

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490175 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.04(51) Int. Cl. A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.07.08

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ 2,3,5-ТРИМЕТИЛ-6-НОНИЛЦИКЛОГЕКСА-2,5-ДИЕН-1,4-ДИОН

(31) 63/219,784

(72) Изобретатель:

(32) 2021.07.08

Пиннаманени Свати, Дали Мандар В.,
Пател Дхавал, Уддин Акм Насир (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/036589

(74) Представитель:

(87) WO 2023/283466 2023.01.12

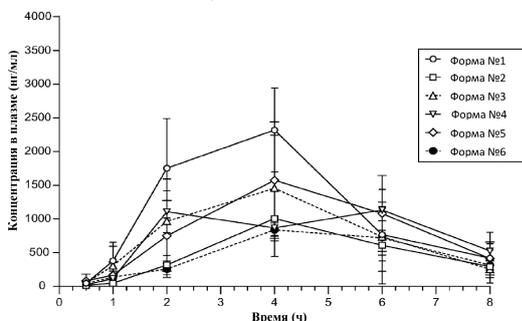
Безрукова О.М. (RU)

(71) Заявитель:

ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(57) В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, и/или его гидрохинонную форму, и способы, полезные для лечения или подавления заболевания или нарушения, такого как α -синуклеинопатия, таупатия, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени и повреждение печени у субъекта, использующего такие фармацевтические композиции.

ФК профили СЭСДЛС 1-6 (для всех форм показаны первые 8 часов, линейная шкала) после введения обезьянам



A1

202490175

202490175

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ 2,3,5-ТРИМЕТИЛ-6-НОНИЛЦИКЛОГЕКСА-2,5-ДИЕН-1,4-ДИОН

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке испрашивается приоритет относительно Предварительной заявки США № 63/219,784, поданной 8 июля 2021 года, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, содержащая 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион (**Соединение 1**) и/или его гидрохинонная форма, где **Соединение 1** необязательно представлено гидратом и/или сольватом указанного соединения; и способы, полезные для лечения или подавления заболевания или нарушения, такого как α -синуклеинопатия, таупатия, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени, повреждение печени, деменция и реперфузионное повреждение у субъекта, использующего такие фармацевтические композиции.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В патенте US 2007/0072943 описаны некоторые хинонные соединения, фармацевтические композиции, в состав которых входят эти соединения, и способы лечения определенных митохондриальных нарушений. В патенте US 2010/0063161 описано соединение 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, фармацевтические композиции, в состав которых входит это соединение, и способы лечения первазивных расстройств развития и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). В патенте US 2020/0121618 описано соединение 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, композиции и способы, полезные для лечения или защиты биологических систем от повреждения, вызванного воспалением и/или окислительным стрессом. В патенте US 11,174,212 B2 описаны полиморфная форма соединения 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, композиции и способы, полезные для лечения или подавления нарушения,

выбранного из группы, включающей α -синуклеинопатию, таупатию, БАС, травматическое повреждение головного мозга и реперфузионное повреждение.

[0004] Самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (СЭСДЛС) – это формы на липидной основе, представляющие собой смеси масел, ПАВ, ко-ПАВ и солюбилизированного соединения. СЭСДЛС являются важным подходом к улучшению всасывания в ротовой полости высоколипофильных соединений с плохой водорастворимостью. После перорального введения происходит самопроизвольное эмульгирование и быстрое диспергирование СЭСДЛС в жидкостях желудочно-кишечного тракта с образованием микро- или наноэмульсий, содержащих солюбилизированное соединение.

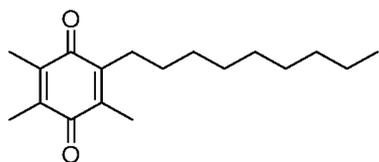
[0005] В настоящее время востребованы фармацевтические композиции, содержащие 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, например, форма СЭСДЛС. Показано, что предложенные в настоящей заявке фармацевтические композиции эффективно ослабляют наблюдаемый положительный эффект пищи, обладают хорошей биодоступностью, при хранении не демонстрируют двойного лучепреломления, и в них почти или совсем не происходит разложения 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона при хранении и/или почти или совсем не снижается активность.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Первой особенностью настоящего изобретения является предложенная фармацевтическая композиция, содержащая:

а) от около 48% (по массе) до около 70% (по массе) фармацевтически приемлемого масла, от около 12% (по массе) до около 25% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов, и от около 8% (по массе) до около 20% (по массе) полисорбата 80;

б) от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1**:



и/или его гидрохинонной формы; где **Соединение 1** и/или его гидрохинон необязательно представлены гидратом, и/или сольватом

указанного соединения; и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон представлены гидратом, и/или сольватом, от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1**, и/или его гидрохинона, не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате; и

с) от 0% (по массе) до около 2% (по массе) необязательного вкусоароматического вещества;

где сумма процентов (по массе) **Соединения 1**, фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов, полисорбата 80, и необязательного вкусоароматического вещества составляет 100%.

