

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048271**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.11.14

(21) Номер заявки
202191480

(22) Дата подачи заявки
2019.11.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ,
СОДЕРЖАЩИХ ИНГИБИТОРЫ TASK-1- И TASK-3-КАНАЛОВ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ
ДЛЯ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ**

(31) **18208601.7**

(32) **2018.11.27**

(33) **EP**

(43) **2021.08.27**

(86) **PCT/EP2019/081950**

(87) **WO 2020/109109 2020.06.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Штайн Мишель, Бек-Бройхзиттер
Моритц, Арнтц Андреа, Николай
Джанин (DE)**

(74) Представитель:
Квашин В.П. (RU)

(56) WO-A1-2018114501
WO-A1-2018114503
WO-A1-2018015196

(57) Изобретение относится к способу получения фармацевтических лекарственных форм, содержащих мощные и селективные ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов, а также к применению лекарственных форм, полученных указанным способом получения, для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храпы.

B1

048271

048271

B1

Изобретение относится к способу получения фармацевтических лекарственных форм, содержащих мощные и селективные ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов, а также применения лекарственных форм, полученных указанным способом получения, для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храпы.

Калиевые каналы являются самыми распространенными мембранными белками, которые участвуют в большом количестве различных физиологических процессов. К ним также относится регулирование мембранного потенциала и электрической возбудимости нейронов и мышечных клеток. Калиевые каналы разделены на три большие группы, которые различаются по количеству трансмембранных доменов (2, 4 или 6). Группа калиевых каналов, в которой два порообразующих домена четырех трансмембранных доменов фланкированы, называется K2P-каналы (двупоровый домен K⁺-каналов). Функционально K2P-каналы хорошо передают K⁺-фоновые потоки независимо от времени и напряжения и сильно способствуют сохранению потенциала покоя мембраны. Семейство K2P-каналов включает 15 членов, которые подразделяются на шесть подсемейств, основанных на подобию последовательностей, структур и функций: TWIK (тандемный поровый доменный галотан ингибированный K⁺ канал), TREK (TWIK-подобный K⁺ канал), TASK (TWIK-подобный кислоточувствительный K⁺ канал), TALK (TWIK-подобный щелочной pH активируемый K⁺ канал), THIK (тандемный поровый доменный галотан ингибированный K⁺ канал) и TRESK (TWIK-подобный спинномозговой K⁺ канал).

Особый интерес представляют TASK-1- (KCNK3 или K2P3.1) и TASK-3 (KCNK9 или K2P9.1) TASK-подсемейства (TWIK-подобный кислоточувствительный K⁺ канал). Эти каналы функционально отличаются тем, что через них при сохранении независимой от напряжения кинетики проходят так называемые "остаточные" или "фоновые потоки", причем они реагируют на большое количество физиологических и патологических воздействий увеличением или снижением активности. Характерной для TASK-каналов является чувствительная реакция на изменение внеклеточного pH-значения: Каналы ингибируются при кислотном pH- значении и активируются при щелочном pH-значении.

TASK-1- и TASK-3-каналы играют роль в регуляции дыхания. Оба канала экспримируются в респираторных нейронах дыхательного центра в стволе мозга, в том числе в нейронах, которые генерируют дыхательный ритм (центральную респираторную группу с комплексом пре-Бётцингера), и в норадреналовых Locus caeruleus, а также в серотонинергических нейронах ядра шва. Благодаря pH-зависимости TASK-каналы берут на себя функцию сенсора, который переводит внеклеточное изменение значения pH в соответствующие клеточные сигналы [Bayliss и др., *Pflugers Arch.* 467, 917-929 (2015)]. Также в Glomus sacoticum, параганглии, который определяет pH, содержание O₂ и CO₂ крови и передает сигналы в дыхательный центр в стволовом отделе мозга для регуляции дыхания, экспримируются TASK-1 и TASK-3. Было показано, что TASK-1- нокаутированные мыши обнаруживают уменьшенную вентиляторную реакцию (увеличение частоты дыхания и объема вдоха) на гипоксию и нормоксичную гиперкапнию [Trapp и др., *J. Neurosci.* 28, 8844-8850 (2008)]. Далее TASK-1- и TASK-3-каналы были обнаружены в двигательных нейронах Nervus hypoglossus, в XII-м черепно-мозговом нерве, который обладает важной функцией для сохранения открытия верхних дыхательных путей [Berg и др., *J. Neurosci.* 24, 6693-6702 (2004)].

На модели апноэ сна у наркотизированных свиней проводили интраназальное введение блокатора калиевого канала, который в наномолярной области блокирует канал TASK-1, для предотвращения сжатия глоточной мускулатуры дыхательного пути и для сенсбилизации отрицательного рефлекса давления верхних дыхательных путей. Предполагалось, что интраназальное введение блокатора калиевого канала деполаризует механорецепторы в верхних дыхательных путях и с помощью активации отрицательного рефлекса давления приведет к усиленной активности мускулатуры верхних дыхательных путей, благодаря чему наступит стабилизация верхних дыхательных путей и не произойдет коллапс. Благодаря этой стабилизации верхних дыхательных путей блокада канала TASK может иметь огромное значения для обструктивного апноэ сна и также для храпа [Wirth и др., *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper и др., *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].

Обструктивное апноэ сна (ОАС) - это нарушение дыхания во время сна, которое отличается повторяющимися эпизодами закупорки верхних дыхательных путей. Во время вдоха проходимость верхних дыхательных путей обеспечивается взаимодействием двух противодействующих сил. Эффекты расширения мускулатуры верхних дыхательных путей противодействуют негативному интралюминарному давлению, сужающему просвет сосуда. Активное сокращение диафрагмы и других дыхательных мышц формирует пониженное давление в дыхательных путях и таким образом является движущей силой дыхания. Стабильность верхних дыхательных путей в значительной степени определяется координацией и сокращающими свойствами дилатирующихся мышц верхних дыхательных путей.

Musculus genioglossus играет решающую роль в патогенезе обструктивного апноэ сна. Активность Musculus genioglossus возрастает при понижении давления в глотке как дилатирующего компенсаторного механизма. Иннервируясь от Nervus hypoglossus она двигает язык вперед и вниз и таким образом расширяет глоточные дыхательные пути [Verse и др., *Somnologie* 3, 14-20 (1999)]. Напряжение дилатирующихся мышц верхних дыхательных путей также модулируется механорецепторами/ рецепторами, реагирующими на растяжение, в носоглоточной полости [Bouillette и др., *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc.*

Physiol. 49, 772-779 (1979)]. Во время местной анестезии верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелым апноэ сна можно наблюдать дополнительное уменьшение активности Musculus genioglossus во время сна [Bergu et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156, 127-132 (1997)]. Пациенты с обструктивным апноэ сна имеют высокий риск смертности и заболеваемости вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, как, например, повышенное кровяное давление, инфаркт миокарда и апоплексический удар [Vrints и др., Acta Clin. Belg. 68, 169-178 (2013)].

При центральном апноэ сна вследствие нарушения функций головного мозга или нарушения регуляции дыхательных путей наступает эпизодическая задержка дыхательных импульсов. Центральные нарушения дыхания приводят к механическим остановкам дыхания, т.е. во время этих эпизодов не происходит активности дыхания, все дыхательные мышцы, включая диафрагму, временно останавливаются. При центральном апноэ сна не происходит закупорки верхних дыхательных путей.

Во время первичного храпа также не наступает закупорка верхних дыхательных путей. Однако при сужении дыхательных путей увеличивается скорость потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Вместе с расслабленной мускулатурой это вызывает трепетание мягких тканей полости рта и глотки в потоке воздуха. И это легкое вибрирование создает звуки храпа.

Обструктивный храп (upper airway resistance syndrome, heavy snoring, синдром гипопноэ) вызван повторяющейся частичной закупоркой верхних дыхательных путей во время сна. Это приводит к повышению сопротивления дыхательных путей и таким образом к усилению дыхательной работы с существенными интраторакальными колебаниями давления. При этом негативное интраторакальное развитие давления во время вдоха может достигнуть таких же значений, как при полной обструкции дыхательных путей во время обструктивного апноэ сна. Патологические воздействия на сердце, циркуляцию крови и качество сна соответствуют воздействиям во время обструктивного апноэ сна. Во время вдоха происходит патогенез, как во время обструктивного апноэ сна при нарушенном механизме рефлекса дилатирующих глотку мышц во время сна. Обструктивный храп часто является начальной стадией для обструктивного апноэ сна [Hollandt и др., HNO 48, 628-634 (2000)].

