их) липофильного(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ).

4) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в со-

ответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 3), где указанные композиции содержат:

соединение 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-он:



где СОЕДИНЕНИЕ находится в форме свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли (предпочтительно в форме свободного основания); и

смесь вспомогательных веществ, которая содержит:

приблизительно 20-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество независимо выбрано из

гидрофобных поверхностно-активных веществ, выбранных из 1,2-пропандиоловых сложных эфиров моножирных кислот со средней длиной цепи и глицериновых сложных моно-/диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; или

маслообразных вспомогательных веществ, выбранных из триглицеридных масел со средней длиной цепи и 1,2-пропандиоловых сложных диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи;

приблизительно 30-80 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество независимо выбрано из полиэтиленгликоль-derivatизированных липидов с длиной цепью и полиэтиленгликоль-derivatизированных глицериновых сложных моно-/диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или нескольких гидрофильных соразрстворителей;

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100;

где предпочтительно общее количество гидрофильного поверхностно-активного вещества является выше, особенно по меньшей мере приблизительно на 10 мас.% выше (по отношению к соответствующим мас.% в смеси вспомогательных веществ), чем общее количество липофильного вспомогательного вещества.

Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, вспомогательных веществ, заболеваний и т.п. используется множественная форма, это также означает одно соединение, соль и т.п.

Любую ссылку на СОЕДИНЕНИЕ следует понимать как относящуюся также к солям (и особенно фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от случая и целесообразности. Предпочтительно, СОЕДИНЕНИЕ относится к свободному основанию.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность рассматриваемого соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в рассматриваемом соединении. Для справки см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters и Luc Quere (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Термин "содержащая" означает в контексте настоящего изобретения, что соответствующая композиция содержит ингредиент(ы)/вспомогательное(ые) вещество(а) определенного типа/семейства (например, триглицеридное масло со средней длиной цепи), только указанный(е) ингредиент(ы)/вспомогательное(ые) вещество(а) (например, триглицеридное масло со средней длиной цепи, которое представляет собой глицерил трикаприлат/капрат) в указанных относительных диапазонах или количествах, и не содержит никакого(их) ингредиента(ов)/вспомогательного(ых) вещества (веществ) одного и того же типа/семейства. Такие композиции, однако, могут содержать дополнительные ингредиенты/вспомогательные вещества, где следует понимать, что такие дополнительные ингредиенты/вспомогательные вещества не должны присутствовать в количестве, которое бы существенно изменило характерные свойства соответствующей композиции. Таким образом, например, будет охватываться добавление дополнительного активного ингредиента, или дополнительных обычно применимых ингредиентов или добавок, таких как один или несколько полимеров, включая полимерные ингибиторы

кристаллизации, один или несколько антиоксидантов, одну или несколько кислот, один или несколько хелатирующих агентов, и т.д.. В целом, термин "содержащая" следует понимать как относящийся к соответствующей композиции, которая состоит в основном из указанного(ых) ингредиента(ов)/вспомогательного(ых) вещества (веществ) в указанном количестве; предпочтительно (для термина "содержащая") в количестве по меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95 мас.% общего количества указанной композиции; т.е. дополнительные ингредиенты/вспомогательные вещества не будут превышать 10, особенно 5 мас.% общего количества соответствующей композиции.

Фармацевтической композицией в соответствии с настоящим изобретением будут предпочтительно заполнять капсулы. В настоящем изобретении может использоваться любой тип капсул, который обычно содержит фармацевтические композиции в жидкой или полутвердой форме. Такие капсулы могут быть капсулами из гидроксипропилметилцеллюлозы или особенно желатиновыми капсулами, такими как, например, твердые желатиновые капсулы или мягкие желатиновые капсулы. Предпочтительно, такими капсулы являются мягкие желатиновые капсулы. Капсулы можно заполнять в атмосфере инертного газа (такая как атмосфера азота, атмосфера аргона). Такая атмосфера инертного газа может снизить окислительный распад активного ингредиента. Для вышеуказанных капсул можно использовать обычные упаковочные средства, такие как алюминиевые блистеры. В одном варианте осуществления инертный газ (такой как азот) используют для продувки кислородом во время стадии образования блистеров.

Композиции в соответствии с изобретением представляют собой изотропные смеси, которые обычно бывают жидкими или полутвердыми, и которые содержат СОЕДИНЕНИЕ, предпочтительно в форме свободного основания. К таким изотропным смесям относятся, прежде всего, те, где активный ингредиент растворяют в смеси вспомогательных веществ, где вспомогательные вещества являются жидкими или полутвердыми. СОЕДИНЕНИЕ или его соль можно использовать для получения композиций в соответствии с изобретением в аморфной форме, или в одной или нескольких кристаллических формах, или в смесях аморфных и кристаллических форм. Кристаллические формы свободного основания СОЕДИНЕНИЯ, СОЕДИНЕНИЯ в форме соли, или сокристаллы свободного основания СОЕДИНЕНИЯ могут быть безводными, или в форме сольватов или гидратов. Такие солевые формы и морфологические формы охватываются объемом СОЕДИНЕНИЯ. Предпочтительно СОЕДИНЕНИЕ используют в кристаллической форме свободного основания, особенно в безводной кристаллической форме свободного основания. Композиции в соответствии с изобретением охватывают СОЕДИНЕНИЕ в основном чистой форме. Количество СОЕДИНЕНИЯ в мас.%, возможно, потребуется отрегулировать, чтобы учесть фактическую химическую чистоту или наличие сокристаллического образователя, солеобразователя, такого как кислота, сольват или гидрат.

Термин "липофильное вспомогательное вещество" в контексте настоящего изобретения относится к гидрофобному(ым) поверхностно-активному(ым) веществу(ам) и маслообразному(ым) вспомогательному(ым) веществу(ам), включая любую их смесь, которые являются подходящими для составления композиции SEDDS, SMEDDS или SNEDDS. Предпочтительно термин относится к гидрофобным поверхностно-активным веществам, особенно к 1,2-пропандиоловым сложным эфирам моножирных кислот со средней длиной цепи.

Термин "гидрофобное поверхностно-активное вещество" в контексте настоящего изобретения относится к одному или нескольким гидрофобным поверхностно-активным веществам, которые являются подходящими для составления композиции SEDDS, SMEDDS, или SNEDDS; и может, в частности, быть определен как относящийся к 1,2-пропандиоловым сложным эфирам моножирных кислот со средней длиной цепи (предпочтительно), глицериновым сложным моно-/диэфирам жирных кислот со средней длиной цепи, или сложным эфирам сорбитана и жирных кислот.

Термин "маслообразное вспомогательное вещество" в контексте настоящего изобретения относится к одному или нескольким нерастворимым в воде маслам/маслообразному(ым) вспомогательному(ым) веществу(ам), которые являются подходящими для составления композиции SEDDS, SMEDDS, или SNEDDS; и может, в частности, быть определен как относящийся к триглицеридным маслам со средней длиной цепи, или 1,2-пропандиоловым сложным диэфирам жирных кислот со средней длиной цепи.

Термин "гидрофильное поверхностно-активное вещество" в контексте настоящего изобретения относится к одному или нескольким гидрофильным поверхностно-активным веществам, которые являются подходящими для составления композиции SEDDS, SMEDDS, или SNEDDS; и может, в частности, быть определен как относящийся к полиэтиленгликоль-derivатизированным липидам с длинной цепью (предпочтительно), полиэтиленгликоль-derivатизированным глицериновым сложным моно-/диэфирам жирных кислот со средней длиной цепи, или полиэтиленгликоль-derivатизированным сложным эфирам сорбитана и жирных кислот. Предпочтительные примеры таких гидрофильных поверхностно-активных веществ представляют собой полиэтиленгликоль-derivатизированные липиды с длинной цепью, такие как полиэтиленгликоль-derivатизированные гидрогенизированные касторовые масла (такие как особенно Kolliphor® RH40). Дополнительные примеры полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью представляют собой полиэтиленгликоль-derivатизированные касторовые масла (такие как, в особенности, Kolliphor™ EL), витамин E TPGS (d- α -токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат), или

полиэтиленгликоль-derivатизированная гидроксистеариновая кислота (такая как, в особенности, Solu-
tol® HS15).

Определенные вспомогательные вещества, используемые в объеме настоящего изобретения, могут быть определены как поверхностно-активные вещества. Такие поверхностно-активные вещества могут быть дополнительно определены их соответствующим значением гидрофильно-липофильного баланса (HLB). Значение HLB - это эмпирический параметр, обычно используемый для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений. Поверхностно-активные вещества с более низким значением HLB (которое обычно равняется или ниже приблизительно 8) являются более гидрофобными (гидрофобное поверхностно-активное вещество), в то время как поверхностно-активные вещества с более высоким значением HLB (которое обычно равняется или выше приблизительно 12) являются более гидрофильными и демонстрируют более высокую растворимость в водной среде (гидрофильное поверхностно-активное вещество).

В частности, гидрофобные поверхностно-активные вещества, которые являются пригодными для настоящего изобретения, такие как, в особенности, 1,2-пропандиоловые сложные моноэфиры жирных кислот со средней длиной цепи (например, пропиленгликоль монокаприлат), глицериновые сложные моно-или диэфиры со средней длиной цепи жирных кислот (например, глицерил моно-/ди-каприлат), или сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, имеют значение HLB приблизительно 8 или ниже, особенно приблизительно 6. Такие гидрофобные поверхностно-активные вещества могут, таким образом, быть определены как липофильные вспомогательные вещества.

Так же, гидрофильные поверхностно-активные вещества, пригодные для настоящего изобретения, такие как особенно полиэтиленгликоль-derivатизированные липиды с длинной цепью, полиэтиленгликоль-derivатизированные глицериновые сложные моно-/диэфиры жирных кислот со средней длиной цепи, или полиэтиленгликоль-derivатизированные сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, как правило имеют значение HLB приблизительно 12 или выше.

Предпочтительно, для композиций в соответствии с настоящим изобретением, общее количество гидрофильного(ых) поверхностно-активного(ых) вещества (веществ) является выше, особенно по меньшей мере приблизительно на 10 мас.% выше (по отношению к соответствующим мас.% в смеси вспомогательных веществ), чем общее количество соответствующего(их) липофильного(ых) вспомогательного(ых) вещества (веществ).

Поверхностно-активные вещества, особенно коммерчески доступные продукты поверхностно-активного вещества, обычно не являются чистыми соединениями, но могут представлять собой довольно сложные смеси соединений, содержащие один основной компонент основного поверхностно-активного вещества. Эти коммерчески доступные поверхностно-активные вещества могут содержать различные количества указанного основного компонента - поверхностно-активного вещества, и оставшиеся количества дополнительных компонентов, таких как, например, их соответствующие сложные (поли-)эфиры жирных кислот, или жирные кислоты; а также различные количества растворителей, таких как вода, или органические растворители, такие как этанол, или 1,2-пропандиол, или, в случае коммерчески доступных полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью, оставшиеся полиэтиленгликоли (которые могут быть связаны с химическим производственным процессом). При наличии, общая масса остаточного количества дополнительных компонентов (по отношению к общей массе соответствующего продукта поверхностно-активного вещества) предпочтительно является ниже приблизительно 55 мас.%, особенно составляет приблизительно 10-30 мас.%, в зависимости от соответствующего коммерческого продукта. Вышеупомянутые остаточные другие компоненты охватываются терминами "гидрофильное поверхностно-активное вещество", "липофильное вспомогательное вещество", гидрофобное поверхностно-активное вещество", "масло", "маслообразное вспомогательное вещество", как указано в данном документе.

Если явно не указано иное, предполагается, что поверхностно-активные вещества, используемые в рамках настоящего изобретения, предпочтительно содержат основной компонент главного поверхностно-активного вещества в количестве более приблизительно 45 мас.%, особенно более приблизительно 65 мас.%, особенно более приблизительно 90 мас.% от общей массы соответствующего поверхностно-активного вещества. В частности, поверхностно-активные вещества практически не содержат свободных жирных кислот (т.е. они содержат менее 10 мас.% свободных жирных кислот на общую массу соответствующего поверхностно-активного вещества, особенно менее 5 мас.%, особенно менее 1 мас.%) и содержат менее 15 мас.% (особенно менее 10 мас.%, особенно менее 5 мас.%) этанола или воды на общую массу соответствующего поверхностно-активного вещества.

Термин "жирная кислота" в данном контексте относится к насыщенным или частично ненасыщенным карбоновым кислотам с прямой цепью, содержащим от 6 до 28 атомов углерода, предпочтительно от 8 до 20 атомов углерода.

Термин "эфир жирной кислоты" относится к сложному эфиру, состоящему из спиртового компонента, как явно указано [т.е. глицерина, или 1,2-пропандиола (пропиленгликоля)]; и одного или нескольких компонентов жирных кислот, как указано выше, и как явно указано в данном документе.

Термин "со средней длиной цепи" в контексте липидов относится к липидам, имеющим углеродную

цепь длиной от 6 до 12 атомов углерода. Таким образом, жирные кислоты со средней длиной цепи могут иметь от 6 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 8 до 10 атомов углерода. Примерами являются каприловая кислота, каприновая кислота или лауриновая кислота, особенно каприловая кислота и каприновая кислота.

Так же термин "с длинной цепью" в контексте липидов относится к липидам, имеющим разветвленную или прямую углеродную цепь с длиной основной цепи из 14 или более атомов углерода, предпочтительно от 14 до 20 атомов углерода. Среди жирных кислот длинноцепочечные жирные кислоты могут быть определены как имеющие 14 или более атомов углерода, предпочтительно от 14 до 20 атомов углерода. Примерами являются миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, 12-гидроксистеариновая кислота, рицинолевая кислота и арахидоновая кислота.

Липиды с длинной цепью могут быть определены как включающие длинноцепочечные жирные кислоты и их внутренние сложные эфиры (такие как, например, 12-((12-гидрокси-стеарил)окси)-стеариновая кислота), моно-, ди- и триглицеридные сложные эфиры жирных кислот с длинной цепью, 1,2-пропандиоловые сложные моно- и диэфиры жирных кислот с длинной цепью, длинноцепочечные воски, и длинноцепочечные жирорастворимые витамины (такие как в особенности витамин E, в том числе сукцинат витамина E).

Термин "1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи" относится к гидрофобному поверхностно-активному веществу, в особенности в виде коммерчески доступного продукта, содержащего в качестве главного основного компонента моно-пропиленгликолят, состоящий из спиртового компонента 1,2-пропандиола (пропиленгликоль) и одного фрагмента жирной кислоты со средней длиной цепи (т.е. вторая гидроксигруппа 1,2-пропандиола незамещена). Примером является пропиленгликоль монокаприлат [такой как Capryol™ (особенно Capryol™ 90)]. Во избежание неопределенности, термин "1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи" включает продукты, которые содержат указанный первичный основной компонент, а в качестве вторичного компонента - небольшую фракцию соответствующего сложного диэфира. 1,2-Пропандиоловые сложные моноэфиры жирных кислот со средней длиной цепи содержат указанный главный основной компонент в количестве больше, чем приблизительно 45%, особенно больше, чем приблизительно 75 мас.%, особенно больше, чем приблизительно 90 мас.% на общую массу вспомогательного вещества. Пропиленгликоль монокаприлат, доступный от коммерческих поставщиков, используют для настоящего изобретения, предпочтительно в виде Capryol™ (особенно Capryol™ 90) от Gattefossé. Альтернативными коммерческими продуктами являются, например, Laurglycol™ от Gattefossé.

Термин "глицериновый сложный моно-/диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи" относится к гидрофобному поверхностно-активному веществу, особенно в виде коммерчески доступного продукта, содержащего в качестве главного основного компонента моно- и/или ди-глицерат, состоящий из спиртового компонента глицерина (пропан-1,2,3-триол) и одного или двух фрагментов жирных кислот со средней длиной цепи (т.е. одна или две гидроксигруппы глицерина являются незамещенными). Предпочтительными примерами глицериновых сложных моно-/диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи являются коммерчески доступные моно-/ди-каприлаты глицерина (такие как Carmul® MCM производства Abitec). Во время как все марки линейки продуктов Carmul® MCM подходят для использования в настоящем изобретении, может быть желательно использовать сорт по European Pharmacopoeia (EP), поскольку он включает 3% глицерина, тогда как сорт по US National Formulary (NF) включает 7% глицерина. Альтернативными коммерческими продуктами являются, например, Carmul® MCM C8 или Carmul® MCM C10, производимые Abitec; Imwitor® 742 или Imwitor® 988 производства Sasol Germany GMBH.

Термин "сложные эфиры сорбитана и жирных кислот" относится к гидрофобному поверхностно-активному веществу, особенно в виде коммерчески доступного продукта, содержащего в качестве главного основного компонента сорбитан, который этерифицирован (как правило, моноэтерифицирован) жирными кислотами с большей, чем средняя, длиной цепи (например, C₁₂) или с длинной цепью. Монолаурат сорбитана, монопальмитат сорбитана, моностеарат сорбитана, моноолеат сорбитана являются типичными коммерческими продуктами, например, производимыми Croda International, такими как Span® 20, Span® 40, Span® 60 и, соответственно, Span® 80.

Термин "триглицеридное масло со средней длиной цепи" (масло MCT) относится к маслообразным вспомогательным веществам, особенно в виде коммерчески доступного продукта, содержащего в качестве главного основного компонента глицериновый сложный триэфир жирной кислоты со средней длиной цепи, т.е. глицерин, который этерифицирован на каждой из его трех гидроксигрупп жирной кислотой со средней длиной цепи, где следует понимать, что жирные кислоты со средней длиной цепи, присоединенные к одной и той же молекуле глицерина, могут быть одинаковыми или разными; и где следует понимать, что термин охватывает смеси различных глицериновых сложных эфиров жирных кислот со средней длиной цепи. Такие смеси могут присутствовать в некоторых коммерческих продуктах. Предпочтительным примером такого глицеринового сложного триэфира жирной кислоты со средней длиной цепи является глицерил трикаприлат/капрат. Глицериновый сложный триэфир жирной кислоты со средней длиной цепи, доступный от коммерческих поставщиков, представляет собой, как правило, масла Cartex®

МСТ (такие как, например, Captex® 300, Captex® 350, Captex® 355 производства Abitec), Miglyol®810, Miglyol®812, или Miglyol®8108 производства Sasol Germany GmbH; Neobee® M5 от компании Stepan Company; Crodamol® GTC/C производства Croda Inc; и Labrafac® Lipophile WL 1349 производства Gattefossé Group. Предпочтительным является Miglyol®812.