[0007] Второй особенностью настоящего изобретения является предложенный способ получения фармацевтической формы, включающий:

стадию а) приготовление смеси, включающей от около 48% (по массе) до около 70% (по массе) фармацевтически приемлемого масла, от около 12% (по массе) до около 25% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов, и от около 8% (по массе) до около 20% (по массе) композиции полисорбата 80, и от 0% (по массе) до около 2% (по массе) необязательного вкусоароматического вещества;

стадию б) добавление в смесь, полученную на стадии а), от около 1% (по массе) до около 15% **Соединения 1** и/или его гидрохинонной формы, где **Соединение 1** и/или его гидрохинонная форма необязательно представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения; с последующим перемешиванием,

и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения, то от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате; и

где сумма процентов (по массе) **Соединения 1**, фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов, полисорбата 80, и необязательного вкусоароматического вещества составляет 100%.

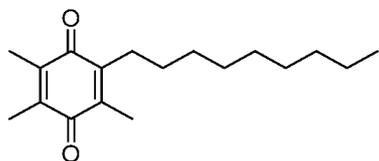
[0008] Третьей особенностью настоящего изобретения являются предложенные способы применения фармацевтической композиции или фармацевтических

композиций, описанных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы могут быть использованы для лечения или подавления заболевания или нарушения, такого как α -синуклеинопатия, таупатия, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени, повреждение печени, деменция и реперфузионное повреждение у субъекта, использующего такие фармацевтические композиции.

[0009] Четвертой особенностью настоящего изобретения является предложенная фармацевтическая композиция, содержащая:

а) от около 85% (по массе) до около 99% (по массе) фармацевтически приемлемого масла

б) от около 1% (по массе) до около 15% **Соединения 1**:



и/или его гидрохинонной формы; где **Соединение 1** и/или его гидрохинон необязательно представлены гидратом и/или сольватом; и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения, то от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате; и

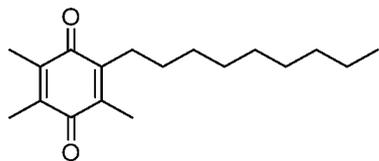
с) от 0% (по массе) до около 2% (по массе) необязательного вкусоароматического вещества;

где сумма процентов (по массе) **Соединения 1**, фармацевтически приемлемого масла и необязательного вкусоароматического вещества составляет 100%.

[0010] Пятой особенностью настоящего изобретения является предложенная фармацевтическая композиция, содержащая:

а) от около 48% (по массе) до около 70% (по массе) фармацевтически приемлемого масла, от около 12% (по массе) до около 25% (по массе) ко-ПАВ и от около 8% (по массе) до около 20% (по массе) ПАВ;

б) от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1**:



и/или его гидрохинонной формы; где **Соединение 1** и/или его гидрохинон обязательно представлены гидратом и/или сольватом; и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения, то от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате; и

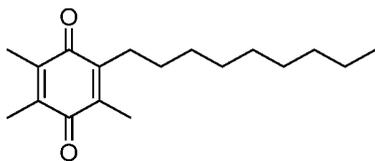
с) от 0% (по массе) до около 2% (по массе) необязательного вкусоароматического вещества;

где сумма процентов (по массе) **Соединения 1**, фармацевтически приемлемого масла, ПАВ, ко-ПАВ и необязательного вкусоароматического вещества составляет 100%.

[0011] Шестой особенностью настоящего изобретения является предложенная фармацевтическая композиция, содержащая:

а) от около 65% (по массе) до около 80% (по массе) гелюцир-подобного масла, от около 8% (по массе) до около 10% (по массе) вспомогательного вещества, подобного ТПГС, и от около 8% (по массе) до около 10% (по массе) полисорбата 80;

б) от около 1% (по массе) до около 17% (по массе) или от около 1% (по массе) до около 13% (по массе) или от около 1% (по массе) до около 10% (по массе)



Соединения 1: и/или его гидрохинонной формы; где **Соединение 1** и/или его гидрохинон обязательно представлены гидратом и/или сольватом; и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения, то от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате; и

с) от 0% (по массе) до около 2% (по массе) необязательного вкусоароматического вещества;

где сумма процентов (по массе) **Соединения 1**, фармацевтически приемлемого масла, ПАВ, ко-ПАВ и необязательного вкусоароматического вещества составляет 100%.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] На фиг. 1 показана физическая стабильность под поляризационным микроскопом формы **Соединения 1** на основе Гелюцира 44/14, описанной в Примере 4.

[0013] На фиг. 2 показана физическая стабильность под поляризационным микроскопом формы **Соединения 1** на основе Лабрафака WL, описанной в Примере 4.

[0014] На фиг. 3 показаны ФК профили форм, описанных в Примере 10, после введения обезьянам.

[0015] На фиг. 4а показаны ФК профили СЭСДЛС 1-6 (для всех форм показаны первые 8 часов, линейная шкала), описанных в Примере 10, после введения обезьянам.

[0016] На фиг. 4b показаны ФК профили СЭСДЛС 1-6 (для всех форм, линейная шкала), описанных в Примере 10, после введения обезьянам.

[0017] На фиг. 4с показаны ФК профили форм СЭСДЛС 1-6, описанных в Примере 10, после введения обезьянам.