Доступные в настоящее время возможности терапии храпа и обструктивного апноэ сна ограничены. С 1980-х годов известны смеси поверхностно-активных веществ, предназначенных для снижения сопротивления верхних дыхательных путей и храпа [Widdicombe и др., Eur Resp J1, 785-791 (1988)]. Указанные смеси содержат хлорид натрия, глицерол, полисорбат 80 и хлорид бензалкония. Из экспериментов на собаках, которым данные смеси вводились инъекцией в глотку, было сделано заключение, что указанные смеси снижают сопротивление верхних дыхательных путей, повышают активность Musculus genioglossus во время вдоха и выдоха и уменьшают звуки храпа. Обструктивное апноэ сна не упоминается в статье Widdicombe, и в этой модели также не было показано, что коллапс верхних воздушных путей, который приводит к апноэ, может быть предотвращен. Поэтому модель Widdicombe и Davies не является предсказуемой для обструктивного апноэ сна.

Композиция на основе глицерола, полисорбата 80, хлорида натрия и 0,15% сорбата калия (без хлорида бензалкония) доступна на рынке в виде препарата Asonor® для терапии храпа. В исследовании, проведенном Университетской государственной больнице в Копенгагене, была изучена эффективность носового приема Asonor® по сравнению с "Asonor®" без полисорбата 80 с точки зрения улучшения храпа. Как Asonor®, так и "Asonor®" без полисорбата 80 привели к значительному улучшению храпа [Отчет из Департамента неврологии, Университетская государственная больница, Копенгаген, Дания. The effect of nasal application of Asonor® and Polyglycoside 80 on snoring and sleep apnoea, 1989, [<http://www.chrapat.sk/img/klinicka-dokumentacia.pdf>].

В международной заявке WO-A 2012/010358 раскрывается фармацевтический продукт, включающий резервуар, содержащий жидкое вещество против храпа, причем резервуар содержит выпускную часть для жидкости, сконфигурированную для подачи жидкого вещества против храпа непосредственно в носовой проход в виде струйного потока. Жидкое вещество против храпа представляет собой раствор против храпа, который содержит хлорид натрия, глицерол, полисорбат и эдетат натрия и, при необходимости, сорбат калия в качестве консерванта. Терапия апноэ или обструктивного апноэ сна в международной заявке WO-A 2012/010358 не раскрывается. В европейском патенте EP-B 2595685 раскрытое вещество описано для применения в лечении храпа и остановки дыхания (апноэ).

Для терапии обструктивного апноэ сна в настоящее время отсутствует фармакологическая терапия. Операции и пероральные устройства только ограничено эффективны. Стандартом лечения является терапия с помощью системы непрерывного положительного давления воздуха (CPAP). Но из-за неудобства для пациента степень соблюдения указанной терапии составляет всего 50-70%, и систему носят в среднем не более 4 ч за ночь.

Новые вещества, которые действуют как мощные и селективные ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов и подходят как таковые, в частности, для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храпы, а также другие заболевания, известны из заявок WO-A 2017/097792 и WO-A 2017/097671, WO-A 2018/015196, EP 17176046.5 (неопубликованная), а также PCT/CN2017/088237 (неопубликованная). Та-

ким образом, раскрытые там мощные и селективные ингибиторы TASK-1-и/или TASK-3-каналов представляют собой альтернативу системе CPAP для лечения нарушений дыхания, связанных со сном, таких как обструктивные и центральные апноэ сна и храпы. Следовательно, мощные и селективные ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов позволяют увеличить степень соблюдения пациентом лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храпы по сравнению с настоящим стандартом терапии (терапия обструктивного апноэ сна: CPAP система). Для этого указанная альтернативная терапия должна быть простой и удобной в применении и не беспокоить спящего. Кроме того, указанная альтернативная терапия с однократной дневной дозировкой перед отходом ко сну должна обеспечивать непрерывный ночной сон без повторного приема лекарств.

Из заявок WO-A 2017/097792 и WO-A 2017/097671, WO-A 2018/015196, EP 17176046.5 (неопубликованной), а также PCT/CN2017/088237 (неопубликованной) известные мощные и селективные ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов являются чувствительными к свету, температуре и окислению активными веществами, которые во время изготовления и хранения композиций в водном, небуферизированном растворе подвергаются нежелательному разложению. Кроме того, известные мощные и селективные ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов отличаются плохой растворимостью в воде, недостаточной для размещения необходимого для фармакологического эффекта количества активного вещества в ограниченном объеме применения (при назальном применении около 50-300 мкл). При использовании растворителей, разрешенных и/или известных для назального или фарингеального пути введения, таких как соразтворители (например, полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ400)) или поверхностно-активные вещества (например, полисорбат 80), может быть достигнута желаемая растворимость, однако, несмотря на наличие известных растворителей в водном растворе, наблюдается низкая скорость растворения известных мощных и селективных ингибиторов TASK-1- и/или TASK-3-каналов, что приводит к значительному увеличению времени процесса при получении и, следовательно, нежелательному разрушению используемого активного вещества.

Водные композиции мощных и селективных ингибиторов TASK-1- и/или TASK-3-каналов, известные из международной заявки WO-A 2018/114501, а также WO-A 2018/114503, содержат полиэтиленгликоль 400 или глицерин, по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы регуляторов pH, по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы растворителей, по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы стабилизаторов.

Недостатком описанных в предшествующем уровне техники композиций, содержащих ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов является то, что уже в процессе получения могут образовываться продукты разложения активного вещества, а также могут возникать нежелательные окрашивания. Также во время хранения может произойти усиленное разрушение активного вещества. Кроме того, получение композиций, даже в небольших количествах около 100 мл, связано со значительными затратами по времени (>24 ч), обусловленными недостаточной растворимостью активных соединений.

Кроме того, фармакологически действующие вещества для лечения и/или профилактики нарушений дыхания должны находиться в фармацевтической композиции, которая воспринимается как нейтральная по вкусу, в частности также при сравнении между фармацевтическими композициями, содержащими фармакологически действующие вещества (Verum) и таковыми, которые их не содержат (Placebo).

Поэтому задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предоставить усовершенствованный способ получения стабильных водных композиций на основе мощных и селективных ингибиторов TASK-1- и/или TASK-3-каналов для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая заболевания дыхательных путей, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храпы, который обеспечивает достаточную стабильность активного вещества в полученной водной композиции во время получения и хранения, и дополнительно позволяет растворяться активному веществу в достаточно высоких концентрациях, без необходимости мирится при этом с нежелательно большими затратами по времени в процессе получения.

Кроме того, задача настоящего изобретения состояла также в предоставлении водных композиций на основе мощных и селективных ингибиторов TASK-1- и/или TASK-3-каналов для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая заболевания дыхательных путей, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храпы, которые воспринимаются как нейтральные по вкусу.

Неожиданным образом было обнаружено, что время растворения мощных и селективных ингибиторов TASK-1- и/или TASK-3-каналов может быть сокращено, и следовательно значительно уменьшено время получения водных композиций, если ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов предварительно растворяют в поверхностно-активном веществе (например, полисорбат 80) и/или соразтворителе (напр. ПЭГ400). При этом неожиданно было обнаружено, что при получении и хранении композиции можно избежать нежелательного окрашивания, а также разложения, если стабилизатор также предварительно растворить в смеси поверхностно-активных веществ и/или соразтворителей, а затем добавить ингибиторы TASK-1- и/или TASK-3-каналов.

Еще один неожиданный эффект композиций согласно изобретению заключается в том, что они способны перекрывать вкусовую составляющую используемых поверхностно-активных веществ и фармако-

логически действующих веществ за счет использования подсластителей.

Объектом настоящего изобретения является способ получения стабильных фармацевтических композиций, отличающийся тем, что на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты в качестве растворителя и/или ПЭГ400 в качестве соразтворителя, в нем растворяют по меньшей мере один антиоксидант и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли, а затем добавляют по меньшей мере один регулятор pH, воду и, при необходимости, глицерин, сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты или ПЭГ400 и, при необходимости, по меньшей мере один подсластитель, а значение pH полученного раствора находится между 6,8 и 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

Кроме того, объектом изобретения являются фармацевтические композиции, получаемые способом согласно изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления способа согласно изобретению предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты в качестве растворителя и/или ПЭГ400 в качестве соразтворителя, затем добавляют антиоксидант, а затем в данной смеси растворяют терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли.

В другом предпочтительном варианте осуществления способа согласно изобретению сначала получают первичный раствор, содержащий по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты (полисорбат) и/или ПЭГ400, а также по меньшей мере один антиоксидант, и в данной смеси на следующей стадии растворяют терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора TASK-1-и/или TASK-3-канала или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли, и полученную смесь добавляют в раствор (B), содержащий по меньшей мере один регулятор pH, воду и, при необходимости, глицерин или ПЭГ400 и при необходимости, по меньшей мере один подсластитель, а pH полученного раствора находится между 6,8 и 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

Предпочтительно добавление первичного раствора (A) к раствору (B) происходит в течение периода времени от 15 до 30 мин, предпочтительно в течение 30 мин. Также можно перенести раствор (B) в предварительный раствор (A).