Термин "1,2-пропандиоловый сложный диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи" относится к маслообразному вспомогательному веществу, особенно в виде коммерчески доступного продукта, содержащего в качестве главного основного компонента дипропиленгликолят, состоящий из спиртового компонента 1,2-пропандиола (пропиленгликоль) и двух фрагментов жирных кислот со средней длиной цепи (т.е. обе гидроксигруппы 1,2-пропандиола этерифицированы жирной кислотой со средней длиной цепи, где следует понимать, что жирные кислоты со средней длиной цепи, присоединенные к той же молекуле 1,2-пропандиола, могут быть одинаковыми или разными; и где следует понимать, что термин охватывает смеси различных 1,2-пропандиоловых сложных эфиров жирных кислот со средней длиной цепи). Такие смеси могут использоваться в некоторых коммерческих продуктах. Предпочтительным примером такого 1,2-пропандиолового сложного эфира жирной кислоты со средней длиной цепи является пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат. 1,2-пропандиоловый сложный диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи, доступный от коммерческих поставщиков, предпочтительно представляет собой Labrafac™ PG производства Gattefossé Group и Captex® 200 производства Abitec Corporation.

Термин "полиэтиленгликоль-derivatизированный липид с длинной цепью" относится к гидрофильному поверхностно-активному веществу, особенно в виде коммерчески доступного продукта, который содержит в качестве главного основного компонента липид с длинной цепью (такой как длинноцепочечные жирные кислоты, включая гидроксизамещенные длинноцепочечные жирные кислоты, такие как как 12-гидроксистеариновая кислота или смесь 12-гидроксистеариновой кислоты и 12-((12-гидроксистеарилокси)-стеариновой кислоты, сукцинат витамина Е, касторовое масло, или особенно гидрогенизированное касторовое масло), где указанный липид с длинной цепью, в свою очередь, derivatизуется (обычно путем химической реакции с этиленоксидом) на одной или нескольких свободных гидрокси- и/или карбоновых кислотных группах, как это может быть, с полиэтиленгликолем. Примерами являются полиэтиленгликоль-derivatизированная 12-гидроксистеариновая кислота, полиэтиленгликоль-derivatизированный сукцинат витамина Е, полиэтиленгликоль-derivatизированные касторовые масла и, в особенности, полиэтиленгликоль-derivatизированные гидрогенизированные касторовые масла. Полиэтиленгликоль-derivatизированные липиды с длинной цепью, подходящие для настоящего изобретения, обычно имеют значение HLB приблизительно 12 или выше, особенно между приблизительно 12 и 15. Указанные значения HLB могут быть характерными для соответствующего продукта и обычно различаются для разных коммерческих продуктов, даже если они содержат одно и то же поверхностно-активное вещество как главный основной компонент. Derivatизация полиэтиленгликоля состоит предпочтительно из 5-60 моль PEG на моль липида, особенно 10-50 моль PEG на моль соответствующего липида с длинной цепью. Обычно коммерчески доступные полиэтиленгликоль-derivatизированные липиды с длинной цепью могут содержать различные количества свободного полиэтиленгликоля.

Предпочтительным примером таких полиэтиленгликоль-derivatизированных липидов с длинной цепью является "полиэтиленгликоль-derivatизированное гидрогенизированное касторовое масло", термин которого относится к неионному гидрофильному поверхностно-активному веществу, особенно к коммерчески доступному поверхностно-активному веществу в виде продукта, содержащего в качестве главного основного компонента поверхностно-активного вещества гидрогенизированное касторовое масло, 1,2,3-пропантриоловый сложный триэфир жирной кислоты (триглицерид), состоящий из спиртового компонента 1,2,3-пропантриола и трех фрагментов рицинолевой кислоты, которые, в свою очередь, гидрируют и триглицерид derivatизуется полиэтиленгликолем. Derivatизация полиэтиленгликоля состоит, в частности, из 5-60 моль PEG на моль триглицерида, особенно 20-50, особенно 25-45 моль PEG на моль триглицерида. Примерами таких полиэтиленгликоль-derivatизированных гидрогенизированных касторовых масел являются гидрогенизированное касторовое масло PEG-20-, PEG-25-, PEG-30-, PEG-40-, PEG-45-, PEG-50-, или PEG-60; коммерчески доступные, например, как Kolliphor® RH, ранее называвшийся вариантами Cremophor® RH, которые включают гидрогенизированное касторовое масло, такое как особенно гидрогенизированное касторовое масло PEG-40: Kolliphor® RH40 или его эквиваленты. Полиэтиленгликоль-derivatизированные гидрогенизированные касторовые масла предпочтительно содержат указанное главный основной компонент поверхностно-активного вещества в количестве, больше чем приблизительно 45 мас.%, особенно больше чем приблизительно 75 мас.%, особенно больше чем приблизительно 90 мас.% на общую массу вспомогательного вещества. PEG-derivatизированное гидрогенизированное касторовое масло, доступное от коммерческих поставщиков, используют для настоящего изобретения; предпочтительно гидрогенизированное касторовое масло PEG-40 (такое как Kolliphor® RH40, ранее называвшееся Cremophor® RH40 от BASF) используют для настоящего изобретения.

Другой пример полиэтиленгликоль-derivatизированных липидов с длинной цепью представляет собой "полиэтиленгликоль-derivatизированное касторовое масло" (макроглицерин рицинолеат или полиоксилкасторовое масло), коммерчески доступное, например, как Kolliphor® EL, ранее называвшийся

вариантами Cremophor® EL, которое включает касторовое масло, такое как особенно касторовое масло PEG- 35: Kolliphor® EL или его эквиваленты.

Другой пример полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированная 12-гидроксистеариновая кислота. Коммерчески доступная полиэтиленгликоль-derivатизированная 12-гидрокси-стеариновая кислота содержит в качестве основного поверхностно-активного компонента смесь полиэтиленгликолевых сложных эфиров 12-гидроксистеариновой кислоты и полиэтиленгликолевых сложных эфиров 12-((12-гидроксистеарилокси)стеариновой кислоты. Кроме того, такие коммерчески доступные полиэтиленгликоль-derivатизированные 12-гидроксистеариновые кислоты могут содержать различные количества (например, приблизительно 30 мас.% у Kolliphor® HS15) свободного полиэтиленгликоля. Кроме того, могут присутствовать небольшие количества 12-гидроксистеариновой кислоты, этерифицированной по 12-гидроксигруппе полиэтиленгликолем. Предпочтительно коммерчески доступным является Kolliphor® HS15 (ранее называемый Solutol® HS15), который получают при реакции приблизительно 15 моль этиленоксида с 1 моль 12-гидроксистеариновой кислоты.

Другим примером липидов с длинной цепью является витамин E TPGS (сукцинат d- α -токоферилполиэтиленгликоля 1000).

Термин "полиэтиленгликоль-derivатизированные глицериновые сложные моно-/диэфиры жирных кислот со средней длиной цепи" относится к гидрофильному поверхностно-активному веществу, особенно в виде коммерчески доступного продукта, который содержит в качестве главного основного компонента липид глицеринового сложного моно-/диэфира жирной кислоты со средней длиной цепи (такой как глицерилмоно-/ди-каприлат/капрат), где указанный липид сложного моно-/диэфира жирной кислоты со средней длиной цепи в свою очередь, derivатизируется (обычно путем химической реакции с этиленоксидом) на одной или нескольких свободных гидроксильных группах и/или группах карбоновых кислот, в зависимости от случая, полиэтиленгликолем. Полиэтиленгликоль-derivатизированные глицериновые сложные моно-/диэфиры жирных кислот со средней длиной цепи, подходящие для настоящего изобретения, обычно имеют значение HLB приблизительно 12 или больше, особенно между приблизительно 12 и 15. Указанные значения HLB могут быть характерными для соответствующего продукта и обычно варьируются между различными коммерческими продуктами, даже если они содержат один и тот же основной поверхностно-активный компонент. Derivatизация полиэтиленгликоля предпочтительно состоит из 5-20 моль PEG на моль липида, особенно 5-10 моль PEG на моль соответствующего липида со средней длины цепи. Как правило, коммерчески доступные полиэтиленгликоль-derivатизированные глицериновые сложные моно-/диэфиры жирных кислот со средней длиной цепи могут содержать различные количества свободного полиэтиленгликоля. Полиэтиленгликоль-derivатизированные глицериновые сложные моно-/диэфиры жирных кислот со средней длиной цепи предпочтительно содержат указанное первичное основное поверхностно-активное вещество в количестве, превышающем приблизительно 45 мас.%, особенно более приблизительно 75 мас.%, особенно более приблизительно 90 мас.% от общей массы вспомогательного вещества. Такие полиэтиленгликоль-derivатизированные глицериновые сложные моно-/диэфиры жирных кислот со средней длиной цепи коммерчески доступны, например, как продукты, состоящие в основном из глицериновых сложных моно- и диэфиров PEG-8 каприловой (C8) и/или каприновой (C10) кислоты и небольшой фракции моно-, ди- и триглицеридов, например, Labrasol® ALF от Gattefossé или его эквивалентов.

Термин "полиэтиленгликоль-derivатизированные сложные эфиры сорбитана и жирных кислот" относится к гидрофильному поверхностно-активному веществу, особенно в виде коммерчески доступного продукта, который содержит в качестве главного основного компонента полиэтиленгликоль-derivатизированный сорбитан, который, в свою очередь, является этерифицированным (обычно моно-этерифицированным) жирной кислотой с большей, чем средняя, длиной цепи (например, C₁₂) или с длинной цепью. Derivatизация полиэтиленгликоля предпочтительно состоит из 20 моль полиэтиленгликоля на моль сорбитана, где полисорбат 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат), полисорбат 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат), полисорбат 60 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат), полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат) являются традиционными коммерческими продуктами, например, такими как продукция Croda International, как, например, товары Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60 и, соответственно, Tween® 80.

Полиэтиленгликоль (PEG) относится к олигомеру или полимеру этиленоксида и его обычно получают полимеризацией этиленоксида. Числа, обычно включаемые в названия PEG, указывают на их среднюю молекулярную массу (например, PEG со средней молекулярной массой приблизительно 400 дальтон будет обозначен как PEG 400). Как правило, PEG включают молекулы с распределением молекулярных масс (т.е. они полидисперсны). Жидкие или полутвердые полиэтиленгликоли, как правило, представляют собой PEG с более низкой молекулярной массой, такие как PEG 400/макрогол 400, и могут использоваться в качестве гидрофильных соразтворителей.

Вспомогательные вещества, используемые в рамках настоящего изобретения, представляют собой жидкость при температуре приблизительно от 40 до 50°C. В частности, композиция варианта осуществ-

ления 1) образует жидкую и чистую изотропную смесь (обычно раствор) при температуре приблизительно 40-50°C. В другом варианте осуществления изобретения, в случае, когда фармацевтической композицией заполняют мягкие желатиновые капсулы, композиция варианта осуществления изобретения 1) образует жидкую и чистую изотропную смесь (обычно раствор) при температуре между комнатной температурой и приблизительно 40°C (особенно между приблизительно 30°C и приблизительно 38°C, особенно при приблизительно 35°C).

Во избежание каких-либо недоразумений, количества в мас.% относятся к общему количеству соответствующего (коммерчески доступного) вспомогательного вещества, (коммерчески доступного) гидрофильного соразтворителя, и т.д., которое добавляют к смеси вспомогательных веществ/фармацевтической композиции; и их рассчитывают по отношению к общей массе смеси вспомогательных веществ/общей массе фармацевтической композиции (в зависимости от обстоятельств). Таким образом, следует понимать, что для расчета количества в мас.% определенного вспомогательного вещества, любые остаточные полиэтиленгликоли/растворители/другие химикаты (такие как витамин E), которые могут присутствовать в таком веществе (например, в гидрофильном поверхностно-активном веществе) рассматриваются как часть указанного вспомогательного вещества и входят в мас.% такого вспомогательного вещества. Так же, количество в мас.% гидрофильных соразтворителей рассчитано на основе массового количества гидрофильного соразтворителя, добавленного к смеси других вспомогательных веществ/ингредиентов композиции.

Во избежание каких-либо недоразумений, следует понимать, что фармацевтическая композиция, определенная в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-36), может дополнительно содержать дополнительные обычно применимые вспомогательные вещества, ингредиенты и/или добавки, которые можно использовать отдельно или в комбинации (*quantum satis*, т.е. где может потребоваться уменьшить максимальные количества указанных дополнительных обычно применимых ингредиентов или добавок и/или максимальные количества соответствующих вспомогательных веществ, чтобы составить общее количество, выраженное в мас.%, из 100).

Дополнительные вспомогательные вещества, которые могут использоваться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой обычно применимые ингредиенты или добавки, такие как, в особенности, полимеры и/или антиоксиданты, и/или хелатирующие агенты и/или кислоты, которые можно использовать по отдельности или в комбинации. Дана ссылка на обширную литературу по этим и другим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществам и методикам, упомянутым в данном документе, см., например, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, Pharmaceutical Press 2006; Remington, Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]. В контексте настоящего изобретения такие обычно применимые ингредиенты или добавки считаются вспомогательными веществами, т.е. в случае, если присутствуют такие обычно применимые ингредиенты или добавки, их соответствующие мас.% обычно следует рассматривать по отношению к общей массе вспомогательных веществ.

В контексте настоящего изобретения смесь вспомогательных веществ, в особенности, содержит один или несколько антиоксидантов.

Термин "антиоксидант" охватывает все виды фармацевтически приемлемых антиоксидантов, способных ингибировать окисление других молекул. Такие антиоксиданты, которые подходят для использования в фармацевтических композициях, хорошо известны в данной области. В комбинации можно использовать более одного из таких антиоксидантов.

В случае, когда используют более одного антиоксиданта, предпочтительно используют смесь одного поглотителя кислорода и одного обрывающего цепь агента. Один или несколько антиоксидантов можно использовать в сочетании с хелатирующим агентом. Поглотители кислорода, обрывающие цепь агенты и/или хелатирующие агенты можно использовать отдельно или в любой комбинации; и их совместное использование может иметь дополнительный эффект.

Подгруппой антиоксидантов являются поглотители кислорода. Такие поглотители кислорода, которые подходят для использования в фармацевтических композициях, хорошо известны в данной области техники. Примерами являются, в особенности, аскорбиновая кислота (E300) и/или ее сложные эфиры. Предпочтительным примером является аскорбилпальмитат (AP). Поглотитель кислорода, при его наличии, содержится в композиции (по отношению к общей массе фармацевтической композиции) в количестве ниже приблизительно 2 мас.% (особенно приблизительно 0.1-1 мас.%, особенно приблизительно 0.5-1 мас.%, в частности приблизительно 0.1 мас.%, приблизительно 0.5 мас.%, или приблизительно 1 мас.%).

Другой подгруппой антиоксидантов являются (радикальные) обрывающие цепь агенты. Такие обрывающие цепь агенты, способные обрывать радикальные цепные реакции и подходящие для использования в фармацевтических композициях, хорошо известны в данной области техники. Предпочтительными являются те, которые образуют изотропную смесь (обычно растворяются в ней) со смесью вспомогательных веществ в соответствии с настоящим изобретением. Примерами являются пропилгаллат (PG,

E310), третичный бутилгидрохинон (ТВНҚ), бутилированный гидрокситолуол, такой как 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ВНТ, E321); и бутилированный гидроксанизол, такой как изомерная смесь 2-трет-бутил-4-гидроксанизола и 3-трет-бутил-4-гидроксанизола (ВНА, E320). Предпочтительным является пропилгаллат (PG, E310). Другими предпочтительными примерами являются соединения семейства витаминов Е/токоферолов, такие как альфа-токоферол (E306). В некоторых случаях вспомогательное вещество, основанное на витамине Е (например, Vitamin E TPGS), может содержать достаточное количество свободного витамина Е, при котором не требуется дополнительного антиоксиданта/поглотителя кислорода. Предпочтительным примером таких обрывающих цепь агентов семейства витамина Е является DL-альфа-токоферилацетат (ацетат витамина Е).

Предпочтительными поглотителями кислорода являются те, которые образуют изотропную смесь (обычно растворяются в ней) со смесью вспомогательных веществ в соответствии с настоящим изобретением. Такие обрывающие цепь агенты также могут использоваться в комбинации. Обрывающий цепь агент, при наличии, содержится в композиции (по отношению к общей массе фармацевтической композиции) в количестве ниже приблизительно 0.3 мас.%, (особенно приблизительно 0.01-0.2 мас.%, особенно приблизительно 0.05-0.1 мас.%, в частности приблизительно 0.1 мас.%, (например, для PG, ВНТ, или ВНА), или приблизительно 0.05 мас.%, (например, для DL-альфа-токоферилацетата, ВНТ, или ВНА)).

Хелатирующие агенты, подходящие для использования в фармацевтических композициях, хорошо известны в данной области. Предпочтительным примером являются гистидин и этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA) или их соли, такие как, например, EDTA ди-натрия. Такие хелатирующие агенты также могут использоваться в комбинации. Хелатирующий агент при наличии содержится в композиции (по отношению к общей массе фармацевтической композиции) в общем количестве ниже приблизительно 0.1 мас.%, особенно в общем количестве ниже приблизительно 0.01 мас.%. Предпочтительно хелатирующий агент не присутствует.

Другими примерами таких обычно применяемых ингредиентов или добавок являются полимеры. Полимеры могут использоваться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, например, как полимерные ингибиторы кристаллизации (PCI) для стабилизации перенасыщенного состояния и замедления процесса осаждения лекарственного средства. PCI адсорбируют на поверхности ядер и препятствуют образованию кристаллических ядер/решетки [см. например: Simonelli, Mehta, Higuchi; "Inhibition of Sulfathiazole Crystal Growth by Polyvinyl Pyrrolidone.", J.Pharm.Sci., 59, 633-638 (1970). Umesh S. Kestur, Lynne S. Taylor; "Role of polymer chemistry in influencing crystal growth rates from amorphous felodipine"; CrystEngComm, 2010, 12, 2390-2397]. При наличии, общее количество полимеров, таких как особенно PCI (по отношению к общей массе фармацевтической композиции) является ниже приблизительно 15 мас.%, особенно составляет приблизительно 4-7 мас.%. Примеры обычно используемых полимерных ингибиторов кристаллизации (PCI) представляют собой производные целлюлозы с разными молекулярными массами и различным замещением, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), метилцеллюлоза (MC), ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS), ацетатбутираты целлюлозы (СAB), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), поливинилацетат (PVA) или, особенно, производные поливинилпирролидона (PVP) с различными молекулярными массами. Предпочтительно в композиции в соответствии с изобретением не используются полимеры.