В особенно предпочтительном варианте осуществления способа согласно изобретению на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, далее добавляют антиоксидант, а затем растворяют в данной смеси терапевтически эффективное количество (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, и потом добавляют по меньшей мере один регулятор pH, при необходимости по меньшей мере один подсластитель и воду.

В еще более предпочтительном варианте осуществления способа согласно изобретению на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, далее добавляют антиоксидант, а затем растворяют в данной смеси терапевтически эффективное количество (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, и потом добавляют по меньшей мере один регулятор pH, по меньшей мере один подсластитель и воду.

В еще одном особо предпочтительном варианте осуществления способа согласно изобретению на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, далее добавляют антиоксидант, а затем растворяют в данной смеси терапевтически эффективное количество (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, и потом добавляют по меньшей мере один регулятор pH и воду.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления способа согласно изобретению на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, далее добавляют антиоксидант, а затем растворяют терапевтически эффективное количество (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, и потом добавляют по меньшей мере один регулятор pH, глицерин или ПЭГ400, при необходимости подсластитель и воду.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления способа согласно изобретению на первой стадии предварительно загружают ПЭГ400, далее добавляют антиоксидант, а затем растворяют терапевтически эффективное количество (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, и потом добавляют по меньшей мере один регулятор pH, по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, при необходимости подсластитель, а также воду.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления способа согласно изобретению на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый

эфир жирной кислоты, далее добавляют антиоксидант, а затем растворяют терапевтически эффективное количество (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиримидин-2-ил)метанола, и потом добавляют по меньшей мере один регулятор рН, глицерин или ПЭГ400, по меньшей мере один подсластитель и воду.

Фармацевтические композиции согласно изобретению содержат по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, по меньшей мере один антиоксидант и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли, при необходимости глицерин или ПЭГ400, а также при необходимости по меньшей мере один подсластитель, по меньшей мере один регулятор рН и воду, причем значение рН полученного раствора находится между 6,8 и 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

Фармацевтические композиции согласно изобретению предпочтительно содержат по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты (полисорбат) в качестве растворителя и/или соразтворителя, по меньшей мере один антиоксидант и терапевтически эффективное количество (3-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола, по меньшей мере один подсластитель, при необходимости по меньшей мере один регулятор рН и воду, причем рН полученного раствора находится между 6,8 и 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

Особо предпочтительно фармацевтические композиции согласно изобретению содержат по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты (полисорбат) в качестве растворителя и/или соразтворителя, по меньшей мере один антиоксидант и терапевтически эффективное количество (3-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола, по меньшей мере один подсластитель, по меньшей мере один регулятор рН и воду, причем рН полученного раствора находится между 6,8 и 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

Особо предпочтительно фармацевтические композиции согласно изобретению содержат по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты (полисорбат) в качестве растворителя и/или соразтворителя, по меньшей мере один антиоксидант и терапевтически эффективное количество (3-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола, при необходимости подсластитель, по меньшей мере один регулятор рН и воду, причем рН полученного раствора находится между 6,8 и 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

В одном варианте осуществления (А) композиция согласно изобретению содержит от 1 до 21 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты, от 0,001 до 0,20 мас.% антиоксиданта, от 0,002 до 0,10 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,

от 0,3 до 25 мас.% глицерина и

от 53,5 до 98 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.

Предпочтительно композиция (А) согласно изобретению содержит

от 2,5 до 16 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,

от 0,002 до 0,1 мас.% антиоксиданта,

от 0,005 до 0,07 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,

от 1 до 12 мас.% глицерина и

от 71 до 96 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.

Особенно предпочтительно композиция (А) согласно изобретению содержит

от 5 до 13 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,

от 0,005 до 0,05 мас.% антиоксиданта,

от 0,006 до 0,06 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,

от 2 до 6 мас.% глицерина и

от 80,5 до 92 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.

В другом варианте осуществления (В) композиция согласно изобретению содержит

от 1 до 20 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,

от 0,001 до 0,2 мас.% антиоксиданта,

от 0,002 до 0,10 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,

от 3,0 до 60 мас.% ПЭГ400 и
от 19 до 95,5 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Предпочтительно композиция (B) согласно изобретению содержит
от 2,5 до 15 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,002 до 0,10 мас.% антиоксиданта,
от 0,005 до 0,07 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 6 до 36 мас.% ПЭГ400 и
от 48 до 91 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Особенно предпочтительно композиция (B) согласно изобретению содержит
от 5 до 13 мас.%, сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,005 до 0,05 мас.%, антиоксиданта,
от 0,006 до 0,06 мас.%, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 12 до 23,5 мас.% ПЭГ400 и
от 63 до 82,5 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Особенно предпочтительно композиции (A) и (B) согласно изобретению содержат в качестве ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала 4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил}(6-метоксипиридин-2-ил)метанол.
В другом варианте осуществления (C) композиция согласно изобретению содержит
от 1 до 21 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,001 до 0,2 мас.% антиоксиданта,
от 0,002 до 0,1 мас.%, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 0,01 до 6 мас.% подсластителя и
от 72 до 98,5 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Предпочтительно композиция (C) согласно изобретению содержит
от 2,5 до 16 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,002 до 0,1 мас.% антиоксиданта,
от 0,005 до 0,07 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 0,02 до 1 мас.% подсластителя и
от 82,5 до 97 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Особенно предпочтительно композиция (C) согласно изобретению содержит
от 5 до 13 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,005 до 0,05 мас.% антиоксиданта,
от 0,006 до 0,06 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 0,05 до 0,2 мас.% подсластителя и
от 86 до 94 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Особенно предпочтительно композиция (C) согласно изобретению содержат в качестве ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанол.
В другом варианте осуществления (C) композиция согласно изобретению содержит
от 1,4 до 22,7 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,001 до 0,2 мас.% антиоксиданта,
от 0,002 до 0,1 мас.% (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 0 до 4 мас.% подсластителя и
от 73 до 98,5 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Предпочтительно композиция (C) согласно изобретению содержит
от 2,9 до 15,8 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,002 до 0,1 мас.% антиоксиданта,
от 0,005 до 0,07 мас.% (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,

от 0,01 до 2 мас.% подсластителя и
от 82 до 97 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Особенно предпочтительно композиция (C) согласно изобретению содержит
от 5,4 до 13 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,005 до 0,05 мас.% антиоксиданта,
от 0,006 до 0,05 мас.% (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 0,02 до 1 мас.% подсластителя и
от 85,9 до 94,5 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
В другом варианте осуществления (D) композиция согласно изобретению содержит
от 1 до 21 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,001 до 0,2 мас.% антиоксиданта,
от 0,002 до 0,1 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 0,3 до 25 мас.% глицерина и
от 0,01 до 5,5 мас.% подсластителя и
от 48 до 98 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Предпочтительно композиция (D) согласно изобретению содержит
от 2,5 до 16 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,002 до 0,1 мас.% антиоксиданта,
от 0,005 до 0,07 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 1 до 12 мас.% глицерина
от 0,02 до 1 мас.% подсластителя и
от 70 до 96 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Особенно предпочтительно композиция (D) согласно изобретению содержит
от 5 до 13 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,005 до 0,05 мас.% антиоксиданта,
от 0,006 до 0,06 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или фармацевтически приемлемой соли,
от 2,5 до 6 мас.% глицерина
от 0,05 до 0,3 мас.% подсластителя и
от 80 до 92 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.
Особенно предпочтительно композиция (D) согласно изобретению содержат в качестве ингибитора TASK-1- и/или TASK-3- канала 4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон.

Согласно изобретению подходящими сложными полиоксиэтиленсорбита-новыми эфирами жирных кислот являются, например, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 и полисорбат 80. Предпочтительным является полисорбат 80.

В качестве антиоксидантов подходящими являются, например, бутилгидроксианизол или бутилгидрокситолуол. Предпочтительным является бутилгидроксианизол.

Согласно изобретению подходящими подсластителями являются, например, сукралоза или сорбит. Предпочтительной является сукралоза.

В предпочтительном варианте осуществления антиоксидант, предпочтительно бутилгидроксианизол, находится в измельченной форме; особенно предпочтительно кристаллы имеют размер менее 1 мм в диаметре.

В предпочтительном варианте осуществления ингибитор TASK-1- и/или TASK-3-канала или его гидрат, сольват, полиморф или метаболит, или его фармацевтически приемлемая соль находится в микронизированной форме со средним размером частиц (x_{50}) от 1 до 8 мкм и верхней границей (x_{90}) 20 мкм.