Другими примерами таких обычно применимых ингредиентов или добавок являются кислоты. Кислоты могут использоваться (частично) для протонирования основного азота молекулы активного ингредиента и, таким образом, также могут повышать химическую стабильность активного ингредиента в композиции. Примерами таких кислот являются лимонная кислота, пропионовая кислота и молочная кислота. При наличии, общая масса кислот (по отношению к общей массе смеси вспомогательных веществ) составляет ниже приблизительно 5 мас.%, особенно приблизительно 0-2 мас.%. Предпочтительно кислота отсутствует.

Абсолютные количества каждого фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и количества относительно других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ зависят от желаемых свойств капсулы и могут быть выбраны методом обычного экспериментирования.

Термин "гидрофильный соразтворитель" относится к одному или нескольким гидрофильным соразтворителям, которые могут использоваться в смеси вспомогательных веществ, таких как вода, или предпочтительно гидрофильным органическим растворителям, таким как особенно триэтилцитрат (например, Citrofol® AI), этанол, или моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (например, Transcutol® HP); или кроме того, диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид (DMCO), глицерилтриацетат (триацетин), N-метил-пирролидинон (NMP), диметилизосорбид (DMI), или 1,2-пропандиол (пропиленгликоль). Кроме того, композиции в соответствии с изобретением могут содержать жидкие или полутвердые полиэтиленгликоли в качестве гидрофильных соразтворителей [как например PEG 300 или PEG 400], которые используются отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими гидрофильными соразтворителями, как указано выше. Предпочтительными гидрофильными соразтворителями являются триэтилцитрат (например, Citrofol® AI), этанол, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (например, Transcutol® HP) или любая их смесь. Наиболее предпочтительным является триэтилцитрат.

Общее количество гидрофильных соразворителей, добавленное к композиции, составляет от 0 до 25 мас.%. Особенно, когда добавляют гидрофильный соразворитель, то добавляют приблизительно от 10 до 25 мас.% (особенно приблизительно 20 мас.%) гидрофильного соразворителя; где указанный гидрофильный соразворитель представляет собой органический растворитель, как определено выше, особенно триэтилцитрат.

При наличии, общее количество воды и/или этанола, добавленное к смеси вспомогательных веществ, в данном конкретном случае накопленных с остаточной водой и/или этанолом, которые могут содержаться в части поверхностно-активных веществ смеси вспомогательных веществ, составляет ниже приблизительно 20 мас.%. Во избежание каких-либо недоразумений, например, в конкретном случае, когда гидрофильные соразворители вода и/или этанол присутствуют в смеси вспомогательных веществ в количестве приблизительно 20 мас.%, поверхностно-активные вещества смеси вспомогательных веществ могут не содержать дополнительных остаточных воды и/или этанола.

Общий массовый процент (мас.%) фармацевтической композиции составляет 100.

Если не используется в отношении температур, термин "приблизительно", указанный перед числовым значением "X", относится в текущем применении к интервалу от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу от X минус 5% от X до X плюс 5% от X (где следует понимать, что значения ниже 0% и соответственно выше 100% не применимы). В случае, если термин "приблизительно" указан перед диапазоном, соответствующий интервал должен применяться к обоим значениям диапазона. В частности, в случае температур термин "приблизительно", указанный перед температурой "Y", в настоящем изобретении относится к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C; и предпочтительно, в случае, если температура составляет по меньшей мере 30°C, к интервалу от Y минус 5°C до Y плюс 5°C; или, если температура ниже 30°C, к интервалу от Y минус 2°C до Y плюс 2°C. В случае, если такая температура относится к температуре плавления, термин "приблизительно" относится к интервалу от Y минус 3°C до Y плюс 3°C. Под комнатной температурой подразумевается температура приблизительно 25°C. Когда в данном изобретении термин n эквивалента(ов) используют, где n - число, в рамках данного изобретения подразумевается, что n относится к приближенному числу n, предпочтительно n относится к точному числу n.

Когда слово "между" или "от и до" используют для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например: если описан диапазон температур от 40°C до 80°C (или от 40°C до 80°C), это означает, что конечные точки 40°C и 80°C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4 (или от 1 до 4), это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

Термин "который состоит в основном из" в контексте настоящего изобретения означает, что соответствующая композиция состоит из по меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95, особенно по меньшей мере 99, и особенно в количестве 100 мас.% (т.е. в значении "состоящий из") соответствующей композиции в количестве, которое явно указано в соответствующем варианте осуществления изобретения. Термин "которая содержит" предпочтительно следует понимать в значении "которая состоит в основном из".

Термин "по сути", например, когда он используется в термине, таком как "по сути чистый", понимается в контексте настоящего изобретения как означающий, в особенности, что соответствующая композиция/соединение и т. д. состоит из по меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95, и особенно по меньшей мере 99 мас.% соответствующей чистой композиции/соединения и т. д.

При определении наличия пика, например, в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, общий подход состоит в том, чтобы делать это с точки зрения отношения S/N (S=сигнал, N=шум). В соответствии с этим определением, когда говорится, что пик должен присутствовать в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, следует понимать, что пик в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции определяется соотношением S/N (S=сигнал, N=шум), которое выше, чем x (x - числовое значение, которое составляет больше 1), обычно выше 2, особенно выше 3.

В контексте того, что кристаллическая форма по сути показывает картину порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 1, соответственно термин "по сути" означает, что по меньшей мере основные пики диаграммы, изображенной на указанных фигурах, т.е. те, которые имеют относительную интенсивность более 10%, особенно более 20%, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, должны присутствовать. Однако специалист в области порошковой рентгеновской дифракции поймет, что относительные интенсивности в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции могут подвергаться сильным изменениям интенсивности из-за эффектов предпочтительной ориентации.

Выражение "мас.%" относится к процентному содержанию по массе по сравнению с общей массой рассматриваемой композиции. Если явно не указано иное (например, ссылка на общую массу смеси вспомогательных веществ, которая представляет собой композицию без активного ингредиента), считается, что общая масса - это общая масса фармацевтической композиции, которая представляет собой композицию, включающую активный ингредиент. Выражение (мас./мас.), относящееся к соотношению, относится к массовому соотношению соответствующих компонентов. Следует понимать, что общее ко-

личество, выраженное в "мас.%" определенной композиции, равно 100.

Выражение (мас./мас.), относящееся к соотношению, относится к массовому соотношению соответствующих компонентов.

В случае, если определенное значение задано как значение в %, при отсутствии дополнительных указаний такое значение относится к мас.%, или, если в контексте чистоты, площадь %, измеренная с помощью ВЭЖХ.

Так же выражение об./об. относится к объемному соотношению двух рассматриваемых компонентов. Выражение "об." означает объемы (в "л", например, растворителя) в пересчете на массу (в "кг", например, реактива). Например, 7 об. означает 7 литров (растворителя) на кг (например, реактива).

Термин "разделение твердой и жидкой фазы" относится к обычным методам разделения твердой и жидкой фаз, хорошо известным специалисту (см., например, Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7-е издание, Perry, R.H.; Green, D. W. McGraw-Hill 1997). В частности, термин включает такие методы, как фильтрация, центрифугирование и осаждение под действием силы тяжести; особенно фильтрацию.

Далее представлены дополнительные варианты осуществления изобретения:

5) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-4), где указанное(ые) липофильное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из гидрофобных поверхностно-активных веществ, выбранных из 1,2-пропандиоловых сложных эфиров моножирных кислот со средней длиной цепи; и

указанное(ые) гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью и полиэтиленгликоль-derivатизированных глицериновых сложных моно-/дизэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; или указанное(ые) липофильное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из маслообразных вспомогательных веществ, выбранных из триглицеридных масел со средней длиной цепи и 1,2-пропандиоловых сложных дизэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; и

указанное(ые) гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью.

6) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-4), где указанное(ые) липофильное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из гидрофобных поверхностно-активных веществ, выбранных из 1,2-пропандиоловых сложных эфиров моножирных кислот со средней длиной цепи; и

указанное(ые) гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью; или

указанное(ые) липофильное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из маслообразных вспомогательных веществ, выбранных из триглицеридных масел со средней длиной цепи; и указанное(ые) гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью;

указанное(ые) липофильное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из гидрофобных поверхностно-активных веществ, выбранных из 1,2-пропандиоловых сложных эфиров моножирных кислот со средней длиной цепи; и

указанное(ые) гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из полиэтиленгликоль-derivатизированных глицериновых сложных моно-/дизэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; или

указанное(ые) липофильное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из маслообразных вспомогательных веществ, выбранных из 1,2-пропандиоловых сложных дизэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; и

указанное(ые) гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из полиэтиленгликоль-derivатизированных липидов с длинной цепью.

7) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 4), где

указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой гидрофобное поверхностно-активное вещество, которое представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Carpyol™ 90); и

указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); или

указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой гидрофобное поверхностно-активное вещество, которое представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Carpyol™ 90); и

указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); или

указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой гидрофобное поверхностно-активное вещество, которое представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Carpyol™ 90); и

указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированный глицериновый сложный моно-/диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно PEG-8 глицериновый сложный моно- и диэфир каприловой и/или каприновой кислоты, в частности Labrasol® ALF); или

указанное липофильное вспомогательное вещество является маслообразным веществом, которое представляет собой глицериновый сложный триэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно глицерил трикаприлат/капрат, в частности Miglyol®812); и

указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40);

указанное липофильное вспомогательное вещество является маслообразным веществом, которое представляет собой глицериновый сложный триэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно глицерил трикаприлат/капрат, в частности Miglyol®812); и

указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); или

указанное липофильное вспомогательное вещество является маслообразным веществом, которое представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат, в частности Labrafac™ PG); и

указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL).

8) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 4), где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой гидрофобное поверхностно-активное вещество, которое представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Carpyol™ 90); и указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40).

9) Третий аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-8), которые содержат:

в общем количестве приблизительно 0.05-5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.%, особенно приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.% (особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%) [в пересчете на общую массу фармацевтической композиции] смеси вспомогательных веществ, как определено в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-8);

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

Во избежание неопределенности, мас.% активного ингредиента, приведенные для фармацевтической композиции варианта осуществления изобретения 9) (и *mutatis mutandis* для вариантов осуществления изобретения 10)-36), представленных ниже), соответствуют в частности содержанию лекарственного средства 0.5-30 мг, предпочтительно 0.5-20 мг СОЕДИНЕНИЯ в форме свободного основания (например, СОЕДИНЕНИЕ может использоваться в безводной кристаллической или аморфной форме.), в пересчете на капсулу (например, желатиновую капсулу размером 5-16, особенно размером 8.5, 10 или 12) (в частности 0.5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, или 20 мг). В случае, когда СОЕДИНЕНИЕ используют в форме соли или в форме сольвата или сокристалла., мас.% активного ингредиента следует понимать, как относящиеся к активному ингредиенту в соответствующей форме, которую непосредственно используют, т.е. к соли, к гидратной кристаллической форме, в сокристаллической форме. Поэтому соответствующие мас.%, необходимые для достижения определенного содержания лекарственного средства (0,5 мг, 1 мг и т.д.), могут варьироваться в зависимости от формы, в которой используется активный ингредиент. Предпочтительно используют СОЕДИНЕНИЕ в форме (безводного) свободного основания.

Кроме того, следует понимать, что фармацевтические композиции, как определено в данном документе, могут, если явно не указано иное, включать обычно применимые ингредиенты или добавки (*quantum satis*, т.е. где количества смеси вспомогательных веществ могут нуждаться в корректировке до количества указанных обычно применимых ингредиентов или добавок, присутствующих в фармацевтической композиции для получения общего количества, выраженного в мас.% 100 фармацевтической композиции). Предпочтительно общее количество таких дополнительных обычно применимых ингредиентов или

добавок составляет от 0 мас.% до общего максимального количества приблизительно 5 мас.% (особенно от 0 мас.% до в общем количестве приблизительно 2 мас.%), или, в случае присутствия полимеров, таких как PCI, от 0 мас.% до общего максимального количества приблизительно 20 мас.%.

Таким образом, в случае, где такая фармацевтическая композиция варианта осуществления изобретения 9) [и аналогично 10)-36), представленных ниже] содержит в общем количестве приблизительно 0.05-5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.%, особенно приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ, предпочтительно сумма в мас.% общего количества указанной смеси вспомогательных веществ, и, при наличии, общего количества указанных дополнительных обычно применимых ингредиентов или добавок в мас.% составляет 100 мас.% минус соответствующие мас.% СОЕДИНЕНИЯ [в частности приблизительно 95-99.95 мас.% (особенно приблизительно 94.5-99.925 мас.%, особенно приблизительно 97-99.925 мас.%, в частности приблизительно 99.925 мас.%, 99.85 мас.%, 99.25 мас.%, 98.5 мас.%, или 97 мас.%)]; где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100].

В иллюстративном примере, такая фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит в общем количестве приблизительно 0.75 мас.% СОЕДИНЕНИЯ, поглотитель кислорода в общем количестве приблизительно 1 мас.%, и обрывающий цепь агент в общем количестве приблизительно 0.05 мас.% (и не содержит никаких дополнительных обычно применимых ингредиентов или добавок, таким образом, общее количество указанных дополнительных обычно применимых ингредиентов или добавок составляет приблизительно 1.05 мас.%). В результате, полученное общее количество указанной смеси вспомогательных веществ в соответствии с вариантом осуществления изобретения 9) составляет приблизительно (100-0.75)-1.05) мас.% = 98.2 мас.%.

10) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), которая содержит:

в общем количестве приблизительно 0.05-5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.%, особенно приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.% (особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) смеси вспомогательных веществ; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Саргуол™ 90);

в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериализированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или двух гидрофильных сорастворителей;

в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Саргуол™ 90);

в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериализированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или двух гидрофильных сорастворителей;

в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Саргуол™ 90);

в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериализированный глицериновый сложный моно-/диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно PEG-8 глицериновый сложный моно- и диэфир каприловой и/или каприновой кислоты, в частности Labrasol® ALF); и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или двух гидрофильных сорастворителей;

в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где

указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой глицериновый сложный триэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно глицерил трикаприлат/капрат, в частности Miglyol®812);

в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или двух гидрофильных соразвителей;

в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой глицериновый сложный триэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно глицерил трикаприлат/капрат, в частности Miglyol®812);

в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или двух гидрофильных соразвителей; или

в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат, в частности Labrafac™ PG);

в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); и

в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или двух гидрофильных соразвителей;

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

11) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), которая содержит:

в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.% (особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) смеси вспомогательных веществ; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Carquo™ 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

не содержит гидрофильного соразвителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразвителей; особенно выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Carquo™ 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); и

не содержит гидрофильного соразвителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразвителей; особенно выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности CarquoTM 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированный глицериновый сложный моно-/диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно PEG-8 глицериновый сложный моно- и диэфир каприловой и/или каприновой кислоты, в частности Labrasol® ALF); и

не содержит гидрофильного соразворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразворителей; особенно выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

в общем количестве приблизительно 30-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой глицериновый сложный триэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно глицерил трикаприлат/капрат, в частности Miglyol®812);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); и

не содержит гидрофильного соразворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразворителей; особенно выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля; или

в общем количестве приблизительно 35-45 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат, в частности LabrafacTM PG);

в общем количестве приблизительно 40-60 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); и

не содержит гидрофильного соразворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразворителей; особенно выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

12) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), которая содержит:

в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.% (особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) смеси вспомогательных веществ; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности CarquoTM 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

не содержит гидрофильного соразворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (особенно 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола);

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности

Carpyol™ 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированный глицериновый сложный моно-/диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно а PEG-8 глицериновый сложный моно- и диэфир каприловой и/или каприновой кислоты, в частности Labrasol® ALF); и

не содержит гидрофильного соразворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (особенно 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола);

в общем количестве приблизительно 30-50 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой глицериновый сложный триэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно глицерил трикаприлат/капрат, в частности Miglyol®812);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); и

не содержит гидрофильного соразворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (в особенности не содержит гидрофильного соразворителя, или содержит 10-20 мас.% моноэтилового эфира диэтиленгликоля); или

в общем количестве приблизительно 35-45 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат, в частности Labrafac™ PG);

в общем количестве приблизительно 40-60 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное касторовое масло (особенно PEG-35 касторовое масло, в частности Kolliphor® EL); и

не содержит гидрофильного соразворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (в особенности не содержит гидрофильного соразворителя, или 10-20 мас.% этанола или моноэтилового эфира диэтиленгликоля);

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

13) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), которая содержит:

в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.% (особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) смеси вспомогательных веществ; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Carpyol™ 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

не содержит гидрофильного соразворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (особенно 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола); или

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности

Саргуол® 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированный глицериновый сложный моно-/диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно PEG-8 глицериновый сложный моно- и диэфир каприловой и/или каприновой кислоты, в частности Labrasol® ALF); и

не содержит гидрофильного соразтворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразтворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (в особенности 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола);

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

14) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), которая содержит:

в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.% (особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) смеси вспомогательных веществ; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Саргуол™ 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

не содержит гидрофильного соразтворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразтворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (в особенности 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола);

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

15) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-11), где указанная смесь вспомогательных веществ не содержит гидрофильного соразтворителя, или указанная смесь вспомогательных веществ содержит один или два гидрофильных соразтворителя, где указанный(ые) гидрофильный соразтворитель(и) независимо выбран(ы) из триэтилцитрата, этанола, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, диметилацетамида (DMA), диметилсульфоксида (ДМСО), глицерилтриацетата (триацетин), N-метил-пирролидинона (NMP), диметилизосорбида (DMI), 1,2-пропандиола (пропиленгликоль) и жидкого или полутвердого полиэтиленгликоля.

16) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-11), где указанная смесь вспомогательных веществ не содержит гидрофильного соразтворителя, или указанная смесь вспомогательных веществ содержит один или два гидрофильных соразтворителя (особенно один гидрофильный соразтворитель), где указанный(ые) гидрофильный(ые) соразтворитель(и), независимо выбранный(ые) из триэтилцитрата, этанола и моноэтилового эфира диэтиленгликоля.

17) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-14), где указанная смесь вспомогательных веществ не содержит гидрофильного соразтворителя.

18) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-14), где указанная смесь вспомогательных веществ содержит один гидрофильный соразтворитель, который представляет собой триэтилцитрат, этанол или моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; особенно триэтилцитрат.

19) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), которая состоит в основном из:

в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно

0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.% (особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) смеси вспомогательных веществ; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности CarquoTM 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

не содержит гидрофильного соразтворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразтворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (в особенности 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола); или

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности CarquoTM 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-derivатизированный глицериновый сложный моно-/диэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно PEG-8 глицериновый сложный моно- и диэфир каприловой и/или каприновой кислоты, в частности Labrasol® ALF); и

не содержит гидрофильного соразтворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразтворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (в особенности 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола);

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

необязательно одного или нескольких дополнительных обычно применимых ингредиентов или добавок, выбранных из одного или нескольких антиоксидантов, одного или нескольких полимерных ингибиторов кристаллизации, одной или нескольких кислот, и/или одного или нескольких хелатирующих агентов (особенно одного или нескольких антиоксидантов, одного полимерного ингибитора кристаллизации, и/или одного хелатирующего агента, в частности одного или двух антиоксидантов, которые представляют собой один поглотитель кислорода и/или один обрывающий цепь агент);

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100;

[где предпочтительно сумма общего количества указанной смеси вспомогательных веществ, выраженного в мас.%, и, при наличии, общего количества указанных обычно применимых ингредиентов или добавок, выраженного в мас.%, равняется 100 мас.% минус соответствующая мас.% СОЕДИНЕНИЯ; таким образом, сумма общего количества указанной смеси вспомогательных веществ и общего количества указанного одного или двух антиоксидантов в особенности составляет приблизительно 95.5-99.925 мас.%; особенно приблизительно 97-99.925 мас.%, в частности приблизительно 99.925 мас.%, 99.85 мас.%, 99.25 мас.%, 98.5 мас.%, или 97 мас.%].

20) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), которая состоит в основном из:

в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 80 мас.% (особенно по меньшей мере приблизительно 90 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) смеси вспомогательных веществ; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности CarquoTM 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного веществ-

ва, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

не содержит гидрофильного соразтворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразтворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (в особенности 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола);

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

необязательно одного или нескольких дополнительных обычно применимых ингредиентов или добавок, выбранных из одного или нескольких антиоксидантов, одного или нескольких полимерных ингибиторов кристаллизации, одной или нескольких кислот, и/или одного или нескольких хелатирующих агентов (особенно одного или нескольких антиоксидантов, одного полимерного ингибитора кристаллизации, и/или одного хелатирующего агента, в частности одного или двух антиоксидантов, которые представляют собой один поглотитель кислорода и/или один обрывающий цепь агент);

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100;

[где предпочтительно сумма общего количества указанной смеси вспомогательных веществ, выраженного в мас.%, и, при наличии, общего количества указанных обычно применимых ингредиентов или добавок, выраженного в мас.%, равняется 100 мас.% минус соответствующая мас.% СОЕДИНЕНИЯ; таким образом, сумма общего количества указанной смеси вспомогательных веществ и общего количества указанного одного или двух антиоксидантов в особенности составляет приблизительно 95.5-99.925 мас.%; особенно приблизительно 97-99.925 мас.%, в частности приблизительно 99.925 мас.%, 99.85 мас.%, 99.25 мас.%, 98.5 мас.%, или 97 мас.%].

21) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), которая состоит в основном из:

в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.% (особенно в общем количестве приблизительно 0.075-3 мас.%, в частности приблизительно 0.075 мас.%, 0.15 мас.%, 0.75 мас.%, 1.5 мас.%, или 3 мас.%) (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) СОЕДИНЕНИЯ; где СОЕДИНЕНИЕ - предпочтительно в форме свободного основания; или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 90 мас.% (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) смеси вспомогательных веществ; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи (особенно пропиленгликоль монокаприлат, в частности Саргуол™ 90);

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное гидрогенизированное касторовое масло (особенно PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, в частности Kolliphor® RH40); и

не содержит гидрофильного соразтворителя; или содержит предпочтительно в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразтворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (в особенности 10-20 мас.% триэтилцитрата или этанола);

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

необязательно один или два обычно применимых ингредиента или добавок, выбранных из одного или двух антиоксидантов, выбранных из одного поглотителя кислорода в количестве ниже приблизительно 2 мас.% (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) (особенно приблизительно 0.1-1 мас.%, особенно приблизительно 0.5-1 мас.%, в частности приблизительно 1 мас.%), и/или

одного обрывающего цепь агента в количестве ниже приблизительно 0.3 мас.% (в пересчете на общую массу фармацевтической композиции) (особенно приблизительно 0.05-0.2 мас.%, особенно приблизительно 0.05-0.1 мас.%, в частности приблизительно 0.05 мас.% или 0.1 мас.%);

[где предпочтительно сумма общего количества указанной смеси вспомогательных веществ, выраженного в мас.%, и, при наличии, общего количества указанных обычно применимых ингредиентов или добавок, выраженного в мас.%, равняется 100 мас.% минус соответствующая мас.% СОЕДИНЕНИЯ; таким образом, сумма общего количества указанной смеси вспомогательных веществ и общего количества указанного одного или двух антиоксидантов в особенности составляет приблизительно 95.5-99.925 мас.%; особенно приблизительно 97-99.925 мас.%, в частности приблизительно 99.925 мас.%, 99.85 мас.%, 99.25 мас.%, 98.5 мас.%, или 97 мас.%];

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

22) В другом варианте осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-21), где указанная фармацевтическая композиция состоит из СОЕДИНЕНИЯ,

указанной смеси вспомогательных веществ (в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-21)), и

необязательно одного или нескольких обычно применимых ингредиентов или добавок (в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-21) или в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 23)-28), приведенных ниже);

где

общее количество СОЕДИНЕНИЯ составляет приблизительно 0.07-0.08 мас.%; или

общее количество СОЕДИНЕНИЯ составляет приблизительно 0.14-0.16 мас.%; или

общее количество СОЕДИНЕНИЯ составляет приблизительно 0.7-0.8 мас.%; или

общее количество СОЕДИНЕНИЯ составляет приблизительно 1.4-1.6 мас.%; или

общее количество СОЕДИНЕНИЯ составляет приблизительно 2.8-3.2 мас.%;

[где подразумевается, что, как следствие, сумма в мас.%;

i. общего количества указанной смеси вспомогательных веществ, выраженное в мас.%, и

ii. при наличии, общего количества указанного одного или нескольких обычно применимых ингредиентов или добавок

составляет 100 мас.% минус соответствующая мас.% СОЕДИНЕНИЯ, как определено в этом варианте осуществления изобретения 22); таким образом, указанная сумма составляет, соответственно, приблизительно 99.92-99.93 мас.%; или приблизительно 99.84-99.86 мас.%; или приблизительно 99.2-99.3 мас.%; или приблизительно 98.4-98.6 мас.%; или приблизительно 96.8-97.2 мас.%;]

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

Количества, приведенные в варианте осуществления изобретения 22), предназначены для достижения содержания лекарственного средства 0.5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, или, соответственно, 20 мг СОЕДИНЕНИЯ в форме свободного основания, где в особенности СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме свободного основания в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 37)-42), приведенных ниже, используют для получения такой композиции.

Ниже приведены дополнительные варианты осуществления изобретения, относящиеся к композициям вариантов изобретения 1)-22). Во избежание какой-либо неопределенности следует понимать, что фармацевтические композиции, как определено в вариантах осуществления изобретения 1)-22), могут дополнительно содержать обычно применимые ингредиенты или добавки, где указанные обычно применимые ингредиенты или добавки выбраны из одного или нескольких полимеров, включая полимерные ингибиторы кристаллизации, одного или нескольких антиоксидантов, одной или нескольких кислот, и/или одного или нескольких хелатирующих агентов, за исключением случаев, когда явно указано иное (quantum satis, т.е. где максимальные количества смеси вспомогательных веществ могут нуждаться в установлении на количество указанных полимеров, кислот, и/или антиоксидантов для получения общего количества 100 мас.% фармацевтической композиции, по аналогии с примером, приведенным в варианте осуществления изобретения 9)).

23) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-22), где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительные обычно применимые ингредиенты или добавки, где указанные обычно применимые ингредиенты или добавки в особенности выбраны из одного или нескольких полимеров, которые представляют собой полимерные ингибиторы кристаллизации, одного или нескольких антиоксидантов, одной или нескольких кислот, и/или одного или нескольких хелатирующих агентов.

В подварианте осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция состоит в основном из СОЕДИНЕНИЯ, смеси вспомогательных веществ, как четко определено (т.е. она не содержит каких-либо обычно применимых ингредиентов или добавок). В другом подварианте осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция предпочтительно состоит в основном из СОЕДИНЕНИЯ, смесь вспомогательных веществ, как четко определено, и, дополнительно, обычно применимые ингредиенты или добавки, выбранные из одного или нескольких полимеров, которые представляют собой полимерные ингибиторы кристаллизации, одного или нескольких антиоксидантов, одной или нескольких кислот, и/или одного или нескольких хелатирующих агентов (особенно одного или двух антиоксидантов и необязательно хелатирующего агента) (т.е. которые не представляют собой указанные обычно применимые ингредиенты или добавки, в особенности один или два антиоксиданта и необязательно хелатирующий агент, указанная фармацевтическая композиция не содержит каких-либо дополнительных обычно применимых ингредиентов или добавок).

24) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-22), где указанная фармацевтическая композиция не содержит хелатирующего агента; кислоты; полимера; и полимерного ингибитора кристаллизации (PCI); и

не содержит антиоксидантов, или содержит один или два антиоксиданта.

25) Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-24), где указанная фармацевтическая композиция содержит максимальное количество одного или двух антиоксидантов (особенно одного поглотителя кислорода и/или одного обрывающего цепь агента).

В подварианте осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция состоит из СОЕДИНЕНИЯ, смеси вспомогательных веществ, как четко определено, и, дополнительно, одного или двух антиоксидантов (одного поглотителя кислорода и/или одного обрывающего цепь агента); т.е. которые не представляют собой указанные антиоксиданты, она не содержит каких-либо других обычно применимых ингредиентов или добавок.

26) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-25), где указанная фармацевтическая композиция содержит один поглотитель кислорода; или

смесь одного поглотителя кислорода и одного обрывающего цепь агента.

27) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-26), где, при наличии, указанный поглотитель кислорода (который предпочтительно представляет собой аскорбилпальмитат) присутствует по отношению к общей массе фармацевтической композиции в количестве ниже приблизительно 2 мас. % (особенно приблизительно 0.1-1 мас. %, особенно приблизительно 0.5-1 мас. %, в частности приблизительно 1 мас. %).

28) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-27), где, при наличии, обрывающий цепь агент (который предпочтительно представляет собой DL-альфа-токоферилацетат, пропилгаллат, ВНТ, или ВНА, особенно пропилгаллат или DL-альфа-токоферилацетат) присутствует по отношению к общей массе фармацевтической композиции в количестве ниже приблизительно 0.3 мас. % (особенно приблизительно 0.05-0.2 мас. %, особенно приблизительно 0.05-0.1 мас. %, в частности приблизительно 0.05 мас. % или 0.1 мас. %).

29) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-28), которой заполняют капсулы (особенно мягкие желатиновые капсулы, в частности мягкие желатиновые капсулы размером 5-16, в частности размером 8.5, 10, или 12).

30) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 29), где указанные капсулы заполняются в атмосфере инертного газа (такой как, в особенности, атмосфера азота или атмосфера аргона).

31) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантами осуществления изобретения 29) или 30), где фармацевтической композицией заполняют капсулы, особенно мягкие желатиновые капсулы, при температуре между комнатной температурой и приблизительно 50°C (особенно между приблизительно 30-40°C, особенно при приблизительно 35°C).

32) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-28), где фармацевтическая композиция представляет собой жидкость при температуре между комнатной температурой и приблизительно 60°C (особенно между приблизительно 30-50°C, особенно при приблизительно 35°C).

33) В другом варианте осуществления изобретения, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-32), где, в случае, когда фармацевтической композицией заполняют мягкие желатиновые капсулы, указанной фармацевтической композицией заполняют указанные мягкие желатиновые капсулы при температуре между комнатной температурой и приблизительно 40°C (особенно между приблизительно 30°C и 38°C, особенно при приблизительно 35°C); и фармацевтическая композиция представляет собой жидкость при температуре между комнатной температурой и приблизительно 40°C (особенно между приблизительно 30°C и 38°C, особенно при приблизительно 35°C).

34) В четвертом аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-33), где указанное СОЕДИНЕНИЕ используется в кристаллической форме, особенно в по сути чистой кристаллической форме, для получения указанной композиции.

Следует понимать, что кристаллическая форма, используемая в соответствии с вариантом осуществления изобретения 34), содержит СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме, которая может быть кристаллической формой СОЕДИНЕНИЯ в форме свободного основания; кристаллической формой СОЕДИНЕНИЯ в форме свободного основания, где указанная кристаллическая форма представляет собой сокристалл, или кристаллической формой СОЕДИНЕНИЯ в форме фармацевтически приемлемой соли, или сольвата любой из этих форм. Кроме того, указанные кристаллические формы могут содержать некоординированный и/или координированный растворитель. Координированный растворитель используется в данном документе как термин для обозначения кристаллического сольвата. Так же, некоординиро-

ванный растворитель используется в данном документе как термин для обозначения физиосорбированного или физически захваченного растворителя (определения в соответствии с Polymorphism in Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J. Griesser: Importance of Solvats). Такая кристаллическая форма может представлять собой в особенности ангидрат, т.е. она не содержит значительного количества скоординированной воды; или гидрат (такой как полугидрат, моногидрат или дигидрат), т.е. она содержит, например, приблизительно 0.5-2 эквивалентов координированной воды (в особенности, например, 0.5, 1, или 2 экв. воды), и может содержать дополнительный некоординированный растворитель, такой как изопропанол, этанол и/или вода, особенно вода.

35) В другом варианте осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-34), где СОЕДИНЕНИЕ в форме свободного основания используют для получения указанной композиции.

36) В другом варианте осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-34), где указанное СОЕДИНЕНИЕ в форме свободного основания используют в кристаллической форме, особенно в по сути чистой кристаллической форме, для получения указанной композиции.

В предпочтительном подварианте осуществления изобретения, такая кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ в форме свободного основания в соответствии с вариантом осуществления изобретения 36) представляет собой ангидрат.

В другом подварианте осуществления изобретения, такая кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ в форме свободного основания в соответствии с вариантом осуществления изобретения 36) представляет собой гидрат, который содержит приблизительно 0.5-2 экв. (особенно приблизительно 1 экв.) координированной воды.

37) В четвертом аспекте, изобретение относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ, которая отличается присутствием пиков в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рефракции 2θ : 6.2° , 9.5° , и 14.4° .

38) Другой вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления изобретения 37), которая отличается присутствием пиков в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рефракции 2θ : 6.2° , 9.5° , 14.4° , 15.7° , и 18.6° .

39) Другой вариант осуществления изобретения относится к к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления изобретения 37), которая отличается присутствием пиков в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рефракции 2θ : 6.2° , 9.5° , 13.9° , 14.4° , 15.3° , 15.7° , 18.6° , 20.0° , 21.5° , и 23.6° .

Во избежание каких-либо недоразумений, каждый раз, когда один из вышеуказанных вариантов осуществления относится к "пикам в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рефракции 2θ ", указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают путем использования комбинированного излучения $\text{Cu } K\alpha_1$ и $K\alpha_2$, без удаления $K\alpha_2$; и следует понимать, что точность значений 2θ , приведенных в данном документе, находится в диапазоне $\pm 0.1-0.2^\circ$. В особенности, при задании угла рефракции 2θ для пика в вариантах осуществления изобретения и формуле изобретения, приведенное значение 2θ следует понимать как интервал от указанного значения минус 0.2° до указанного значения плюс 0.2° ($2\theta \pm 0.2^\circ$); и предпочтительно от указанного значения минус 0.1° до указанного значения плюс 0.1° ($2\theta \pm 0.1^\circ$).

40) Другой вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 37)-39), которая по сути показывает картину порошковой рентгеновской дифракции, как показано на фиг. 1.

41) Другой вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 37)-40), которая имеет температуру плавления приблизительно 163°C , как определено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, например, используя метод, как описано в данном документе (где следует понимать, что термин "температура плавления" относится к пиковой температуре, наблюдаемой в DSC).

42) Другой вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 37)-41), где указанную форму получают путем:

- a) смешивания СОЕДИНЕНИЯ как аморфного вещества с приблизительно 7 об. этанола;
- b) нагревания до IT (внутренняя температура) приблизительно 78°C (с образованием чистого раствора);
- c) охлаждения до IT приблизительно 0°C и перемешивания в течение по меньшей мере 1 ч (особенно по меньшей мере приблизительно 10 ч) при 0°C ;
- d) фильтрования и промывания остатка на фильтре с помощью 2 об. холодного этанола; и
- e) сушки продукта (особенно при приблизительно 40°C) при пониженном давлении (особенно при приблизительно 10 мбар).

43) Дополнительный аспект изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 37)-42), для применения для изготовления фармацевтической композиции, где указанная фармацевтическая композиция содержит в качестве активного ингредиента СОЕДИНЕНИЕ, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество-носителя. В особенности, этот вариант осуществления изобретения 43) относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 37)-42), для применения для изготовления фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36).

Во избежание каких-либо недоразумений, аспекты варианта осуществления изобретения 43) относятся к кристаллической форме в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 37)-42), которая является подходящей для изготовления фармацевтической композиции/которую используют как конечную стадию выделения СОЕДИНЕНИЯ (например, для соответствия требованиям чистоты фармацевтической продукции), тогда как конечная фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления изобретения 43) не содержит указанную кристаллическую форму (поскольку первоначальную кристаллическую форму СОЕДИНЕНИЯ растворяют в фармацевтически приемлемом(ых) веществе(ах)-носителе(ях); таким образом, в конечной фармацевтической композиции, СОЕДИНЕНИЕ присутствует в растворенной форме). Любую ссылку на кристаллическую форму СОЕДИНЕНИЯ для применения в изготовлении определенной фармацевтической композиции следует понимать как также относящуюся к применению указанной кристаллической формы для получения указанной фармацевтической композиции, и способу получения указанной фармацевтической композиции, который включает применение указанной кристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ.

44) Дополнительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента СОЕДИНЕНИЕ [особенно к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36)], где указанную фармацевтическую композицию получают, используя кристаллическую форму СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 37)-42), и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество-носитель.

Общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции, как определено в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-36) и 44), составляет 100.

Термин "фармацевтическая композиция" является взаимозаменяемым с терминами "состав", или "композиция".

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением считается физически "стабильной", если в течение определенного периода времени по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 95% изначального содержания СОЕДИНЕНИЯ сохраняется в течение указанного периода времени в растворенном состоянии. Кроме того, внешний вид можно рассматривать как критерий для определения физической стабильности композиции. Физическая стабильность фармацевтических композиций может быть протестирована обычным способом, например, путем измерения внешнего вида композиции и/или содержания в ней воды; например, после хранения при определенной температуре и относительной влажности в течение определенных периодов времени.

Химическая стабильность фармацевтических композиций может быть проверена обычным способом, например, путем измерения СОЕДИНЕНИЯ и продуктов его распада. Содержание СОЕДИНЕНИЯ и продуктов его распада можно оценить с помощью традиционной ВЭЖХ.

Фармацевтическая композиция считается химически "стабильной", если в течение определенного периода времени по меньшей мере 80%, особенно по меньшей мере 95%, особенно по меньшей мере 98%, и предпочтительно по меньшей мере 99% изначального содержания СОЕДИНЕНИЯ сохраняется в течение указанного периода времени без распада.

Предпочтительно, фармацевтические композиции данного изобретения будут химически и физически "стабильны" в течение по меньшей мере 6, предпочтительно в течение по меньшей мере 12 месяцев при поддержании температуры 5-50°C и относительной влажности приблизительно 75% или ниже. Более предпочтительно, они будут стабильны в течение по меньшей мере 6 или предпочтительно в течение 12 месяцев при поддержании температуры 15-45°C и относительной влажности приблизительно 75% или ниже. Наиболее предпочтительно, они будут стабильны в течение по меньшей мере 6 или предпочтительно в течение 12 месяцев при поддержании температуры 25-40°C и относительной влажности приблизительно 75% или ниже, особенно при 40°C и относительной влажности 75%.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения, фармацевтические композиции являются химически и физически стабильными в течение определенного периода времени, такого как 1 год, и предпочтительно 2 года.

Химическая и физическая стабильность фармацевтических композиций может быть проверена обычным способом, например, путем измерения СОЕДИНЕНИЯ и продуктов его распада; растворения; времени распада; внешнего вида и/или микроскопии, например, после хранения при 25°C и относитель-

ной влажности (RH) 60%, и/или хранения при 40°C и относительной влажности (RH) 75% в течение определенных периодов времени; и путем измерения способности состава поддерживать солубилизацию лекарственного средства и предотвращать осаждение при дисперсии и дигестии. Содержание СОЕДИНЕНИЯ и продуктов его распада можно оценить с помощью традиционной ВЭЖХ.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с использованием традиционных способов. Способы инкапсуляции в мягкий гель или твердую оболочку хорошо известны в данной области техники. Методики, которые можно использовать, являются обычно применимыми и хорошо известными в данной области или основаны на таких хорошо известных методах, например, описанных в USP 23, General Information, Pharmaceutical Dosage Forms 1151: 1942-1943 (1995); E.T. Cole, "Liquid Filled Hard Желатин Капсула s", Pharm. Technol. Int., Sept./Oct. 1989; H. Seager, Soft Желатин Капсула s: a Раствор to Many Tableting Problems, Pharm. Tech. 9 (1985).

Капсулы могут различаться по размеру и могут иметь, в зависимости от содержания целевого лекарственного средства и получаемого количества требуемой композиции, любой размер от размера 2-16. Предпочтительными являются капсулы размером 7,5, 8,5, 10 и 12, например, в форме овальных капсул. Капсулы согласно изобретению могут быть окрашены и/или помечены, чтобы придать индивидуальный вид и сделать их мгновенно узнаваемыми.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением можно использовать в качестве лекарственного средства.

45) Шестой аспект изобретения, таким образом, относится к фармацевтическим композициям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36) или 44), для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и расстройств, связанных с патогенетическими событиями, которые опосредованы повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR.

Таковыми заболеваниями и расстройствами, которые связаны с патогенетическими событиями, которые опосредованы повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR, в особенности являются:

- васкулитные заболевания или расстройства,
- воспалительные заболевания или расстройства, включающие внутрисосудистое высвобождение микровезикул,
- иммунокомплексные (IC) заболевания или расстройства,
- нейродегенеративные заболевания или расстройства,
- обусловленные активацией комплемента воспалительные заболевания или расстройства,
- буллезные заболевания или расстройства,
- заболевания или расстройства, связанные с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением,
- воспалительные заболевания или расстройства кишечника,
- аутоиммунные заболевания или расстройства, или, в дополнение к вышеперечисленному, злокачественное новообразование.

Помимо перечисленных выше заболеваний и расстройств, другими заболеваниями и расстройствами, которые связаны с патогенетическими событиями, которые опосредованы повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR, являются:

- другие воспалительные заболевания или расстройства, связанные с повышенным уровнем C5a и/или с активацией C5aR, такие как нейтропения, сепсис, септический шок, инсульт, воспаление, связанное с тяжелыми ожогами, остеоартрит, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) (у взрослых), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма (особенно бронхиальная астма), синдром системного воспалительного ответа (ССВО), отторжение тканевого трансплантата, сверхострое отторжение пересаженных органов, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), диабетическая ретинопатия, оптиконевромиелит и гломерулонефрит, включая нефрит Хеймана/мембранозный гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию) и

другие формы гломерулонефрита, такие как С3-гломерулопатия, включая болезнь плотных депозитов; а также

- гематологические заболевания, которые связаны с активацией коагулирующей и фибринолитической систем, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), пернициозная анемия, тепловая и холодная аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), антифосфолипидный синдром и связанные с ним осложнения, артериальный или венозный тромбоз, осложнения беременности, такие как повторный выкидыш и гибель плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, ремоделирование шейки матки и преждевременные роды, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), аллергические трансфузионные реакции, острое антитело-опосредованное отторжение аллотрансплантата почки, болезнь Холодовых агглютининов и глаукома.

Настоящие соединения могут, кроме того, быть полезными для предотвращения или лечения пагубных последствий контактной чувствительности и воспаления, вызванных контактом с искусственными поверхностями;

предотвращение или лечения повышенной активации лейкоцитов и тромбоцитов (и их проникнове-

ния в ткани);

предотвращение или лечения патологических последствий (таких как, в частности, предотвращение или лечение развития повреждения ткани, особенно повреждения легочной ткани), связанных с интоксикацией или повреждением, таким как травма, кровотечение, шок или хирургическое вмешательство, включая трансплантацию, включая полиорганную недостаточность (ПОН), септический шок, шок из-за интоксикации (например, шок из-за змеиного яда) или острое воспалительное повреждение легких;

предотвращение или лечение патологических последствий, связанных с инсулинозависимым сахарным диабетом;

предотвращение/снижение риска инфаркта миокарда или тромбоза; предотвращение или лечение отеков или повышенной проницаемости капилляров;

предотвращение/уменьшение коронарной эндотелиальной дисфункции, вызванной экстракорпоральным кровообращением и/или кардиоплегией.

Васкулитные заболевания или расстройства включают, в частности, васкулит, АНЦА-ассоциированный васкулит и гломерулонефрит (ГН, особенно быстро прогрессирующий ГН), связанный с АНЦА-ассоциированным васкулитом, лейкоцитарный васкулит, гранулематоз с полиангиитом (ГПА, также называемый гранулематозом Вегенера), микроскопический полиангиит, синдром Черджа-Стросса, пурпура Шенлейна-Геноха, узелковый полиартериит, криоглобулинемия, гигантоклеточный артериит (ГКА), болезнь Бехчета и синдром Такаюсу (ТАК).

Воспалительные заболевания или расстройства, связанные с высвобождением внутрисосудистых микровезикул, включают, в частности, тромботическую микроангиопатию и серповидно-клеточную анемию.

Заболевания или расстройства иммунного комплекса (ИК) включают, в частности, криоглобулинемию, синдром Шёгрена (и связанные с ним иммунологические профили), синдром Гудпасчера (болезнь антигломерулярных базальных антител) и гломерулонефрит (ГН, особенно быстро прогрессирующий ГН) или легочное кровотечение, связанное с синдромом Гудпасчера, и гиперчувствительность.

Нейродегенеративные заболевания и расстройства включают, в частности, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, синдром Гийена-Барре, невропатию и снижение когнитивной функции, связанное с операцией в условиях искусственного кровообращения и сопутствующими процедурами.

Воспалительные заболевания или расстройства, связанные с комплементом, включают, в частности, коронарный тромбоз, окклюзию сосудов, послеоперационную повторную окклюзию сосудов, атеросклероз, травматическое повреждение центральной нервной системы, аритмогенную кардиомиопатию, бронхоспазм, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), комплемент-опосредованные тромботические микроангиопатии, включая атипичный гемолитико-уремический синдром и болезнь Гоше.

Буллезные заболевания или расстройства включают, в частности, буллезный пемфигоид, приобретенный буллез, листовидную пузырчатку, обыкновенную пузырчатку, субэпидермальные волдыри и гнойный гидраденит.

Заболевания или расстройства, связанные с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением, включают, в частности, ишемическое реперфузионное повреждение (включая ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда и ишемическое/реперфузионное повреждение в результате трансплантации, включая трансплантацию солидного органа), ишемический колит и ишемию сердца.

Воспалительные заболевания или расстройства кишечника включают, в частности, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, болезнь Крона и воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

Аутоиммунные заболевания или расстройства включают, в частности, ревматоидный артрит, остеоартрит, системную красную волчанку (СКВ) и гломерулонефрит (ГН, особенно быстро прогрессирующий ГН), связанный с красной волчанкой (волчаночный нефрит), волчанку центральной нервной системы (ЦНС), дерматомиозит, пузырчатка, системный склероз (склеродермия), аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, иммуноваскулит, смешанная криоглобулинемия, атопический дерматит, хроническая крапивница, псориаз, миастения гравис и антифосфолипидный синдром.

Другие воспалительные заболевания или расстройства, связанные с повышенным уровнем С5а и/или с активацией С5аR, включают, в особенности, нейтропению, сепсис, септический шок, инсульт, воспаление, связанное с тяжелыми ожогами, остеоартрит, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) (у взрослых), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, особенно бронхиальную астму, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), отторжение тканевого трансплантата, сверхострое отторжение пересаженных органов, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), диабетическую ретинопатию, оптиконевромиелит и гломерулонефрит, включая нефрит Хеймана/мембранозный гломерулонефрит, болезнь Бергера (IgA нефропатию) и другие формы гломерулонефрита, такие как С3-гломерулопатия, включая болезнь плотных депозитов;

Термин "злокачественное новообразование", в частности, относится к раку кожи, включая меланому, включая метастатическую меланому; раку легких, включая немелкоклеточный рак легкого; раку мочевого пузыря, включая рак мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; карциномы почек,

включая почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную карциному почек; раку желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (САП), рак пищевода, рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и рак поджелудочной железы, такой как аденокарцинома поджелудочной железы или протоковая карцинома поджелудочной железы; раку эндометрия; раку яичников; раку шейки матки; нейробластому; раку простаты, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; опухоли головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; раку груди, включая тройной отрицательный рак груди; опухоли полости рта; опухоли носоглотки; раку грудной клетки; раку головы и шеи; лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; карциномы; аденокарциномы; карциному щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; хориокарциному; саркому Юинга; остеосаркому; рабдомиосаркому; саркому Капоши; лимфому, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT; множественные миеломы; или опухоли, индуцированные вирусами.

При использовании для предотвращения/профилактики или лечения рака такое использование включает использование настоящих соединений в качестве отдельных терапевтических агентов и их применение в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими агентами и/или лучевой терапией и/или таргетной терапией (особенно в комбинации с таргетной терапией).

Термины "радиотерапия" или "лучевая терапия" или "лучевая онкология" относятся к медицинскому применению ионизирующего излучения для предотвращения/профилактики (адьювантная терапия) и/или лечения рака; включая внешнюю и внутреннюю лучевую терапию.

Термин "таргетная терапия" относится к предотвращению/профилактике (адьювантная терапия) и/или лечению рака одним или несколькими противоопухолевыми агентами, такими как небольшие молекулы или антитела, которые действуют на определенные типы раковых клеток или стромальных клеток. Некоторые методы таргетной терапии блокируют действие определенных ферментов, белков или других молекул, участвующих в росте и распространении раковых клеток. Другие виды таргетной терапии помогают иммунной системе убивать раковые клетки (иммунотерапия); или подавлять ангиогенез, рост и образование новых кровеносных сосудов в опухоли; или доставлять токсичные вещества прямо к раковым клеткам и убивать их. Примером таргетной терапии, которая, в частности, подходит для сочетания с соединениями по настоящему изобретению, является иммунотерапия, особенно иммунотерапия, направленная на рецептор 1 программированной смерти клеток (рецептор PD-1) или его лиганд PD-L1.

При использовании в сочетании с настоящими соединениями термин "таргетная терапия" особенно относится к таким агентам, как:

а) Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или блокирующие антитела (например, Гефитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб, Икотиниб, Лапатиниб, Панитумумаб, Залутумумаб, Нимотузумаб, Матузумаб и Цетуксимаб);

б) Ингибиторы пути RAS/RAF/MEK (например, Вемурафениб, Сорафениб, Дабрафениб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, Траметиниб (GSK1120212), Кобиметиниб (GDC-0973/ХЬ518), Биниметиниб (MEK162, ARRY-162), Селуметиниб (AZD6244));

в) Ингибиторы ароматазы (например, Экземестан, Летрозол, Анастрозол, Ворозол, Форместан, Фадрозол);

д) Ингибиторы ангиогенеза, особенно ингибиторы передачи сигналов VEGF, такие как Бевакузумаб (Авастин), Рамуцирумаб, Сорафениб или Акситиниб;

е) Ингибиторы иммунных контрольных точек (например: антитела против PD1, такие как Пембролизумаб (Ламбролизумаб, МК-3475), Ниволумаб, Пидилизумаб (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; белки слияния, нацеленные на PD-1, такой как AMP-224; низкомолекулярные агенты против PD1, такие как, например, соединения, описанные в WO2015/033299, WO2015/044900 и WO2015/034820; антитела против PD1L, такие как BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); антитела против PDL2, такие как AMP224; антитела против CTLA-4, такие как ипилимумаб, тремилумаб; антитела против гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), такие как BMS-986016, IMP701, МК-4280, ImmuFact IMP321; антитела против Т-клеточного иммуноглобулина муцина-3 (TIM-3), такие как MBG453; антитела против CD137/4-1BB, такие как BMS-663513/урелумаб, PF-05082566; антитела против Т-клеток иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT), такие как RG6058 (анти-TIGIT, MTIG7192A);

ф) Подходы к вакцинации (например, вакцинация дендритными клетками, пептидная или белковая вакцинация (например, пептидом gp100 или пептидом MAGE-A3);

г) Повторное введение полученных от пациента или аллогенных (чужих) раковых клеток, генетически модифицированных для секреции иммуномодулирующих факторов, таких как гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) ген-трансфицированной вакцины против опухолевых клеток (GVAX) или Fms-родственная тирозинкиназа 3 (Flt-3) вакцины против опухолевых клеток, трансфицированная лигандным геном (FVAX), или вакцина на основе опухолевых клеток GM-CSF, усиленная Toll-подобным рецептором (TEGVAX);

- h) Адоптивные иммунотерапии на основе Т-клеток, включая Т-клетки, сконструированные с помощью химерного рецептора антигена (CAR) (например, CTL019);
- i) Терапия на основе цитокинов или иммуноцитоклинов (например, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, интерлейкин 2, интерлейкин 15);
- j) Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR) (например, резиквимод, имиквимод, глюкопиранозил липид А, олигодезоксинуклеотиды CpG);
- к) Аналоги талидомида (например, Леналидомид, Ромалидомид);
- l) Ингибиторы индолеамин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (например, RG6078/NLG919/GDC-0919; Индоксимод/ 1MT (1-метилтриптофан), ПНСВ024360/Эпакадостат, PF-06840003 (EOS200271), F001287);
- m) Активаторы костимулирующих рецепторов Т-клеток (например, анти-OX40/CO134 (суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли, член 4, такие как RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), анти-OX40-лиганд/CD252); ген, связанный с семейством TNFR, индуцированный антиглоукокортикоидами (GITR) (такие как TRX518, MEDI1873, МК-4166, BMS-986156), анти-CD40 (член 5 суперсемейства рецепторов TNF) антитела (такие как Дацетузумаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); антитела против CD40-лиганда (такие как BG9588); антитела против CD27, такие как Варлилумаб);
- n) Молекулы, связывающие опухолеспецифический антиген, а также маркер Т-клеточной поверхности, такие как биспецифические антитела (например, RG7802, нацеленные на CEA и CD3) или фрагменты антител, белки-миметики антител, такие как сконструированные белки с анкириновыми повторами (DARPINS), привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE, например AMG103, AMG330);
- o) Антитела или низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на рецептор колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R) (например, Эмактузумаб (RG7155), Кабирализумаб (FPA-008), PLX3397);
- p) Агенты, нацеленные на контрольные точки иммунных клеток на естественных клетках-киллерах, такие как антитела против иммуноглобулиноподобных рецепторов киллерных клеток (KIR), например Лирилумаб (IPH2102/BMS-986015);
- q) Агенты, нацеленные на аденозиновые рецепторы или эктонуклеазы CD39 и CD73, которые превращают АТФ в аденозин, такие как MEDI9447 (антитело против CD73), PBF-509; CPI-444 (антагонист аденозиновых рецепторов A2a).

При использовании в сочетании с настоящими соединениями предпочтительны ингибиторы иммунных контрольных точек, особенно те, которые нацелены на рецептор PD-1 или его лиганд PD-L1.