Предпочтительно используют буферный раствор, выбранный из группы, включающей фосфатный буфер, 2-(4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил)этансульфоновую кислоту (HEPES), 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (TRIS) или 3-(N-морфолино)пропансульфоновую кислоту (MOPS).

Особенно предпочтительно фосфатный буферный раствор содержит ди-гидрат дигидрофосфата натрия и гидрофосфат динатрия и воду при значении pH 7,0.

Особенно предпочтительно HEPES-буферный раствор содержит 2-(4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил)этансульфоновую кислоту и воду, с установленным при помощи раствора гидроксида натрия значении pH 7,6.

Особенно предпочтительно TRIS-буферный раствор содержит 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-

1,3-диол и воду, с установленным при помощи соляной кислоты значением pH 8,0.

Особенно предпочтительно MOPS-буферный раствор содержит 3-(N-морфолино)пропансульфоную кислоту и воду, с установленным при помощи раствора гидроксида натрия значением pH 7,5.

Особенно предпочтительно регулятор pH представляет собой фосфатный буферный раствор или 2-(4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил)этансульфоную кислоту (HEPES).

Кроме того, объектом изобретения являются фармацевтические композиции для назального или фарингального введения, получаемые способом согласно изобретению.

Стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению могут при необходимости содержать дополнительные вспомогательные вещества.

Примерами вспомогательных веществ в рамках настоящего изобретения являются стабилизаторы, загустители, консерванты, вещества, регулирующие тоничность, ароматические вещества, отдушки или красители.

Загустителями в рамках настоящего изобретения являются, например, натуральные камеди, альгинатная кислота, пектины, крахмал и производные крахмала, желатин, полоксамеры (блок-сополимеры полиоксипропилена и полиоксиэтилена), производные целлюлозы, полимеры акриловой кислоты или виниловые полимеры.

В рамках настоящего изобретения активное вещество определяется как ингибитор TASK-1- и/или TASK-3-канала, или его гидрат, сольват, полиморф или метаболит, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно изобретению стабильные фармацевтические композиции представляют собой, например, такие композиции, в которых по меньшей мере один ингибитор TASK-1- и/или TASK-3-канала выбран из раскрытых в заявках WO 2017/097671, WO 2017/097792, WO 2018/015196 и EP 17176046.5 и PCT/CN2017/088237 соединений формулы (I), а также их солей, сольватов и сольватов солей. Синтез этих соединений описан в международной заявке WO 2017/097792.

Предпочтительные соединения формулы (I) выбраны из группы, включающей соединения из табл. 1.

Таблицы 1
Соединения из заявок WO 2017/097671, WO 2017/097792, WO 2018/015196,
а также EP 17176046.5 и PCT/CN2017/088237

Пример	Название
1	WO 2017/097671, Пр. 4: (5-[[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанон
2	WO 2017/097671, Пр. 10: [[5-[[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)ил](3-метоксифенил)метанон

3	WO 2017/097671, Пр. 24: [5-{{2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил} гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанон
4	WO 2017/097671, Пр. 26: (2-фторфенил)[5-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил} гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]метанон
5	WO 2017/097792, Пр. 2: (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1 -ил)(циклопентил)метанон
6	WO 2017/097792, Пр. 3: (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1 -ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон
7	WO 2017/097792, Пр. 4: (4-{{2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1 -ил)(2-фторфенил)метанон
8	WO 2017/097792, Пр. 42: (3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)(4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)метанон
9	WO 2017/097792, Пр. 43: (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)метанон
10	WO 2018/015196, Пр. 21: (-)-[1S,4S]-5-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
11	WO 2018/015196, Пр. 24: (5-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
12	WO 2018/015196, Пр. 26: (-)-(5-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
13	WO 2018/015196, Пр. 29: (7-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9 ил)-(6-метоксипиридин-2-ил)метанон
14	WO 2018/015196, Пр. 126: (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{{2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)
15	WO 2018/015196, Пр. 200: (5-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанон (энантиомер 1)
16	EP17176046.5, Пр. 24: (5-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 2)
17	EP17176046.5, Пр. 26: (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5{{2-(4-

	изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабцикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)
18	EP17176046.5, Пр. 28: (3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)(3{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабцикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон
19	EP17176046.5, Пр. 29: (3-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)(3{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабцикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон
20	РСТ/CN2017/088237, Пр. 11: 3-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабцикло[4.3.1]дек-10-ил](3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)
21	РСТ/CN2017/088237, Пр. 12: 3-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабцикло[4.3.1]дек-10-ил](3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)
22	РСТ/CN2017/088237, Пр. 13: 3-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабцикло[4.3.1]дек-10-ил](3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)
23	РСТ/CN2017/088237, Пр. 14: 3-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабцикло[4.3.1]дек-10-ил](3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)
24	РСТ/CN2017/088237, Пр. 15: [3-{[2-(5-хлорпиримидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабцикло[4.2.1]нон-9-ил)-(3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)
25	РСТ/CN2017/088237, Пр. 38: [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабцикло[3.2.2]нон-2-ил)-(3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)
26	РСТ/CN2017/088237, Пр. 82: [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабцикло[4.2.1]нон-9-ил)-(3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)
27	РСТ/CN2017/088237, Пр. 101: (3-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)[3{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабцикло[4.2.2]нонан-9-ил]метанон (<i>энантиомер 1</i>)
28	РСТ/CN2017/088237, Пр. 102: (3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)[3{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабцикло[4.2.1]нонан-9-ил]метанон (<i>энантиомер 1</i>)
29	РСТ/CN2017/088237, Пр. 104: [3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабцикло[4.2.1]нонан-9-ил](6-метоксипиримидин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)

а также их гидрат, сольват, полиморф или метаболит, или их фармацевтически приемлемая соль. Особенно предпочтительными являются соединения, выбранные из группы, включающей соедине-

ния

Пример	Название
6	WO 2017/097792, Пр. 3: (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1 -ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон
7	WO 2017/097792, Пр. 4: (4-{{2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1 -ил)(2-фторфенил)метанон
10	WO 2018/015196, Пр. 21: (-)-{{(1S,4S)-5-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]-окт-2-ил}}(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
11	WO 2018/015196, Пр. 24: (5-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
12	WO 2018/015196, Пр. 26: (-)-(5-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
14	WO 2018/015196, Пр. 126: (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{{2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)
17	EP17176046.5, Пр. 26: (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 2)
19	EP17176046.5, Пр. 29: (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон
21	PCT/CN2017/088237, Пр. 12: 3-{{2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил}}(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 2)
24	PCT/CN2017/088237, Пр. 15: [3-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил}-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
25	PCT/CN2017/088237, Пр. 38: [6-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил}-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
26	PCT/CN2017/088237, Пр. 82: [3-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил}-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)

а также их гидрат, сольват, полиморф или метаболит, или их фармацевтически приемлемую соль. Еще более предпочтительными являются соединения, выбранные из группы, включающей соединения

Пример	Название
6	WO 2017/097792, Пр. 3: (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон
11	WO 2018/015196, Пр. 24: (5-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
12	WO 2018/015196, Пр. 26: (-)-(5-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)
14	WO 2018/015196, Пр. 126: (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{{2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)
19	EP17176046.5, Пр. 29: (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон
21	PCT/CN2017/088237, Пр. 12: 3-{{2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил}(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 2)
24	PCT/CN2017/088237, Пр. 15: [3-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил]-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)

а также их гидрат, сольват, полиморф или метаболит, или их фармацевтически приемлемую соль.

Согласно изобретению стабильные фармацевтические композиции также представляют собой такие композиции, в которых по меньшей мере один ингибитор TASK-1- и/или TASK-3-канала, выбран из группы, состоящей из

(4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона и/или (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона и его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно изобретению стабильные фармацевтические композиции также представляют собой такие композиции, в которых по меньшей мере один ингибитор TASK-1- и/или TASK-3-канала представляет собой 4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон.

Согласно изобретению стабильные фармацевтические композиции также представляют собой такие композиции, в которых по меньшей мере один ингибитор TASK-1- и/или TASK-3-канала представляет собой (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения для лечения и/или профилактики заболеваний.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения для применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивного апноэ сна, центрального апноэ сна, храпов, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения для применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивного апноэ сна, центрального апноэ сна, храпов, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, причем назальное или фарингеальное введение осуществляют при помощи назальных спреев, назальных капель, назальных растворов, порошковых ингаляторов, небулайзеров, дозированных аэрозолей или полутвердых гелей.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацев-

тические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения, используемого для применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивного апноэ сна, центрального апноэ сна, храпов, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения, используемого для применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивного апноэ сна, центрального апноэ сна, храпов, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения для применения в способе лечения и/или профилактики обструктивного апноэ сна, или храпов, включающие:

терапевтически эффективное количество ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил) (6-метоксипиридин-2-ил)метанона или (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона и/или их гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или их фармацевтически приемлемой соли в от 1,0 до 21 мас.%, полисорбата 80, от 0,001 до 0,2 мас.% бутилгидроксанизола и по меньшей мере одного дополнительного вспомогательного вещества, растворенных в фосфатном или HEPES-буферном растворе с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ, и при установленном значении рН композиции от 6,8 до 8,2.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения для применения в способе лечения и/или профилактики обструктивного апноэ сна, или храпов, включающие: терапевтически эффективное количество ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона и/или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или его фармацевтически приемлемой соли в от 1,0 до 21 мас.%, полисорбата 80, от 0,001 до 0,2 мас.%, бутилгидроксанизола, от 0,3 до 24,5 мас.%, глицерина и по меньшей мере одного дополнительного вспомогательного вещества, растворенных в фосфатном или HEPES буферном растворе с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ, и при установленном значении рН композиции от 6,8 до 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения для применения в способе лечения и/или профилактики обструктивного апноэ сна, или храпов, включающие: терапевтически эффективное количество ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона и/или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или его фармацевтически приемлемой соли в от 1,0 до 21 мас.%, полисорбата 80, от 0,001 до 0,2 мас.%, бутилгидроксанизола, от 3 до 60 мас.%. ПЭГ400 и по меньшей мере одного дополнительного вспомогательного вещества, растворенных в фосфатном или HEPES-буферном растворе с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ, и при установленном значении рН композиции от 6,8 до 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические композиции согласно изобретению для назального или фарингеального введения для применения в способе лечения и/или профилактики обструктивного апноэ сна, или храпов, включающие: терапевтически эффективное количество ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона и/или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов, или его фармацевтически приемлемой соли в от 1,0 до 21 мас.%, полисорбата 80, от 0,001 до 0,2 мас.%, бутилгидроксанизола, от 0,05 до 0,25 мас.%, сукралозы и по меньшей мере одного дополнительного вспомогательного вещества, растворенных в фосфатном или HEPES-буферном растворе с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ, и при установленном значении рН композиции от 6,8 до 8,2, предпочтительно от 6,8 до 7,8.

Композиции согласно изобретению можно применять отдельно или при необходимости в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически действующими веществами до тех пор, пока эти комбинации не приводят к нежелательным и неприемлемым побочным действиям. Поэтому другим объектом настоящего изобретения являются лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одну композицию согласно изобретению и одно или несколько других активных веществ, особенно для лечения и/или профилактики ранее названных заболеваний. В качестве подходящих для этого комбинаций активных веществ, например и предпочтительно, должны быть названы:

стимуляторы дыхания, такие как, например и предпочтительно, теофиллин, доксапрам, никетамид или кофеин;

психостимулирующие соединения, такие как, например и предпочтительно, модафинил или армо-

дафинил;

амфетамины и производные амфетамина, такие как, например и предпочтительно, амфетамин, метамфетамин или метилфенидат;

ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как, например и предпочтительно, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин или тразодон;

предшественники серотонина, такие как, например и предпочтительно, L-триптофан;

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как, например и предпочтительно, фенлафаксин или дулоксетин;

норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, такие как, например и предпочтительно, миртазапин;

селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, такие как например и предпочтительно, ребоксетин;

трициклические антидепрессанты, такие как, например и предпочтительно, amitриптилин, протриптилин, докседин, протриптилин, докседин, тримипрамин, имипрамин, кломипрамин или дезипрамин;

альфа2-адренергические агонисты, такие как, например и предпочтительно, клонидин;

агонисты ГАМК-В-рецепторов, такие как, например и предпочтительно, баклофен альфа-симпатомиметики, такие как например и предпочтительно, кси-лометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин, нафазолин, тетризолин или трамазолин;

глюкокортикоиды, такие как, например и предпочтительно, флютиказон, будезонид, беклометазон, мометазон, тиксокортол или триамцинолон;

агонисты каннабиноидных рецепторов;

ингибиторы карбоангидразы, такие как, например и предпочтительно, ацетазоламид, метазоламид или диклофенамид;

агонисты опиоидных и бензодиазепиновых рецепторов, такие как, например и предпочтительно, флумазенил, налоксон или налтрексон;

ингибиторы хинолинэстеразы, такие как, например и предпочтительно, неостигмин, пиридостигмин, физостигмин, донепезил, галантамин или ривастигмин;

антагонисты N-метил-D-аспартата и глутамата, такие как, например и предпочтительно, амантадин, мемантин или сабелузол;

агонисты никотиновых рецепторов;

антагонисты лейкотриеновых рецепторов, такие как, например и предпочтительно, монтелукаст или трипелукаст;

антагонисты допаминовых рецепторов, такие как, например и предпочтительно, дромперидон, метоклопрамид или производные бензамида, бутирофенона или фенотиазина;

средства, снижающие аппетит, такие как, например и предпочтительно, сибутрамин, топирамат, фентермин, ингибиторы липазы или антагонисты каннабиноидных рецепторов;

ингибиторы протонного насоса, такие как, например и предпочтительно, пантопразол, омепразол, эзомепразол, лансопразол или рабепразол;

органические нитраты и доноры NO, такие как, например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбидмононитрат, изосорбиддинитрат, молсидомин или SIN-1 и ингаляционный NO;

соединения, которые ингибируют расщепление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности, ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, да-сантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;

NO- и гем-независимые активаторы гуанилатциклазы, такие как соединения, описанные, в частности, в международных заявках WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510;

NO-независимые, а также гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), такие как, в частности, риоцигуат, верицигуат, а также описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/ 059549 соединения;

аналоги простаглицина и агонисты IP-рецептора, такие как, например и предпочтительно, илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол или селексипаг;

антагонисты рецепторов эндотелина, такие как, например и предпочтительно, бозентан, дарусентан, амбрисентан или ситаксентан;

соединения, которые ингибируют человеческую нейрофильную эластазу (HNE), такие как, например и предпочтительно, сивелестат или DX-890 (релтран);

соединения, которые, ингибируют распад и перестройку внеклеточной матрицы, например и предпочтительно, ингибиторы матрицы металлопротеазы (ММР), особенно ингибиторы стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканазы (прежде всего, ММР-1, ММР-3, ММР-8, ММР-9, ММР-10, ММР-11 и ММР-13), а также металлоэластазы (ММР-12);

соединения, которые блокируют связь серотонина с его рецепторами, например и предпочтительно,

антагонисты 5-HT_{2B}-рецептора, как PRX-08066;

антагонисты факторов роста, цитокинов и хемокинов, например и предпочтительно, антагонисты TGF-β3, CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и интегринов;

ингибирующие Rho-киназу соединения, такие как, например и предпочтительно, фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049;

соединения, влияющие на энергетический обмен веществ сердца, такие как, например и предпочтительно, этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин;

соединения, ингибирующие каскад сигнальной трансдукции, например и предпочтительно, из группы ингибиторов киназы, особенно из группы тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы, как, например и предпочтительно, нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, gefитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб или тандутиниб;

антиобструктивные средства, которые применяют, например, при лечении хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы, например и предпочтительно, из группы ингаляционно или системно применяемых агонистов бета-адренергических рецепторов (бета-миметики) и ингаляционно применяемых антимускариновых веществ;

противовоспалительные, иммуномодулирующие, иммуносупрессивные и/или цитоксические средства, например и предпочтительно, из группы системно или ингаляционно применяемых кортикостероидов, а также диметилфумарат, финголимод, глатирамерацетат, β-интерфероны, натализумаб, терифлуномид, митоксантрон, иммуноглобулин, ацетилцистеин, монтелукаст, трипелукаст, азатиоприн, циклофосфамид, гидроксикарбамид, азитромицин, интерферон-γ, пирфенидон или этанерцепт;

антитромботические средства, такие как, например и предпочтительно, антагонисты рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA-1), ингибиторы CTGF, IL-4-антагонисты, IL-13-антагонисты, TGF-β3-антагонисты или пирфенидон;

антитромботические средства, например и предпочтительно, из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических веществ;

активные вещества, снижающие кровяное давление, в качестве примера и предпочтительно, из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретики; и/или

биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно, из группы антагонистов тиреоидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как, например и предпочтительно, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или скваленсинтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерилового эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов альфа-, гамма- и/или дельта-рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с агонистами бета-адренергических рецепторов, такими как, например и предпочтительно, с альбутеролом, изопротеренолом, метапротеренолом, тербуталином, фенотеролом, формотеролом, репротеролом, сальбутамолом или сальметеролом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антимускариновыми веществами, такими как, например и предпочтительно, с ипратропий бромидом, тиотропий бромидом или окситропий бромидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с кортикостероидом, таким как, например и предпочтительно, с преднизолоном, преднизолоном, метил-преднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, беклометазоном, флунизоломидом, будезонидом или флутиказоном.