Изобретение также относится к способу модуляции (особенно подавления) последствий активации комплемента (особенно путем активации врожденных клеток) у субъекта, который в этом нуждается [особенно у субъекта, имеющего заболевание или расстройство, связанное с патогенными событиями, связанными с повышенными уровнями C5a и/или с активацией C5aR; в частности, у субъекта, страдающего васкулитом или васкулитным нарушением, воспалительным заболеванием или нарушением, включающим высвобождение внутрисосудистых микровезикул, заболеванием или нарушением иммунного комплекса (IC), нейродегенеративным заболеванием или нарушением, воспалительным заболеванием или нарушением, связанным с комплементом, буллезным заболеванием или расстройством, заболеванием или расстройством, связанным с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением, воспалительным заболеванием или расстройством кишечника или аутоиммунным заболеванием или расстройством; или у субъекта, имеющего контактную чувствительность или воспаление, вызванное контактом с искусственными поверхностями; повышенная активация лейкоцитов и тромбоцитов (и их проникновение в их ткани); патологические последствия, связанные с интоксикацией или повреждением, таким как травма, кровотечение, шок или операция, включая трансплантацию, включая полиорганную недостаточность (ПОН), септический шок, шок из-за интоксикации (такой как шок из-за змеиного яда), или острое воспалительное повреждение легких; патологические последствия, связанные с инсулинозависимым сахарным диабетом; инфаркт миокарда или тромбоз; отек или повышенная проницаемость капилляров; или снижение коронарной эндотелиальной дисфункции, вызванной искусственным кровообращением и/или кардиоплегией], включающий введение указанному субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I), как определено в любом из вариантов реализации изобретения с 1) по 50). Во избежание неопределенности, термин "модуляция активации комплемента" следует понимать как подавление/уменьшение амплификации иммунного ответа и подавление/снижение активации комплекса атаки мембраны, убивающей клетки, особенно путем активации врожденных клеток.

Во избежание каких-либо недоразумений, если соединения/композиции описаны как полезные для предотвращения или лечения определенных заболеваний или расстройств, такие соединения/композиции также подходят для использования при приготовлении лекарственного средства для предотвращения или лечения указанных заболеваний; и подходит для использования в способе профилактики или лечения указанных заболеваний, включающем введение субъекту (особенно млекопитающему, особенно человеку), нуждающемуся в этом, фармацевтически активного количества указанного соединения/композиции.

Термин "предотвращать", "предотвращение" или "предотвращающий", используемый в отношении

заболевания, означает либо то, что указанное заболевание не возникает у пациента или животного, либо что, хотя животное или пациент поражены заболеванием, частично или полностью, симптомы заболевания либо уменьшены, либо отсутствуют. Термин "предотвращение" можно также понимать как означающий "профилактика".

Термин "лечить", или "лечение", или "лечащий", используемый в отношении заболевания, означает либо то, что указанное заболевание излечено у пациента или животного, либо то, что, хотя животное или пациент остается пораженным заболеванием, частично или полностью симптомы болезни либо уменьшаются, либо устраняются.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены в виде капсулы. Капсулы с дозировкой 0.5 мг-20 мг активного вещества (например (мягкие желатиновые) капсулы (овальные, размером 12) из расчета на капсулу 667 мг) можно получить следующим образом:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ (количества для свободного основания)	0.5 - 20	0.075 - 3	Активный ингредиент
Вспомогательные вещества			
Capryol™ 90	180 - 210	27 – 31.5	Липофильное вспомогательное вещество/ гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	310 - 340	46.5 - 51	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	120 - 140	18 - 21	Гидрофильный сорастворитель
Необязательные обычно применимые ингредиенты или добавки			
Аскорбилпальмитат	0.5 - 10	0.075 – 1.5	Антиоксидант/ поглотитель кислорода
DL-альфа-токоферилацетат	0.1 – 0.5	0.015 – 0.075	Антиоксидант/ обрывающий цепь агент
Общее количество	quantum satis до общего количества 667	quantum satis: общее количество, выраженное в масс.%, составляет 100	

Особый пример (мягкой желатиновой) капсулы (овальной, размером 12) из расчета на капсулу 667 мг, которая имеет содержание лекарственного средства приблизительно 5 мг, можно получить следующим образом:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ (количества для свободного основания)	5	0.75	Активный ингредиент
Capryol™ 90	196.5	29.46	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	327.5	49.10	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	131	19.64	Гидрофильный сорастворитель
Аскорбилпальмитат	6.7	1	Антиоксидант/поглотитель кислорода
DL-альфа-токоферилацетат	0.3	0.05	Антиоксидант/ обрывающий цепь агент
Общее количество	667	100	

Особый пример (мягкой желатиновой) капсулы (овальной, размером 12) из расчета на капсулу 667 мг, которая имеет содержание лекарственного средства приблизительно 10 мг, можно получить следующим образом:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ (количества для свободного основания)	10	1.5	Активный ингредиент
Capryol™ 90	195	29.235	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	325	48.725	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	130	19.49	Гидрофильный сорастворитель
Аскорбилпальмитат	6.7	1	Антиоксидант/поглотитель кислорода
DL-альфа-токоферилацетат	0.3	0.05	Антиоксидант/обрывающий цепь агент
Общее количество	667	100	

Количества вспомогательных веществ можно регулировать для обеспечения чистоты активного ингредиента, что может привести к увеличению количества СОЕДИНЕНИЯ. Способ получения фармацевтической композиции в форме капсул в соответствии с настоящим изобретением можно, в частности, осуществлять по аналогии с примерами. Он может включать следующие стадии: стадия 0 (получение), стадия 1 (получение растворов для массового заполнения капсул), стадия 2 (процесс заполнения капсул), стадия 3 (процесс запечатывания капсул), стадия 4 (сортировка капсул по массе), и стадия 5 (упаковка); и можно осуществлять, например, в соответствии со следующей технологической схемой:

Стадия	Вещество	Процесс	Оборудование
0		Предварительное нагревание вспомогательных веществ	Печь
		Взвешивание всех ингредиентов	
1		Смешивание при нагревании и перемешивании	Емкость из нержавеющей стали с системой нагревания.
		Солюбилизация при нагревании и перемешивании	
	СОЕДИНЕНИЕ	Солюбилизация при нагревании и перемешивании	
		Раствор для массового заполнения капсул	
2	Мягкие желатиновые капсулы	Массовое смешивание и нагревание при заполнении капсул жидкостью	
3		Запечатывание капсул и сушка	Автоматическая машина для заполнения капсулы
		Вакуум для визуальной проверки	Оборудование для запечатывания инкапсулированной жидкости микрораспылением
		Неупакованные капсулы	Вакуумная камера
4		Сортировка капсул по массе	
5	Полиэтиленовые пакеты или алюминиевые блистеры	Упаковка	Сортировщик капсул

Следующие примеры приведены для дополнительной иллюстрации изобретения. Эти примеры являются только иллюстративными и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение.

Примеры

Сырые вещества можно приобрести у коммерческих поставщиков. В частности: гидрогенизированное касторовое масло PEG 40 (Kolliphor® RH 40) можно приобрести у BASF. Пропиленгликоль монокаприлат (Capryol™ 90), Gelucire® 48/16, Labrafac™ PG, Labrasol® ALF, Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol®): Gattefossé. Триглицериды средней цепи (Miglyol® 812): Hanseler AG. ВНА (бутилированный гидроксианизол): Merck. Триэтилцитрат: Jungbunzlauer.: Gattefossé. Kolliphor® EL, Витамин Е TPGS, Этанол, Пропилгаллат, EDTA (Этилендиаминтетрауксусная кислота), Аскорбилпальмитат и Токоферилацетат: Sigma.

Все температуры указаны в °С. Коммерчески доступные исходные вещества можно использовать в том виде, в котором они получены, без дополнительной очистки.

Характеристика соединений.

Соединения, описанные в изобретении, могут быть охарактеризованы данными ЖХ-МС (время удержания t_R указано в минутах) и/или ЯМР с использованием условий, описанных ниже.

Аналитическая ЖХ-МС:

ЖХ-МС (Метод I): система Waters Acquity UPLC i-Class с бинарным насосом Waters i-Class BSM, МС-детектором Thermo MSQ Plus и детектором Waters Acquity PDA. Элюенты (кислотные условия): А: H₂O+0.04% ТФУ; В: MeCN; градиент: 5% В→95% В; время выполнения: 1.2 мин; поток: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ/Vis + МС.

Колонка Agilent Zorbax RRHD SB-aq, 2.1×50 мм, 1.8 мкм.

ЖХ-МС (Метод II): система Dionex Ultimate 3000 с бинарным насосом Dionex HPG-3200RS, детектором Thermo MSQ Plus MS и детектором Dionex DAD-3000RS PDA. Элюенты (кислотные условия): А: H₂O+0.04% ТФУ; В: MeCN; градиент: 5% В ФФ 95% В; время выполнения: 1.5 мин; поток: 4.5 мл/мин; детектирование: УФ/Vis + МС.

Колонка Agilent Zorbax SB-aq, 4.6×50 мм, 3.5 мкм.

ВЭЖХ 1.

Образцы анализировали непосредственно с помощью ВЭЖХ без разбавления (ожидаемая концентрация 1000 мкг/мл). Площадь ВЭЖХ каждого обработанного образца сравнивали с площадью ВЭЖХ эталонных образцов.

Система ВЭЖХ: смешивающая при высоком давлении Shimadzu Prominence (ВЭЖХ_08_DAD); Поток: 1.5 мл/мин; Температура колонки: 50°C; Температура автосэмплера: 25°C; Объем инъекции: 3.0 мкл; Колонка: Waters XBridge BEH C18 2.5 мкм 2.1*50 мм Column XP; Длина волны: DAD 260 нм.

Растворитель А: вода + 0.05% муравьиной кислоты (об./об.).

Растворитель В: Ацетонитрил + 0.05% муравьиной кислоты (об./об.).

Градиент:

Время (мин)	% раств-ль А	% растворитель В	Время (мин)	% растворитель А	% растворитель В
0.0	80	20	2.5	36	64
3.5	33	67	4.5	2	98
4.9	2	98	5.0	80	20
5.2	80	20			

ЯМР спектроскопия:

Спектрометр Bruker Avance HD с 500 МГц Ultrashield™ Magnet и криозондом 5 мм DCH или спектрометр Bruker Avance II с 400 МГц Ultrashield™ Magnet и головкой зонда BBO 5 мм. Химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (м.д.) относительно протонных резонансов, возникающих в результате неполного дейтерирования ЯМР растворителя, например, для диметилсульфоксида δ (H) 2,49 м.д., для хлороформа δ (H) 7,24 м.д. Сокращения s, d, t, q и m относятся к синглету, дублету, триплету, квартету, мультиплету, соответственно и br - широкий. Константы взаимодействия J указаны в Гц.

Анализ с использованием порошковой рентгеновской дифракции (XRPD).

Картины порошковой рентгеновской дифракции получали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном детектором Лунхеуе, работающим с CuK α -излучением в режиме отражения (связаны два тета/тета). Обычно рентгеновская трубка работала при 40 кВ/40 мА. Применялись размер шага 0,02° (2 θ) и время шага 76,8 с в диапазоне сканирования от 3 до 50° в 2 θ . Щели расходимости были установлены на фиксированные 0,3°. Порошки слегка прессовали в держатель образцов из монокристалла кремния глубиной 0,5 мм и во время измерения образцы поворачивали в собственной плоскости. Дифракционные данные приведены без применения удаления K α 2. Приведенная в данном документе точность значений 2 θ находится в диапазоне $\pm 0,1-0,2^\circ$, как это обычно бывает для традиционно записанных картин порошковой рентгеновской дифракции.

Анализ гравиметрической сорбции паров (GVS).

Измерения проводят на многопроцессорном приборе SPS-100n (ProUmid, Ulm, Germany), работающем в пошаговом режиме при 25°C. Образцу дают уравновеситься при относительной влажности 40%

перед запуском программы предварительно заданной влажности (40-0-95-0-95-40% относительная влажность, шаги 5% ΔRH и с максимальным временем уравнивания 24 часа на шаг). Используют приблизительно от 20 до 30 мг каждого образца. Гигроскопическая классификация сделана на основе Технического руководства Европейской фармакопеи (1999, стр. 86), например, негигроскопичный: увеличение массы менее 0,2% мас./мас.; незначительно гигроскопично: увеличение массы менее 2% и равно или больше 0,2% мас./мас.; гигроскопично: увеличение массы менее 15% и равно или больше 2% мас./мас. Изменение массы между относительной влажностью 40% и относительной влажностью 80% учитывается при первом сканировании адсорбции.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Данные DSC собирали на системе Mettler Toledo STARe (модуль DSC822e, измерительная ячейка с керамическим датчиком и версия программного обеспечения STAR 13.00), оснащенной 34-позиционным автосэмплером. Прибор был откалиброван по энергии и температуре с использованием сертифицированного индия. Обычно 2 мг каждого образца в автоматически протыкаемой алюминиевой посуде Mettler объемом 40 мкл нагревали при 10°C мин⁻¹, от -20°C до 320°C. Над образцом поддерживали продувку азотом при 20 мл/мин⁻¹.

Очистка соединений.

Соединения можно очистить либо колоночной хроматографией на силикагеле, либо преп. ЖХ-МС с использованием условий, описанных ниже.

Колоночная хроматография.

Колоночная хроматография (КХ) может быть выполнена с использованием предварительно упакованных картриджей (SNAP UltraTM, SNAP KP-SILTM, SNAP KP-NHTM, IsoluteTM Silica II или IsoluteTM NH2) от Biotage.

Препаративная ЖХ-МС:

Gilson 333/334 Prep-Scale ВЭЖХ насос с автосамплером Gilson LH215, дегазатор Dionex SRD-3200, подпиточный насос Dionex ISO-3100A, детектор Dionex DAD-3000 DAD и детектор Thermo MSQ Plus Single Quadrupole MS. Поток: 75 мл/мин. Детектирование: УФ/Vis и/или MS.

Дополнительная информация по очистке предоставлена в таблице ниже со следующими определениями:

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

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

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

Кислотный: элюант: А = H₂O с 0.5% HCOOH, В = MeCN.

Основной: элюант: А = H₂O with 0.125% NH₄OH, В = MeCN.

Очень липофильный градиент: 50% В → 95% В в течение 4 мин, затем 95%В в течение 2 мин.

Липофильный градиент: 30% В → 95% В в течение 4 мин, затем 95%В в течение 2 мин.

Нормальный градиент: 20% В → 95% В в течение 4 мин, затем 95%В в течение 2 мин.

Полярный градиент: 10% В → 95% В в течение 4 мин, затем 95%В в течение 2 мин.

Очень полярный градиент: 5% В → 50% В в течение 3 мин, затем 50% В → 95% В в течение 1 мин, и в конце 95%В в течение 2 мин.

	XBridge		Zorbax	Atlantis
	кислотный	основной	кислотный	основной
Очень липофильный градиент	Метод 10	Метод 8	Метод 9	Метод 6
Липофильный градиент	Метод 4	Метод 5	Метод 2	
Нормальный градиент	Метод 3	Метод 1	Метод 11	
Полярный градиент		Метод 7		
Очень полярный градиент		Метод 12		

Композиция среды для переваривания:

FaSSIF (pH 6.5)	FeSSIF (pH 5.0)	FaSSGF (pH 1.6)
Таурохолат натрия : 3 мМ	Таурохолат натрия : 10.00 мМ	Таурохолат натрия : 0.08 мМ
Лецитин 0.75 мМ	Лецитин 2.00 мМ	Лецитин 0.02 мМ
Хлорид натрия 105.90 мМ	Моноолеат глицерина 5.00 мМ	Хлорид натрия 34.20 мМ
Одноосновный фосфат натрия 28.40 мМ	Олеат натрия 0.80 мМ	Хлороводородная кислота 25.10 мМ
Гидроксид натрия 8.70 мМ	Хлорид натрия 125.50 мМ	
	Гидроксид натрия 81.65 мМ	
	Малеиновая кислота 55.02 мМ	

Сокращения (используемые выше или далее):

Ac	ацетил
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
Woc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
КХ	колоночная хроматография
CDI	карбонилдиимидазол
CDT	1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазол)

ДХМ	дихлорметан
диоксан	1,4-диоксан
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMФА	диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
экв.	эквивалент(ы)
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
г	грамм(ы)
IT	внутренняя температура
ч	час(ы)
Hept	гептан
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
io	ионизация
ЖХ-МС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мг	миллиграмм(ы)
мин	минута(ы)
мл	миллилитр(ы)
ммоль	миллимоль(и)
МС	масс-спектроскопия
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
OAc	ацетат
орг.	органический
в теч.ночи	в течение ночи
преп.	препаративная

QuadraPure® MPA полистироловые шарики, функционализированные меркаптофениламиногруппами.

рац.	рацемический
КТ	комнатная температура
реакц.	реакция
насыщ.	насыщенный
SEM	2-(триметилсилил)этоксиметил
р-р.	раствор
ТЭА	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
TFE	трифторэтанол
ТГФ	тетрагидрофуран
t_R	время удержания
XRPD	Рентгеновская порошковая дифракция

I. Химия.

Синтез СОЕДИНЕНИЯ и его биологическая активность в качестве модулятора рецептора C5a описана в РСТ/ЕР2019/050372.

Если оно не является коммерчески доступным (как, например, 2-(трифторметил)бензилбромид), структурные блоки получают в соответствии с методиками, описанными ниже.

Синтез сложного метилового эфира 5-нитро-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты или сложного метилового эфира 3-нитро-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.

К раствору 3-нитро-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (1 экв.) в безводн. MeOH (4 мл/ммоль) добавляют AcCl (3 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 2.5 ч при 80°C. MeOH упаривают и остаток разделяют на части между насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и EtOAc. Органическую фазу промывают 10% водн. раствором Na₂CO₃ и соляным раствором, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 0.55 (I); m/z [M+H]⁺ без ионизации.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 14.34 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

Синтез сложного метилового эфира 3-нитро-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты.

К суспензии сложного метилового эфира 5-нитро-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты или сложного метилового эфира 3-нитро-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (1 экв.) и SEM-Cl (1.3 экв.) в ДХМ (3.5 мл/ммоль) по каплям добавляют DIPEA (1.5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0.5 ч и гасят насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Смесь экстрагируют ДХМ, органическую фазу промывают насыщ. водн. раствором NaHCO₃, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 1.00 (I); m/z [M+H]⁺ 302.15.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.80 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

Синтез [3-нитро-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1Н-пиразол-4-ил]-метанола.

К раствору сложного метилового эфира 3-нитро-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (1 экв.) в смеси ТГФ (6.3 мл/ммоль) и MeOH (0.8 мл/ммоль) порциями добавляют NaBH₄ (4-8 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3.5 ч, выливают в водн. насыщ. раствор NH₄Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Органическую фазу промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 0.89 (I); m/z [M+H]⁺ без ионизации.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.06 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.39 (t, J=5.4 Гц, 1H), 4.66 (dd, J=5.4 Гц, 2H), 3.59 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), -0.03-0.01 (m, 9H).