Под антитромботическими средствами, понимают, например, соединения из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ;

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антитромботическим средством, таким как, например и предпочтительно, с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина, таким как, например и предпочтительно, ксимелагатран, мелагатран, дабигатран, бивалирудин или клексан.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом гликопротеинов GPIIb-IIIa, таким как, например и предпочтительно, стирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, таким как, например и предпочтительно, ривароксабан, аписксабан, фидексабан, разаксабан, фондапаринукс, идапаринукс, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного гепарина (LMW).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом витамина К, таким как, например и предпочтительно, кумарин.

Под средствами, понижающими кровяное давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов фермента АСЕ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также мочегонные средства.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом кальция, таким как, например и предпочтительно, нифедипин, амлодипин, верапамил или дилтиазем.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, таким как, например и предпочтительно, празозин.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором бета-рецепторов, таким как, например и предпочтительно, пропранолол, атенолол, тимолол, пиндолол, альпренолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепиндолол, каразалол, соталол, метопролол, бетаксоллол, целипролол, бисопролол, картеолол, эсмолол, лабеталол, карведилол, адапролол, ландиолол, небиволол, эпаноолол или бусиндолол.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом ангиотензина АII, таким как, например и предпочтительно, лосартан, кандесартан, валсартан, телмисартан или эмбусартан.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором АСЕ, таким как, например и предпочтительно, с эналаприлом, капторприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фосиноприлом, квиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом эндотелина, таким как, например и предпочтительно, с бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситакссентаном.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ренина, таким как, например и предпочтительно, с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом минералкортикоидных рецепторов, таким как, например и предпочтительно, с спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с диуретиком, таким как, например и предпочтительно, фуросемид, буметанид, торземид, бендрофлуметиазид, хлортиазид, гидрохлортиазид, гидрофлумстиазид, метиклотиазид, политиазид, трихлорметиазид, хлорталидон, индапамид, ме-толазон, квинетазон, ацетазоламид, дихлорфенамид, метазоламид, глицерин, изосорбид, маннитол, амилорид или триамтерен.

Под средствами, изменяющими жировой обмен, понимают предпочтительно соединения из группы ингибиторов СЕТР, агонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или синтеза сквалена, ингибиторов АСАТ, ингибиторов МТР, агонистов PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта рецепторов, ингибиторов абсорбции холестерина, полимерных адсорбентов желчной кислоты, ингибиторов реабсорбции желчной кислоты, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина (а).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором переноса сложного холестерилового эфира, таким как, например и предпочтительно, с торцетрапибом (CP- 529 414), JJT-705 или вакциной СЕТР (Avant).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом тироидных рецепторов, таким как, например и предпочтительно, с D-тироксидом, 3,5,3'-трийодотиронином (Т3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, таким как, например и предпочтительно, с ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором скваленсинтазы, таким как, например и предпочтительно, с

BMS-188494 или TAK-475.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, таким как, например и предпочтительно, с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором микро-сомного белка переноса триглицерида, таким как, например и предпочтительно, с имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма рецепторов, таким как, например и предпочтительно, пиоглитазон или росиглитазон.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-дельта, таким как, например и предпочтительно, с GW 501516 или BAY 68-5042.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором поглощения холестерина, таким как, например и предпочтительно, с эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором липазы, таким как, например и предпочтительно, орлистат.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, таким как, например и предпочтительно, с холестирамином, колестиролом, колесольвамом, холестагелем или колестимибом.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот, таким как, например и предпочтительно, с ингибиторами ASBT (=IBAT), как, например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина, таким как, например и предпочтительно, с гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Особенно предпочтительными являются комбинации композиций согласно изобретению с одним или несколькими дополнительными активными веществами, выбранными из группы, состоящей из стимуляторов дыхания, психостимулирующих соединений, стимуляторов восстановления серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, стимуляторов sGC, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессивных и цитотоксических средств.

Композиции согласно изобретению при необходимости также можно применять вместе с использованием одного или нескольких медико-технических приборов или вспомогательных средств, если это не приводит к нежелательным и неприемлемым эффектам. Для такого комбинированного применения пригодными являются медицинские приборы и вспомогательные средства, такие как, например и предпочтительно:

приборы для гипербарооксигенации дыхания, такие как, например и предпочтительно, CPAP (continuous positive airway pressure)-приборы, BiPAP (bilevel positive airway pressure)-приборы и IPPV (intermittent positive pressure ventilation)-приборы;

нейростимуляторы Nervus hypoglossus;

вспомогательные вещества для интраорального введения, такие как, например и предпочтительно, зажимы хомуты при протрузии;

назальные обратные клапаны;

назальные стенты.

Согласно варианту осуществления дозировка во время интраназального введения составляет примерно 0,1-500 мкг в день. Согласно еще одному варианту осуществления дозировка во время интраназального введения составляет примерно 1-250 мкг в день. Согласно еще одному варианту осуществления дозировка во время интраназального введения составляет примерно 1-100 мкг в день. Согласно еще одному варианту осуществления дозировка во время интраназального введения составляет примерно 0,1-500 мкг в день, или примерно 1-250 мкг в день, или примерно 1-120 мкг в день, ежедневно перед сном. Согласно еще одному варианту осуществления дозировка составляет примерно 0,1-500 мкг в день, или примерно 1-250 мкг в день, или примерно 1-120 мкг в день, ежедневно, по половине дозы в каждое носовое отверстие. Согласно еще одному варианту осуществления дозировка составляет примерно 0,1-500 мкг в день, или примерно 1-250 мкг в день, или примерно 1-120 мкг в день, ежедневно перед сном, по половине дозы в каждое носовое отверстие.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так, в некоторых случаях может быть достаточным обойтись количеством, меньшим, чем указанное минимальное количе-

ство, в то время как в других случаях указанная верхняя граница должна быть превышена. В случае приема большего количества может быть рекомендовано разделять эти количества на несколько разовых принимаемых доз в течение дня.

Примеры

Перечень сокращений

OSA	Обструктивное апноэ сна
ПЭГ400	Полиэтиленгликоль 400, CAS-номер 25322-68-3
TWEEN®80	Полисорбат 80, CAS-номер 9005-65-6
ESTD	Метод внешнего стандарта
PP	Фосфатный буфер (гидрофосфат динатрия и дигидрофосфат натрия)
BHA	Бутилгидроксианизол
TASK	ТВИК-подобный кислоточувствительный K ⁺ канал
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография (англ. high performance liquid chromatography)
WFI	Вода для инъекций
ESTD	Внешний стандарт
об/мин	обороты в минуту
ч	часы
мин	минуты

Методы ВЭЖХ.

Метод 1 для (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}пипе-разин-1-ил)(6-метокси пиримидин-2-ил)метанола.

Неразбавленные образцы анализируют с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ на приборе Hewlett-Packard/Agilent для ВЭЖХ и УВЭЖХ (DE). Для этого 2,0 мкл раствора образца наносили на металлическую колонку из нержавеющей стали, например, Agilent Eclipse Plus RRHD C18 (150 мм×3,0 мм с размером частиц 1,8 мкм), температуру которой поддерживали на 25°C (скорость потока 0,5 мл/мин).

Образцы анализировали с применением градиента В от 10 до 45% (об./об.) в течение 10 мин, далее от 45 до 80% (об./об.) в течение 5 мин, а затем выдерживая при 80% (об./об.) в течение 5 мин, при помощи подвижной фазы, состоящей из растворителя А (Н₂О, с 1 мл трифторуксусной кислоты) и растворителя В (ацетонитрил; Riedel-de Haen, DE, с 1 мл трифторуксусной кислоты). Композиции исследуют при помощи УФ-детектора при 238 нм с использованием метода внешнего стандарта (ESTD).

Метод 2 для (3-хлор-6-метокси пиримидин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола.

После разбавления образцов смесью из воды и метанола их анализируют с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ на приборе Hewlett-Packard/Agilent для ВЭЖХ или УВЭЖХ (DE). Для этого 3,0 мкл раствора образца наносили на металлическую колонку из нержавеющей стали, например, Waters Acquity UPLC HSS T3 (50 мм×2,1 мм с размером частиц 1,8 мкм), температуру которой поддерживали на 40°C (скорость потока 10 мл/мин).

Образцы анализировали с применением градиента В от 5 до 30% (об./об.) в течение 2,5 мин, далее от 30 до 50% (об./об.) в течение 5,5 мин, далее от 50 до 80% (об./об.) в течение 1 мин, и затем выдерживая при 80% (об./об.) в течение 1 мин, при помощи подвижной фазы, состоящей из растворителя А (0,77 г ацетата аммония/1 л Н₂О, с установленным при помощи аммиака рН ок. 9) и растворителя В (ацетонитрил; Riedel-de Haen, DE). Композиции исследуют при помощи УФ-детектора при 220 нм с использованием метода внешнего стандарта (ESTD) для определения содержания и метод процентов по площади пиков для продуктов распада.

Метод 3 для (3-хлор-6-метокси пиримидин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола.

После разбавления образцов смесью из воды и ацетонитрила их анализируют с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ на приборе Hewlett-Packard/Agilent для ВЭЖХ или УВЭЖХ (DE). Для этого 4,0 мкл раствора образца наносили на металлическую колонку из нержавеющей стали, например, Waters Acquity UPLC VEN Phenyl (100 мм×2,1 мм с размером частиц 1,7 мкм), температуру которой поддерживали на 50°C (скорость потока 0,5 мл/мин).

Образцы анализировали с применением градиента В от 5 до 51% (об./об.) в течение 10 мин, далее от 51 до 68% (об./об.) в течение 3 мин, и затем выдерживая при 90% (об./об.) в течение 10 мин, при помощи подвижной фазы, состоящей из растворителя А (114 мг ацетата аммония и 0,49 мл уксусной кислоты/ 1 л Н₂О, рН ок. 4) и растворителя В (ацетонитрил; Riedel-de Haen, DE). Композиции исследуют при помощи УФ-детектора при 238 нм с использованием метода внешнего стандарта (ESTD).

Примеры процедур получения.

Пример 1. (первичный раствор А) добавляют к В), согласно изобретению).

Выбирают подходящий сосуд для амфифильной фазы, в котором можно перемешивать при помощи либо магнитной мешалки, либо лопастной мешалки, со скоростью перемешивания от 200 до 300 об/мин. В данный сосуд помещают 10 об.% полисорбата 80 от общей получаемой массы. Затем добавляют и растворяют при перемешивании 0,02% мас./об. бутилгидроксианизола (ВНА). Время растворения может быть значительно сокращено за счет предварительного растирания ВНА. Только после полного растворения ВНА, добавляют при перемешивании 0,015% мас./об. микронизированного активного вещества 4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил}(6-метоксипиридин-2-ил)метанона.

В другом сосуде, в котором достаточно места для всей массы загрузки и который также должен быть оснащен мешалкой, получают водную фазу. Туда помещают около 70% необходимой WFI. При перемешивании со скоростью от 200 до 300 об/мин растворяют буферные соли гидрофосфат натрия и дигидрат дигидрофосфата натрия (общее количество 0,063 мМ фосфата, рН 7,0). После полного растворения буферных солей добавляют 2,5 об.% глицерина или 20 об.% ПЭГ400 (см. табл. 2, 3, 4) и перемешивают до гомогенного состояния.

Когда активное вещество полностью растворится в амфифильной фазе, его добавляют в водную фазу в течение 30 мин.

Сосуд с амфифильной фазой промывают в три стадии с помощью WFI для обеспечения количественного переноса амфифильной фазы. Затем при необходимости рН всей композиции устанавливают с помощью 10% HCl или 1 н. NaOH между 6,8 и 7,2.

После этого с помощью WFI общую композицию доводят до конечной массы.

Пример 2 (согласно изобретению).

Выбирают подходящий сосуд для амфифильной фазы, в котором можно перемешивать при помощи либо магнитной мешалки, либо лопастной мешалки, со скоростью перемешивания от 200 до 300 об/мин и в котором достаточно места для всей массы загрузки. В данный сосуд помещают 10 об.% полисорбата 80 от общей получаемой массы. Затем добавляют и растворяют при перемешивании 0,02 % мас./об. бутилгидроксианизола. Время растворения может быть значительно сокращено за счет предварительного растирания ВНА. Только после полного растворения ВНА, добавляют при перемешивании 0,015 % мас./об. микронизированного активного вещества 4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил}(6-метоксипиридин-2-ил)метанона.

В другом сосуде, который также должен быть оснащен мешалкой, получают водную фазу. Туда помещают около 70% необходимой WFI. При перемешивании со скоростью от 200 до 300 об/мин растворяют буферные соли гидрофосфат натрия и дигидрат дигидрофосфата натрия (общее количество 0,063 мМ фосфата, рН 7,0). Когда буферные соли полностью растворятся, добавляют 2,5 об.% глицерина или 20 об.% ПЭГ400 (см. табл. 2) и перемешивают до гомогенного состояния.

Когда активное вещество полностью растворится в амфифильной фазе, всю водную фазу в течение 30 мин добавляют к амфифильной фазе.

При необходимости значение рН с помощью 10%-ной HCl или 1 н NaOH устанавливают между 6,8 и 7.

После этого с помощью WFI общую композицию доводят до конечной массы.

Пример 3 (сравнительный).

В подходящий сосуд, в котором достаточно места для всей массы загрузки, и в котором можно перемешивать при помощи либо магнитной мешалки, либо лопастной мешалки, со скоростью перемешивания от 200 до 300 об/мин, помещают около 70% необходимой WFI. В данный сосуд при перемешивании загружают буферные соли гидрофосфат натрия и дигидрат дигидрофосфата натрия (общее количество 0,063 мМ фосфата, рН 7,0). После полного растворения буферных солей добавляют 2,5 об.% глицерина или 20 об.% ПЭГ400 (см. табл. 2, 3, 4) и перемешивают до гомогенного состояния. Затем в течение 30 мин при перемешивании добавляют 10 об.% полисорбата 80. Когда полисорбат полностью растворится, добавляют и растворяют 0,02 % мас./об. бутилгидроксианизола. Время растворения может быть значительно сокращено за счет предварительного растирания ВНА. Только после полного растворения ВНА, добавляют при перемешивании 0,015 % мас./об. микронизированного активного вещества 4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил}(6-метоксипиридин-2-ил)метанона. После полного растворения активного вещества при необходимости значение рН всей композиции с помощью 10% HCl или 1 н. NaOH устанавливают между 6,8 и 7,2.

После этого с помощью WFI общую композицию доводят до конечной массы.

Пример 4 (согласно изобретению).

В подходящий сосуд, в котором достаточно места для всей массы загрузки, и в котором можно перемешивать при помощи либо магнитной мешалки, либо лопастной мешалки, со скоростью перемешивания от 200 до 300 об/мин, помещают 20% ПЭГ400 (см. табл. 2). В данный сосуд добавляют при перемешивании 0,02 % мас./об. бутилгидроксианизола и растворяют. Время растворения может быть значительно сокращено за счет предварительного растирания ВНА. Затем добавляют при перемешивании

0,015 % мас./об. микронизированного активного вещества 4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил}(6-метоксипиридин-2-ил)метанола. После полного растворения активного вещества добавляют около 70% необходимой WFI и перемешивают до гомогенного состояния. Далее растворяют буферные соли гидрофосфат натрия и дигидрат дигидрофосфата натрия (общее количество 0,063 мМ фосфата, pH 7,0). Потом в течение 30 мин при перемешивании добавляют 10 об.% полисорбата 80. После полного растворения полисорбата при необходимости значение pH всей композиции с помощью 10% HCl или 1 н. NaOH устанавливают между 6,8 и 7,2.

После этого с помощью WFI общую композицию доводят до конечной массы.

Пример 5 (согласно изобретению).

В подходящий сосуд, в котором достаточно места для всей массы загрузки, и в котором можно перемешивать при помощи либо магнитной мешалки, либо лопастной мешалки, со скоростью перемешивания от 200 до 300 об/мин, помещают 10% полисорбата 80. В данный сосуд добавляют при перемешивании 0,02 % мас./об. бутилгидроксианизола и растворяют. Время растворения может быть значительно сокращено за счет предварительного растирания ВНА. Затем добавляют при перемешивании 0,015 % мас./об. микронизированного активного вещества 4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил}(6-метоксипиридин-2-ил)метанола. После полного растворения активного вещества добавляют 2,5 об.% глицерина или 20 об.% ПЭГ400 (см. табл. 2) и перемешивают до гомогенного состояния. Затем добавляют около 70% необходимой WFI. После образования гомогенного раствора добавляют при перемешивании буферные соли гидрофосфат натрия и дигидрат дигидрофосфата натрия (общее количество 0,063 мМ фосфата, pH 7,0). Когда буферные соли также растворятся при необходимости значение pH всей композиции с помощью 10% HCl или 1 н. NaOH устанавливают между 6,8 и 7,2.

После этого с помощью WFI общую композицию доводят до конечной массы.

Пример 6 (согласно изобретению).