Синтез 3-нитро-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида.

К раствору [3-нитро-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1Н-пиразол-4-ил]-метанола (1 экв.) в безводн. ДХМ (10 мл/ммоль) порциями добавляют MnO₂ (9-10 экв.) при КТ и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч. Смесь фильтруют через подушку целита и фильтрат концентрируют в вакууме.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 1.00 (I); m/z $[M+H]^+$ без ионизации.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10.14 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), -0.02 (m, 9H).

Синтез сложного трет-бутилового эфира [1-(2-фтор-6-формил-фенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты.

К раствору 4-(Вос-амино) пиперидина (1 экв.) и 2,3-дифтор-бензальдегида (1.1 экв.) в ДМСО (0.9-1.5 мл/ммоль) добавляют K_2CO_3 (2 экв.) и смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 18 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу промывают водой и соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием ДХМ/MeOH.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 0.93 (II); m/z $[M+H]^+$ 323.20.

Синтез сложного трет-бутилового эфира [1-(2-фтор-6-гидрокси-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты.

Суспензию сложного трет-бутилового эфира [1-(2-фтор-6-формил-фенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты (1 экв.) в безводн. MeOH (2 мл/ммоль) охлаждают до 0°C и порциями добавляют $NaBH_4$ (1.2-1.3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C для достижения завершения. Смесь осторожно гасят посредством добавления по каплям воды при 0°C и экстрагируют с помощью EtOAc. Органическую фазу промывают водой и соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 0.82 (II); m/z $[M+H]^+$ 325.24.

Синтез сложного 2-(4-трет-бутоксикарбониламино-пиперидин-1-ил)-3-фтор-бензилового эфира уксусной кислоты.

Раствор сложного трет-бутилового эфира [1-(2-фтор-6-гидрокси-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты (1 экв.) и ТЭА (1.5 экв.) в ДХМ (0.5-5 мл/ммоль) охлаждают до 0°C и $AcCl$ (1.5 экв.) по каплям добавляют при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C для достижения завершения. Смесь разбавляют ДХМ и промывают 10% водн. раствором лимонной кислоты, насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органическую фазу сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 0.97 (II); m/z $[M+H]^+$ 367.25.

Синтез сложного трет-бутилового эфира [1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты.

Сложный 2-(4-трет-бутоксикарбониламино-пиперидин-1-ил)-3-фтор-бензиловый эфир уксусной кислоты (1 экв.) растворяют в смеси MeOH (6 мл/ммоль) и EtOAc (2 мл/ммоль) и колбу трижды вакуумируют и повторно наполняют азотом. Wet Pd/C (0.08 экв.) добавляют и колбу трижды вакуумируют и повторно наполняют водородом. Суспензию гидрируют при атмосферном давлении в течение 3 ч и фильтруют через подушку целита. Осадок на фильтре промывают EtOAc и MeOH и фильтрат концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 1.00 (II); m/z $[M+H]^+$ 309.16.

Синтез 1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-иламина.

К раствору сложного трет-бутилового эфира [1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты (1 экв.) в ДХМ (4 мл/ммоль) по каплям добавляют ТФУ (1 мл/ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1-18 ч при КТ. Смесь подщелачивают 1М водн. раствором $NaOH$ до достижения значения pH 12-13 и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 0.62 (I); m/z $[M+H]^+$ 209.21.

Синтез [1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-[3-нитро-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-пиразол-4-илметил]-амина.

К раствору 3-нитро-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (1 экв.) и 1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-иламина (1-1.15 экв.) в ТГФ (4-8 мл/ммоль) добавляют $AcOH$ (1.5 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при КТ. Добавляют порциями $NaBH(OAc)_3$ (1.5 экв.) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. При необходимости для достижения завершения реакции при КТ добавляют дополнительную порцию $NaBH(OAc)_3$ (1 экв.). Смесь разделяют на части между EtOAc и насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу промывают соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc/MeOH.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 0.94 (I); m/z $[M+H]^+$ 464.25.

Синтез [3-амино-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-пиразол-4-илметил]-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-амина.

К раствору [1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-[3-нитро-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-пиразол-4-илметил]-амина (1 экв.) в EtOH (3.5-7.4 мл/ммоль) добавляют 10% Pd/C, увлажненный ~50% воды (0.02 экв.) и реакционную смесь гидрируют при КТ при атмосферном давлении в

течение 18 ч. Смесь фильтруют через подушку целита и фильтрат концентрируют в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием ДХМ/MeOH.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 0.85 (I); m/z $[M+H]^+$ 434.10.

Синтез 5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она.

К раствору [3-амино-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-пиразол-4-илметил]-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-амина (1 экв.) в MeCN (3.7-10 мл/ммоль) добавляют CDI (1.2-2 экв.) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1.5 ч. При необходимости для достижения завершения реакции добавляют дополнительное количество CDI (0.5-1 экв.). Растворитель упаривают и остаток разделяют на части между EtOAc или ДХМ и водой. Органическую фазу промывают соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 1.16 (I); m/z $[M+H]^+$ 460.26.

Синтез 5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она.

К раствору 5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она (1 экв.) в смеси безводн. ТГФ (3-7.3 мл/ммоль) и безводн. ДМФА (0-0.7 мл/ммоль) добавляют NaN (1.5-10 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) при 0°C. Суспензию перемешивают в течение 10 мин и добавляют 2-(трифторметил)бензилбромид (1.1-1.5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 24 ч. При необходимости для достижения завершения реакции добавляют дополнительное количество NaN (0.5 экв., в виде 60% дисперсии в минеральном масле) и/или бромида (0.5 экв.). Смесь гасят водой или насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывают соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 1.31 (I); m/z $[M+H]^+$ 618.38.

Синтез 5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она.

Стадия А (обработка ТФУ):

К раствору SEM-защищенного промежуточного соединения 5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она (1 экв.) в ДХМ (2-4 мл/ммоль) по каплям добавляют ТФУ (4-6 мл/ммоль). Раствор перемешивают при КТ в течение 2.5 ч, гасят при 0°C с помощью 32% или 1M водн. раствора NaOH до достижения значения pH 7-8 и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме.

Стадия В (дополнительная обработка):

Сырой продукт растворяют в ТГФ (5-10 мл/ммоль) и обрабатывают этилендиамином (3 экв.) в течение 30 мин - 1 ч при 60°C. Реакционную смесь разделяют на части между ДХМ и водой и органическую фазу промывают соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. При необходимости, сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 1.14 (I); m/z $[M+H]^+$ 488.24.

Пример 1: Синтез 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она (СОЕДИНЕНИЕ в аморфной форме).

К смеси 5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она (1 экв.) и 2,2-дифторпропанола (1.5-2 экв.) в толуоле (6-12 мл/ммоль) добавляют 1M раствора (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила в толуоле (2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревают до 110°C и перемешивают в течение 5 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют с помощью EtOAc или ДХМ. Объединенные органические фазы промывают соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью КХ с использованием Непт/EtOAc.

t_R [мин] (Метод ЖХ/МС): 1.24 (I); m/z $[M+H]^+$ 566.14.

XRPD-диаграмма: см фиг. 2.

Пример 2: Синтез 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она в кристаллической форме 1.

СОЕДИНЕНИЕ в аморфной форме, как его получено в примере 1 (20 г), суспендируют EtOH (7 об.) и суспензию нагревают до $T=78^\circ C$ с образованием чистого раствора. Раствор охлаждают до $T=0^\circ C$ и перемешивают при $T=0^\circ C$ в течение 11 ч. Продукт фильтруют, промывают с помощью 2 об. холодного EtOH и сушат в вакууме при 40°C. 16.5 г 2-(2,2-Дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она в кристаллической форме 1 получают с выходом 82%. Температура плавления: 163°C.

ХРРД-диаграмма: см. фиг. 1.

Гигроскопичность СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1 по измерениям GVS: негигроскопичное.

Тестирование стабильности СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1:

Условия хранения Приблизительно 10 мг порошка в 4 мл белой стеклянной пробирке	ВЭЖХ 1 площадь по сравнению с эталоном, который хранился при -20 °С в течение того же времени (при 260 нм на диодно-матричном детекторе)	
	Форма 1	Аморфная
Закрытая пробирка в течение 30 дней при комнатной температуре и дневном освещении	100%	57%
Закрытая пробирка в течение 30 дней при 40°С и относительной влажности 75% в хранилище	100%	79%

II. Биологический анализ.

Пример 3: анализ in vitro.

Адгезивные клетки (линия клеток бета-аррестина CHO-K1 C5AR1, DiscoverX, Калифорния, США) промывают PBS, отделяют путем инкубации с помощью буфер для диссоциации клеток (Gibco Cat # 13151-014, 2 мл на 165 см² чашку) в течение 3 минут, затем промывают 10 мл PBS (без Mg ++ и Ca ++) и подсчитывают. Высевают 7'500 клеток/384-лунок в 384-луночные планшеты (планшет для культивирования клеток MTP384 white Polystyrene, Corning, Cat#3570) по 20 мкл/лунку со средой для посева клеток (F12 HAMs/10% FCS/1% P/S) и инкубируют при 37°С/5% CO₂/24 часа.

5 мкл Антагониста при 6-кратной конечной концентрации или контроль ДМСО добавляют в среду для анализа, а затем 5 мкл 1-10 нМ агониста C5a при 6-кратной конечной концентрации. Клетки центрифугируют в течение 1 мин при 1000 об/мин и инкубируют в течение 1,5 ч при 37°С. Планшеты уравнивают при комнатной температуре в течение нескольких минут до добавления 12 мкл/лунку реагента (PathHunter Detection Kit, DiscoverX, Cat # 93-0001). Планшеты центрифугируют в течение 1 мин при 1000 об/мин и инкубируют в течение 45 мин при КТ перед измерением на Fluostar Optima, BMG Labtech. Значения IC₅₀ рассчитывают из диапазона серийных разведений антагониста с использованием собственного программного обеспечения и представляют в нмоль/л.

Рассчитанные значения IC₅₀ могут колебаться в зависимости от ежедневных результатов клеточного анализа. Колебания такого рода известны специалистам в данной области техники. Средние значения IC₅₀ из нескольких измерений представлены как средние геометрические значения.

Антагонистическая активность СОЕДИНЕНИЯ тестировалась в этом тесте при 11 нМ.

III. Получение фармацевтических композиций.

СОЕДИНЕНИЕ используют в следующих примерах в кристаллической форме 1 примера 2.

Влажная желатиновая оболочка для вышеуказанных капсул может, например, быть составлена следующим образом: где следует понимать, что небольшие изменения в соответствующих количествах могут иметь место от партии к партии:

Вещество	(мг/капсула)	(масс.%)	Функция
Желатин	170.7	42.3	Оболочка
Полисорб 85/70/00	98.0	24.3	Пластификатор
Очищенная вода	126.4	31.4	Растворитель
Диоксид титана	7.9	2.0	Замутнитель
приблизительный общий вес влажной оболочки	403	100	

Вспомогательные средства для обработки представляют собой триглицериды со средней длиной цепи и лецитин, которые используются в качестве смазочных материалов.

Соответствующая сухая желатиновая оболочка, например, составлена следующим образом:

Вещество	(мг/капсула)
Желатин	171
Полисорб 85/70/00	98
Очищенная вода	-
Диоксид титана	8
приблизительный общий вес сухой оболочки	277

В качестве альтернативы, мокрая желатиновая оболочка для вышеуказанных капсул может, например, состоять из следующего:

Вещество	(мг/капсула)	(масс.%)	Функция
Желатин	169.9	42.15	Оболочка
Полисорб 85/70/00	42.3	10.5	Пластификатор
Глицерин	44.5	11.0	
Очищенная вода	138.5	34.35	Растворитель
Диоксид титана	7.9	2.0	Замутнитель
приблизительный общий вес влажной оболочки	403	100	

Вспомогательные средства для обработки представляют собой триглицериды со средней длиной цепи и лецитин, которые используются в качестве смазочных материалов.

Соответствующая сухая желатиновая оболочка, например, составлена следующим образом:

Вещество	(мг/капсула)
Желатин	170
Полисорб 85/70/00	42
Глицерин	45
Очищенная вода	-
Диоксид титана	8
приблизительный общий вес сухой оболочки	265

Пример 4:

Мягкие желатиновые капсулы (овальные, размером 12) из расчета на капсулу 667 мг получают следующим образом:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	0.5	0.075	Активный ингредиент
Capryol™ 90	197.87	29.67	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	329.77	49.44	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	131.87	19.77	Гидрофильный сорастворитель
Аскорбилпальмитат	6.67	1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0.334	0.05	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 4а:

В качестве альтернативы, мягкие желатиновые капсулы (овальные, размером 12) из расчета на капсулу 667 мг получают следующим образом:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	0.5	0.075	Активный ингредиент
Carpyol™ 90	199.65	29.933	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	332.75	49.888	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	133.10	19.955	Гидрофильный соразтворитель
Аскорбилпальмитат	0.667	0.100	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0.334	0.050	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Капсулы примера 4 или примера 4а получают в соответствии со следующей методикой:

Взвешивают необходимые для получения сырые вещества. Каждое вспомогательное вещество взвешивают в одном или нескольких отдельных и идентифицированных контейнерах. Kolliphor® RH40, твердое вещество при комнатной температуре превращается в жидкость в тепловом туннеле при 55°C до полного разжижения перед взвешиванием.

Затем наполнение осуществляют на закрытой системе смесителя-гомогенизатора (Весomix RW15) в соответствии со следующими стадиями:

Перенос Kolliphor® RH40, Триэтилцитрата и Carpyol™ 90 путем аспирации в предварительно нагретую закрытую систему смесителя-гомогенизатора.

Смешивание вспомогательных веществ под вакуумом при 45°C до визуально однородной массы. Осуществляется визуальный контроль на однородность смеси вспомогательных веществ.

Охлаждение наполнения при 35°C.

Получение предварительной смеси антиоксидантов/триэтилцитрата.

Вакуумный перенос предварительной смеси антиоксидантов/триэтилцитрата в закрытую систему смесителя-гомогенизатора.

Смешивание состава под вакуумом при 35°C до визуально однородной массы. Через 1 час перемешивания проводят блокирующую микроскопию для подтверждения солюбилизации антиоксидантов.

Взвешивание СОЕДИНЕНИЯ осуществляют в защитном оборудовании (изоляторе или эквиваленте), предварительно смешанном с частью аликвоты Carpyol™ 90. Эту смесь перемешивают одноразовым шпателем до получения однородной смеси влажного порошка.

Предварительную смесь СОЕДИНЕНИЕ/Carpyol™ 90 переносят путем аспирации в закрытую систему смесителя-гомогенизатора и промывают предварительную смесь оставшейся частью Carpyol™ 90. Осуществляется визуальный контроль полного переноса СОЕДИНЕНИЯ в закрытую систему смесителя-гомогенизатора.

Перенос ополаскивания Carpyol™ 90 в закрытую систему смесителя-гомогенизатора.

Перенос Carpyol™ 90 в закрытую систему смесителя-гомогенизатора путем аспирации для промывки гибких труб.

Смешивание заполняющего состава до полного растворения СОЕДИНЕНИЯ. Осуществляется визуальная проверка на отсутствие кристаллов в веществе и блокирующая ИРС для подтверждения анализом солюбилизации СОЕДИНЕНИЯ.

Деаэрация заполняющего раствора под вакуумом. Производится визуальный контроль на отсутствие пузырьков воздуха в наполнителе.

Наполнение заливной смеси в ресивер через фильтр 100 мкм.

Покрывание емкости для хранения азотом в ожидании инкапсуляции. Стадия инкапсуляции

Машина для инкапсуляции представляет собой машину типа ротационного штампа. Она обеспечивает непрерывную операцию формования, заполнения и укупорки.

Машина питается от двух ресиверов. Один содержит расплавленную гелевую массу для образования оболочки, другой содержит наполнитель. Температура желатинового ресивера поддерживается в пределах 50 и 65°C.

Расплавленная гелевая масса течет через нагретые трубки и попадает в две подогреваемые распределительные коробки (расплавленную гелевую массу фильтруют через нейлоновый фильтр 200 мкм).

Распределительные коробки одновременно отливают желатиновую массу в две ленты, которые смазывают триглицеридом со средней длиной цепи (0,3% соевого лецитина добавляют к МСТ для смазки внешней поверхности ленты) и доставляют в ротационные штампы.

Две (2) гелевые ленты подаются между двумя (2) ротационными штампами. Штампами содержат парные карманы (12 овал.), которые образуют форму капсулы и обеспечивают механизм герметизации.

В тот момент, когда две половины ротационных штампов совпадают, заполняющее вещество вводится через клин для инкапсуляции между желатиновыми лентами (заполняющее вещество под действием силы тяжести течет в бункер на вход инкапсулирующего насоса. Наполнитель доставляется к месту заполнения за счет прямого вытеснения поршневого насоса). Наполнение выполняют под азотом в сосуд и дозатор в течение всего инкапсулирования.

Уплотнение образуется в результате давления между штампами и тепла, приложенного инкапсулирующим клином.

Первая сушка возникает сразу после инкапсуляции в ротационной сушилке, физически прикрепленной к инкапсулирующей машине при $32^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (сухой воздух). Капсулы сушат в барабанной сушилке в течение заранее определенного периода времени.