В подходящий сосуд, в котором достаточно места для всей массы загрузки, и в котором можно перемешивать при помощи либо магнитной мешалки, либо лопастной мешалки, со скоростью перемешивания от 200 до 300 об/мин, помещают 10% полисорбата 80. В данный сосуд добавляют при перемешивании 0,02 % мас./об. бутилгидроксианизола и растворяют. Время растворения может быть значительно сокращено за счет предварительного растирания ВНА. Затем добавляют при перемешивании 0,015 % мас./об. микронизированного активного вещества. После полного растворения активного вещества добавляют около 70% необходимой WFI и перемешивают до гомогенного состояния. Далее добавляют и растворяют буферные соли гидрофосфат натрия и дигидрат дигидрофосфата натрия (общее количество 0,063 мМ фосфата, pH 7,0). Потом добавляют 2,5 об.% глицерина или 20 об.% ПЭГ400 (см. табл. 2, 3, 4) и также перемешивают до гомогенного состояния. Когда буферные соли также растворятся, проверяют значение pH всей композиции. Если данное значение не находится между 6,8 и 7,2, его дополнительно устанавливают с помощью 10%-ной HCl или 1 н NaOH.

После этого с помощью WFI общую композицию доводят до конечной массы.

Пример 7 (сравнительный).

В подходящий сосуд, в котором достаточно места для всей массы загрузки, и в котором можно перемешивать при помощи либо магнитной мешалки, либо лопастной мешалки, со скоростью перемешивания от 200 до 300 об/мин, помещают 10% полисорбата 80. В данный сосуд добавляют при перемешивании 0,015 % мас./об. микронизированного активного вещества. После полного растворения активного вещества добавляют около 70% необходимой WFI. После образования гомогенного раствора добавляют при перемешивании буферные соли гидрофосфат натрия и дигидрат дигидрофосфата натрия (общее количество 0,063 мМ фосфата, pH 7,0). Потом добавляют 2,5 об.% глицерина или 20 об.% ПЭГ400 (см. табл. 2, 3, 4) и также перемешивают до гомогенного состояния. Затем добавляют и растворяют при перемешивании 0,02 % мас./об. бутил-гидроксианизола. Время растворения может быть значительно сокращено за счет предварительного растирания ВНА. Когда ВНА также растворится проверяют значение pH всей композиции. Если данное значение не находится между 6,8 и 7,2, его дополнительно устанавливают с помощью 10%-ной HCl или 1 н NaOH.

После этого с помощью WFI общую композицию доводят до конечной массы.

Таблица 2

Использованное активное вещество: (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанол

Способ получения	Композиция	Длительность получения [мин]	Содержание [%]	Сумма продуктов распада [%]
Пример 1	Глицерин	140 мин	98,15	< 0,10
	ПЭГ 400	100 мин	95,94	< 0,10
Пример 2	Глицерин	150 мин	97,89	< 0,10
	ПЭГ 400	115 мин	97,00	0,41
Пример 3*	Глицерин	>480 мин	98,45	0,59
	ПЭГ 400	>440 мин	93,94	0,20
Пример 4	Глицерин	невозможно		
	ПЭГ 400	140 мин	97,21	< 0,10
Пример 5	Глицерин	110 мин	98,567	< 0,10
	ПЭГ 400	250 мин	96,09	0,95
Пример 6	Глицерин	120 мин	97,32	< 0,10
	ПЭГ 400	195 мин	96,00	< 0,10
Пример 7*	Глицерин	>360 мин	96,72	0,16
	ПЭГ 400	>360 мин	96,75	0,19

Сравнительные примеры.

Для других вариантов осуществления способа согласно изобретению были выполнены примеры получения 1, 3, 6 и 7, чтобы оценить длительность получения. Эксперименты проводили для двух способов по изобретению согласно примерам 1 и 6 и согласно сравнительным примерам 3 и 7. Добавление сукралозы осуществляли после добавления буферных солей.

Таблица 3

Использованное активное вещество: (4-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанол

Способ получения	Композиция согласно примеру получения с ...	Длительность получения [мин]
Пример 1	глицерином и дополнительно сукралозой	150
	глицерином и HEPES (вместо PP)	125
Пример 3*	глицерином и дополнительно сукралозой	>480
	глицерином и HEPES (вместо PP)	>480
Пример 6	глицерином и дополнительно сукралозой	165
	глицерином и HEPES (вместо PP)	140
Пример 7*	глицерином и дополнительно сукралозой	>360
	глицерином и HEPES (вместо PP)	>360

Таблица 4

Использованное активное вещество: (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{{2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанол

Способ получения	Композиция согласно примеру получения без глицерина или ПЭГ, но с ...	Длительность получения [мин]
Пример 1	дополнительно сукралозой	155
	HEPES (вместо PP) и дополнительно сукралозой	160
Пример 3*	дополнительно сукралозой	>480
	HEPES (вместо PP) и дополнительно сукралозой	>600
Пример 6	дополнительно сукралозой	145
	HEPES (вместо PP) и дополнительно сукралозой	180
Пример 7*	дополнительно сукралозой	>360
	HEPES (вместо PP) и дополнительно сукралозой	>360

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ для получения стабильных фармацевтических композиций, отличающийся тем, что на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты в качестве растворителя и/или ПЭГ400 в качестве соразтворителя, в нем растворяют по меньшей мере один антиоксидант и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, выбранного из (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона и (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, или его гидрата, сольвата, или фармацевтически приемлемой соли, а затем добавляют по меньшей мере один регулятор pH, воду, а значение pH полученного раствора находится между 6,8 и 8,2.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно добавляют глицерин, сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты или ПЭГ400.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно добавляют по меньшей мере один подсластитель.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты в качестве растворителя и/или ПЭГ400 в качестве соразтворителя, затем добавляют антиоксидант, а потом в данной смеси растворяют терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, выбранного из (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона и (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, или его гидрата, сольвата, или фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что сначала получают первичный раствор (А), содержащий по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты и/или ПЭГ400, а также по меньшей мере один антиоксидант, и в данной смеси на следующей стадии растворяют терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала, выбранного из (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона и (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, или его гидрата, сольвата, или фармацевтически приемлемой соли, и полученную смесь добавляют в раствор (В), содержащий по меньшей мере один регулятор pH, воду и при необходимости глицерин или ПЭГ400 и при необходимости по меньшей мере один подсластитель, и pH полученного раствора находится между 6,8 и 8,2.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, затем добавляют антиоксидант, а потом растворяют в данной смеси терапевтически эффективное количество (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, и затем добавляют по меньшей мере один регулятор pH, воду и дополнительно по меньшей мере один подсластитель.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, затем добавляют антиоксидант, а потом растворяют в данной смеси терапевтически эффективное количество (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, и затем добавляют по меньшей мере один регулятор pH и воду.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что на первой стадии предварительно загружают по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, затем добавляют антиоксидант, а потом растворяют терапевтически эффективное количество (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, и затем добавляют по меньшей мере один регулятор pH, дополнительно глицерин или ПЭГ400, при необходимости подсластитель и воду.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что на первой стадии предварительно загружают ПЭГ400, затем добавляют антиоксидант, а потом растворяют терапевтически эффективное количество (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, и затем добавляют по меньшей мере один регулятор pH, по меньшей мере один сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, при необходимости подсластитель, а также воду.

10. Фармацевтическая композиция, получаемая по п.6 или 7, отличающаяся тем, что она содержит:
от 1 до 21 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,
от 0,001 до 0,2 мас.% антиоксиданта,
от 0,002 до 0,1 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон, или его гидрата, сольвата, или фармацевтически приемлемой соли,

от 0,01 до 6 мас.% подсластителя и

от 72 до 98,5 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.

11. Фармацевтическая композиция, получаемая по п.6 или 7, отличающаяся тем, что она содержит:

от 1,4 до 22,7 мас.% сложного полиоксиэтиленсорбитанового эфира жирной кислоты,

от 0,001 до 0,2 мас.% антиоксиданта,

от 0,002 до 0,1 мас.% терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора TASK-1- и/или TASK-3-канала (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон, или его гидрата, сольвата, или фармацевтически приемлемой соли,

до 4 мас.% подсластителя и

от 73 до 98,5 мас.% буферного раствора с молярной концентрацией от 25 до 200 мМ.

12. Применение фармацевтической композиции по п.10 или 11 для назального или фарингеального введения для лечения и/или профилактики заболеваний.

13. Применение фармацевтической композиции по п.10 или 11 для назального или фарингеального введения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивного апноэ сна, центрального апноэ сна, храпов, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

14. Применение фармацевтической композиции по п.10 или 11 для назального или фарингеального введения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивного апноэ сна, центрального апноэ сна, храпов, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, причем назальное или фарингеальное введение осуществляют при помощи назальных спреев, назальных капель, назальных растворов, порошковых ингаляторов, небулайзеров, дозированных аэрозолей или полутвердых гелей.