По аналогии с примером 4, мягкие желатиновые капсулы (овальные, размером 12) из расчета на капсулу 667 мг получают следующим образом:

Пример 5:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	1	0.15	Активный ингредиент
Capryol™ 90	197.73	29.65	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	329.47	49.40	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	131.8	19.76	Гидрофильный соразтворитель
Аскорбилпальмитат	6.67	1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0.334	0.05	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 6:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	5	0.75	Активный ингредиент
Capryol™ 90	196.50	29.46	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	327.50	49.10	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	131	19.64	Гидрофильный соразтворитель
Аскорбилпальмитат	6.67	1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0.334	0.05	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 7:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	20	3	Активный ингредиент
Capryol™ 90	192.0	28.79	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	320	47.98	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	128	19.19	Гидрофильный соразворитель
Аскорбилпальмитат	6.67	1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0.334	0.05	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 7а:

В качестве альтернативы, мягкие желатиновые капсулы (овальные, размером 12) из расчета на капсулу 667 мг получают следующим образом:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	20	3	Активный ингредиент
Capryol™ 90	193.80	29.06	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	323.00	48.43	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	129.20	19.37	Гидрофильный соразворитель
Аскорбилпальмитат	0.667	0.1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0.334	0.05	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 8:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	1	0.15	Активный ингредиент
Capryol™ 90	199.5	29.91	Липофильное вспомогательное вещество/гидрофобное поверхностно-активное вещество
Kolliphor® RH40	332.5	49.85	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Триэтилцитрат	133	19.94	Гидрофильный соразтворитель
Аскорбилпальмитат	0.667	0.1	Антиоксидант
DL-альфа-токоферилацетат	0.334	0.05	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 9:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	20	3	Активный ингредиент
Labrafac™ PG	258.529	38.76	Липофильное вспомогательное вещество/маслообразные вспомогательное вещество
Kolliphor® EL	323.162	48.45	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
этанол	64.632	9.69	Гидрофильный соразтворитель
пропилгаллат	0.667	0.1	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 10:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	20	3	Активный ингредиент
Labrafac™ PG	258.529	38.76	Липофильное вспомогательное вещество/маслообразные вспомогательное вещество
Kolliphor® EL	323.162	48.45	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Transcutol® HP	64.632	9.69	Гидрофильный соразтворитель
пропилгаллат	0.667	0.1	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 11:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	15	2.25	Активный ингредиент
Miglyol® 812	260.53	39.06	Липофильное вспомогательное вещество/маслообразные вспомогательное вещество
Kolliphor® EL	325.696	48.83	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
Transcutol® HP	65.099	9.76	Гидрофильный соразтворитель
пропилгаллат	0.667	0.1	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 12:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	15	2.25	Активный ингредиент
Labrafac™ PG	260.530	39.06	Липофильное вспомогательное вещество/маслообразные вспомогательное вещество
Vit E TPGS	390.795	58.59	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
пропилгаллат	0.667	0.1	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 13:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	15	2.25	Активный ингредиент
Labrafac™ PG	260.530	39.06	Липофильное вспомогательное вещество/маслообразные вспомогательное вещество
Gelucire® 48/16	390.795	58.59	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
пропилгаллат	0.667	0.1	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 14:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	10	1.5	Активный ингредиент
Miglyol® 812	262.531	39.36	Липофильное вспомогательное вещество/маслообразные вспомогательное вещество
Kolliphor® EL	393.797	59.04	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
пропилгаллат	0.667	0.1	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

Пример 15:

Вещество	Единичная доза (мг/капсула)	Процентное содержание (масс.%)	Функция
СОЕДИНЕНИЕ	15	2.25	Активный ингредиент
Labrafac™ PG	260.530	39.06	Липофильное вспомогательное вещество/маслообразные вспомогательное вещество
Kolliphor® EL	390.795	58.59	Гидрофильное поверхностно-активное вещество
пропилгаллат	0.667	0.1	Антиоксидант
Общее количество	667	100	

IV. Физическая и химическая характеристика композиций примеров:

Провокационные испытания.

Для всех провокационных тестов начальная временная точка указывается после полной солюбилизации СОЕДИНЕНИЯ.

Исследования дисперсии.

Исследования дисперсии проводят для проверки поведения составов при разбавлении (отсутствие осаждения СОЕДИНЕНИЯ). Исследование дисперсии с выбранными составами СОЕДИНЕНИЯ проводят в FaSSGF (pH1,6), FaSSiF (pH6,5) и FeSSiF (pH5,0). Приблизительно 5 мл среды помещают в колбу и приблизительно 200 мг заполняющего состава добавляют к среде при комнатной температуре. Полученная смесь является вихревой в начальной точке времени, а затем периодически инвертированной. Осаждение лекарственного средства проверяют в течение шести (6) часов под микроскопом.

Исследование температурного цикла.

Исследование температурного цикла проводят для оценки в ускоренных условиях осаждения СОЕДИНЕНИЯ и разделения фаз в составе при изменении температуры. Приблизительно 5 г отобранных составов СОЕДИНЕНИЯ в качестве альтернативы хранятся 24 часа при 2-8°C и 37°C, в течение по меньшей мере шесть (6) дней. Образцы осматривают визуально на предмет прозрачности, твердых частиц и фазового разделения.

Исследование времени выдерживания.

Исследование времени выдерживания проводят для проверки любых физических изменений внешнего вида состава с течением времени при комнатной температуре. Отобранные наполняющие составы СОЕДИНЕНИЯ хранятся при комнатной температуре в течение, по меньшей мере, семи (7) дней. Образцы исследуют минимум один раз в день, например, для проверки прозрачности, осаждения лекарственного средства, кристаллизации лекарственного средства и разделения фаз. Этот тест является индикаторным в отношении кратковременной физической стабильности состава. Кроме того, можно визуально проверить физические характеристики содержимого капсулы.

Водное провокационное испытание.

Водное провокационное испытание проводится для проверки отсутствия осаждения СОЕДИНЕНИЯ при максимальном содержании воды, которое может присутствовать в заполняющем составе во время производства и хранения продукта (воду не добавляют в состав в качестве ингредиента, хотя оболочка капсулы может содержать до 8% воды, некоторые из которых потенциально могут перейти в состав наполнителя). Отобранные заправочные составы СОЕДИНЕНИЯ проверяются провокационным испытанием путем добавления приблизительно от 6,5% до 10% воды к составу в зависимости от поведения СОЕДИНЕНИЯ в составе. Приблизительно 2,7 г воды отвешивают в колбу и приблизительно 0,3 г воды добавляют для достижения 10% воды в наполнителе. Колбу встряхивают в течение десяти (10) секунд и оставляют при окружающих условиях для отстаивания в течение периода до 10 дней. Производятся визуальные и микроскопические наблюдения (осаждение лекарственного средства, разделение фаз, физический аспект).

Провокационное испытание пластификатора.

Провокационное испытание пластификаторов проводят для проверки отсутствия осаждения СОЕДИНЕНИЯ при худшем случае, когда содержание пластификаторов может присутствовать в составе наполнителя из-за их попадания из оболочки капсулы. Отобранные заполняющие составы СОЕДИНЕНИЯ подвергают испытанию путем добавления приблизительно 3% пластификатора в состав. Приблизительно 2,9 г наполнителя отвешивают в колбу и добавляют приблизительно 0,1 г пластификатора. Оцениваются глицерин и полисорб. Колбу встряхивают в течение десяти (10) секунд и оставляют в условиях окружающей среды для осаждения в течение 10 дней. Производят визуальные и микроскопические наблюдения (осаждение лекарственного средства, разделение фаз, физический аспект).

Тест на дигестию.

Эксперименты на дигестию *in vitro* могут быть выполнены аналогично описанной в литературе методике (Cuiné J. et al. 2008. Evaluation of impact of surface-active substance digestion on bioavailability of danazol after oral administration of lipidic self-emulsifying formulations to dogs. J. Pharm. Sci. 97 (2), 995-1012). Тест на дигестию проводят для проверки отсутствия осаждения СОЕДИНЕНИЯ после дигестии состава "in-vitro". Приблизительно 0,5 г выбранного заполняющего состава СОЕДИНЕНИЯ растворяют в 50 мл SIF раствора. Полученную смесь перемешивают магнитным способом при 37°C в течение 3 ч. Для проверки осаждения СОЕДИНЕНИЯ проводят микроскопические наблюдения. Тест на дигестию также проводится на составе плацебо (без СОЕДИНЕНИЯ) параллельно в качестве эталона. Процентное содержание СОЕДИНЕНИЯ, солюбилизированного в водной фазе аликвот дигестии, взятых во время экспериментов по дигестии, может быть определено с помощью ВЭЖХ.

Оценка стабильности растворов вспомогательных веществ.

Образцы составов для последующего изучения физической и химической стабильности могут быть приготовлены и протестированы на химическую и физическую стабильность при хранении, например, при 40°C/относительной влажности 75% в колбах из янтарного стекла в течение 1 месяца, 3 месяцев или 12 месяцев; с использованием анализов по контролю микроскопических исследований и ВЭЖХ.

Оценка стабильности мягких желатиновых капсул.

Стабильность при 25°C/относительной влажности 60% и 40°C/относительной влажности 75% капсул, содержащих партии примеров оценивают с помощью ВЭЖХ для определения содержания и соответствующих веществ с использованием следующего аналитического метода:

ВЭЖХ система: Waters UPLC Acquity H-Class или эквивалент; Поток: 1.5 мл/мин; Температура колонки: 50°C; Температура автосэмплера: 25°C; Объем инъекции: 3.0 мкл; Колонка: Waters Cortecs Shield RP18 1.6 мкм 2.1*150 мм; Длина волны: 250 нм; Концентрация образца 20 мкг/мл; Растворитель А: вода + 0.05% ТФУ (об./об.); Растворитель В: Ацетонитрил + 0.05% ТФУ (об./об.); Градиент:

Время (мин) %	Растворитель А %	Растворитель В
0.0	98	2
20.0	5	95
20.5	0	100
27.0	0	100
27.5	98	2
32.0	98	2

Композиции примеров 7, 7а и 8 демонстрируют увеличение содержания примесей менее чем на 0,1 мас.% при 25°C/относительной влажности 60% во временные точки 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Композиции примеров 7, 7а, и 8 демонстрируют увеличение содержания примесей менее чем на 0.1 мас.% при 40°C/относительной влажности 75% во временные точки 1, 3, и 6 месяцев.

Композиции примеров 7, 7а, и 8 демонстрируют стабильные результаты по содержанию при

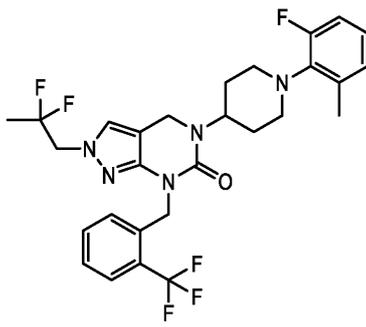
25°C/относительной влажности 60% во временные точки 1,3, 6, 9 и 12 месяцев.

Композиции примеров 7, 7а, и 8 демонстрируют стабильные результаты по содержанию при 40°C/относительной влажности 75% во временные точки 1,3, и 6 месяцев.

Поэтому, капсулы всех исследованных партий можно считать стабильными по меньшей мере 12 месяцев при 25°C/относительной влажности 60% и по меньшей мере 6 месяцев при 40°C/относительной влажности 75%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, которая представляет собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SEDDS), самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SMEDDS), или самонаноэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства (SNEDDS); причем указанная фармацевтическая композиция содержит соединение 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-он:

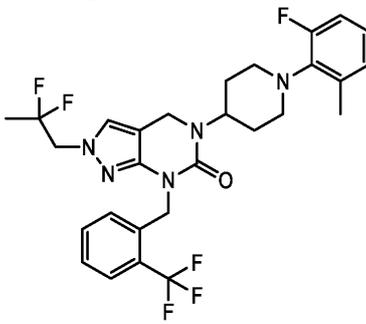


где указанное соединение находится в форме свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли;

где указанная фармацевтическая композиция содержит смесь вспомогательных веществ, которая содержит:

- одно или несколько липофильных вспомогательных веществ; и
- одно или несколько гидрофильных поверхностно-активных веществ.

2. Фармацевтическая композиция по п.1; которая содержит соединение 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-он:



где указанное соединение находится в форме свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли; и

- смесь вспомогательных веществ, которая содержит:
 - в общем количестве приблизительно 20-50 мас.% одного или нескольких липофильных вспомогательных веществ, где указанное(ые) липофильное(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из следующих:
 - гидрофобные поверхностно-активные вещества, выбранные из 1,2-пропандиоловых сложных моноэфиров жирных кислот со средней длиной цепи и глицериновых сложных моно-/диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; и/или
 - маслообразные вспомогательные вещества, выбранные из триглицеридных масел со средней длиной цепи и 1,2-пропандиоловых сложных диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи;
 - в общем количестве приблизительно 30-80 мас.% одного или нескольких гидрофильных поверхностно-активных веществ, где указанное(ые) гидрофильное(ые) поверхностно-активное(ые) вещество(а) независимо выбрано(ы) из полиэтиленгликоль-derivatизированных липидов с длиной цепью и полиэтиленгликоль-derivatизированных глицериновых сложных моно-/диэфиров жирных кислот со средней длиной цепи; и
 - в общем количестве приблизительно 0-25 мас.% одного или

указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи;

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное гидрогенизированное касторовое масло; и

не содержит гидрофильного соразтворителя; или содержит в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразтворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, которая состоит в основном из:

в общем количестве приблизительно 0.075-4.5 мас.% 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она в форме свободного основания; и

в общем количестве по меньшей мере приблизительно 90 мас.% смеси вспомогательных веществ в пересчете на общую массу фармацевтической композиции; где указанная смесь вспомогательных веществ содержит:

в общем количестве приблизительно 20-40 мас.% липофильного вспомогательного вещества, где указанное липофильное вспомогательное вещество представляет собой 1,2-пропандиоловый сложный моноэфир жирной кислоты со средней длиной цепи;

в общем количестве приблизительно 40-70 мас.% гидрофильного поверхностно-активного вещества, где указанное гидрофильное поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль-дериватизированное гидрогенизированное касторовое масло; и

не содержит гидрофильного соразтворителя; или содержит в общем количестве приблизительно 10-20 мас.% одного или двух гидрофильных соразтворителей, выбранных из триэтилцитрата, этанола, и моноэтилового эфира диэтиленгликоля;

где общее количество, выраженное в мас.%, вспомогательных веществ в указанной смеси составляет 100; и

необязательно одного или двух обычно применимых ингредиентов или добавок, выбранных из одного или двух антиоксидантов, выбранных из:

одного поглотителя кислорода в количестве ниже приблизительно 2 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции, и/или

одного обрывающего цепь агента в количестве ниже приблизительно 0.3 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции;

где общее количество, выраженное в мас.%, фармацевтической композиции составляет 100.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где указанный поглотитель кислорода присутствует по отношению к общей массе фармацевтической композиции в количестве приблизительно 0.1-1 мас.%.

7. Фармацевтическая композиция по п.5 или 6, где указанный обрывающий цепь агент присутствует по отношению к общей массе фармацевтической композиции в количестве приблизительно 0.05-0.2 мас.%.

8. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-7, где указанной фармацевтической композицией заполняют мягкие желатиновые капсулы.

9. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-8, где 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-он в кристаллической форме используют для получения указанной композиции.

10. Кристаллическая форма 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она, которая характеризуется наличием пиков в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рефракции 2θ : 6.2° , 9.5° , и 14.4° ; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают с помощью комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

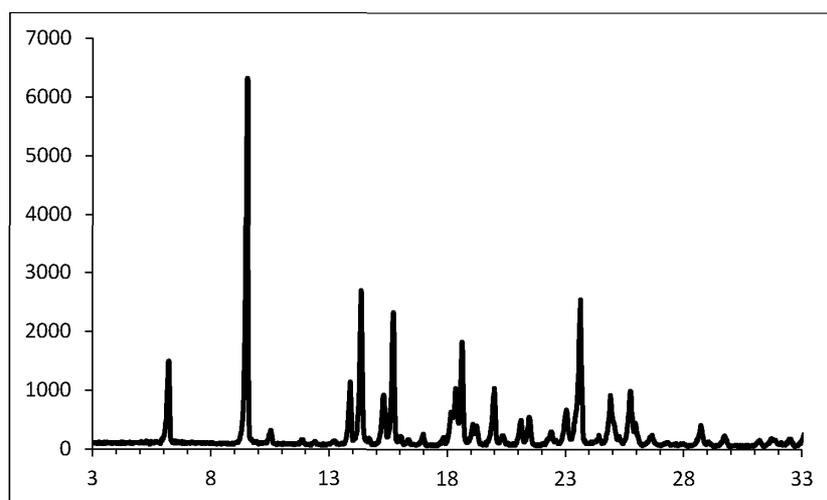
11. Кристаллическая форма 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она по п.10, которая характеризуется наличием в диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рефракции 2θ : 6.2° , 9.5° , 14.4° , 15.7° и 18.6° ; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают с помощью комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

12. Кристаллическая форма 2-(2,2-дифтор-пропил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-фенил)-пиперидин-4-ил]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-она по п.11, которая имеет температуру плавления приблизительно 163°C , как определено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

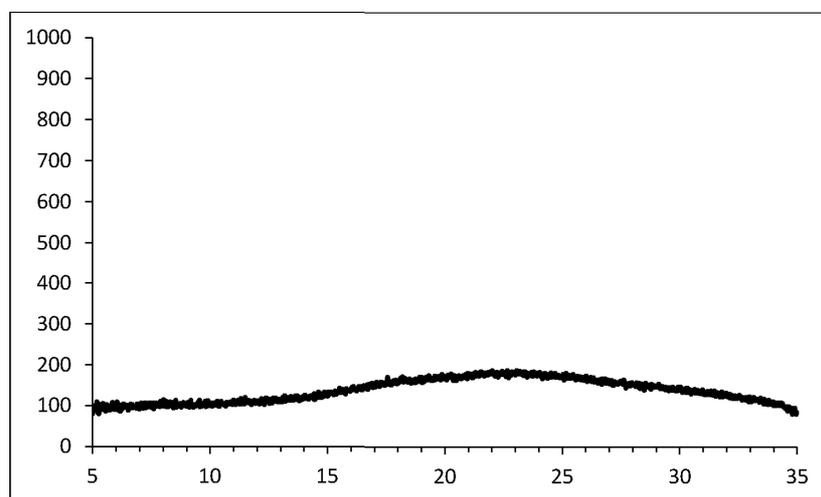
13. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.1-9 в качестве лекарственного средства.

14. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.1-9 для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и расстройств, связанных с патогенетическими событиями, которые опосредованы повышенными уровнями C5a и/или активацией C5aR.

15. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.1-9 для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний и расстройств, выбранных из следующих: васкулитные заболевания или расстройства, воспалительные заболевания или расстройства, включающие внутрисосудистое высвобождение микровезикул, иммунокомплексные (IC) заболевания или расстройства, нейродегенеративные заболевания или расстройства, обусловленные активацией комплемента воспалительные заболевания или расстройства, буллезные заболевания или расстройства, заболевания или расстройства, связанные с ишемией и/или ишемическим реперфузионным повреждением, воспалительные заболевания или расстройства кишечника, аутоиммунные заболевания или расстройства, и злокачественное новообразование.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2