[0018] На фиг. 5а показано сравнение ФК параметров ($T_{1/2}$) у обезьяны после введения форм СЭСДЛС 1-6, описанных в Примере 10.

[0019] На фиг. 5b показано сравнение ФК параметров (C_{Max}) у обезьяны после введения форм СЭСДЛС 1-6, описанных в Примере 10.

[0020] На фиг. 5с показано сравнение ФК параметров (AUC_{Last})(AUC до последней оценки) у обезьяны после введения форм СЭСДЛС 1-6, описанных в Примере 10.

[0021] На фиг. 6 показана способность к поглощению воды жидкой формы или ее компонентами, содержащимися в твердой желатиновой капсуле, описанная в Примере 11.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0022] В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, содержащая **Соединение 1** и/или его гидрохинонную форму, и способы, полезные для лечения или подавления заболевания или нарушения, такого как α -синуклеинопатия, таупатия, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени, повреждение печени, деменция, и реперфузионное повреждение у субъекта, использующего такие фармацевтические композиции.

Определения

[0023] При упоминании соединений в настоящем документе термины имеют следующие значения, если не указано иное. Все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют общепринятые значения, понятные специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение, если не указано иное. В случаях, когда представленный в настоящем изобретении термин имеет несколько определений, приведенное здесь определение имеет преимущественную силу, если не указано иное.

[0024] Использование терминов в единственном числе включает значения во множественном числе и наоборот, если иное не указано в явной форме или не следует из контекста. Это означает, что неопределенный и определенный артикли относятся к одному или нескольким объектам независимо от модификации слова. Например, термин «терапевтический агент» включает один терапевтический агент, два терапевтических агента и т.д. Аналогично, термин «капсула» может относиться к одной, двум или более капсулам, и «заболевание» может означать одно заболевание или множество заболеваний. По тому же принципу, такие слова, без ограничения, как «капсулы» и «терапевтические агенты» относятся как к одной капсуле или терапевтическому агенту, так и к множеству капсул или терапевтических агентов, и в этом случае, если иное не указано в явной форме или не следует из контекста.

[0025] В контексте настоящего документа, любые слова, описывающие аппроксимацию, такие как, без ограничения, «около», «по существу», «существенно», при применении в связи с разнообразными терминами, такими как

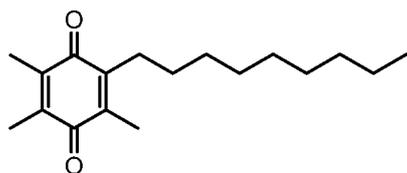
температуры, дозы, количества, проценты (по массе) ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают, например, температуру, дозу, количество или процент по массе, которые, как известно специалистам в области техники, обеспечивают эффект, эквивалентный с эффектом указанной температуры, дозы, количества или процента по массе. В частности, термины «около» и «приблизительно» при применении в данном контексте, предполагают температуру, дозу, количество или процент (по массе) и т.д. в пределах 15%, в пределах 10%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1%, или в пределах 0,5% от указанных температуры, дозы, количества или процента (по массе) и т.д. Дополнительно, любые варианты осуществления изобретения в данном документе, в которых диапазоны или числа выражены с использованием «около», т.е. «от около 48% (по массе) до около 70% (по массе)», можно заменить числовым диапазоном, в котором отсутствует «около», т.е. «от 48% (по массе) до 70% (по массе)».

[0026] В контексте настоящего документа любые представленные диапазоны включают конечные точки. Например, «температура между 10 °С и 30 °С» или «температура от 10 °С до 30 °С» включает 10 °С и 30 °С и также любую конкретную температуру между этими точками. Аналогично, температура 20 °С ± 10 °С включает такой же диапазон как «температура между 10 °С и 30 °С».

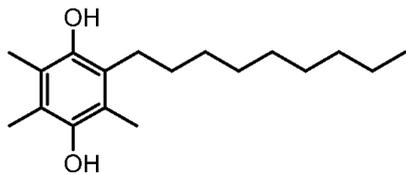
[0027] Термины «альфа-синуклеин» и «α-синуклеин» являются взаимозаменяемыми в данном документе.

[0028] В контексте настоящего документа термин «кристаллы с двойным лучепреломлением» относится к некубическим кристаллам.

[0029] Термин «гидрохинонная форма» указывает на форму соединения, в которой происходит восстановление двумя электронами хинонного кольца, обеспечивающее превращение двух оксо-групп в две гидроксильные группы. Например, гидрохинонная форма хинонного соединения:



имеет следующую формулу:



[0030] В контексте настоящего документа «исходную активность» измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день получения.

[0031] В контексте настоящего документа «исходный суммарный уровень примесей» измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день получения.

[0032] В контексте настоящего документа «исходный уровень разложения» измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день получения.

[0033] В контексте настоящего документа термин «гелюцир-подобное масло» относится к композиции, содержащей небольшую фракцию моно-, ди- и триглицеридов и в основном ПЭГ-32 (м.в. 1500) сложных моно- и диэфиров лауриновой кислоты (C₁₂). В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения термин «гелюцир-подобное масло» относится к композиции, состоящей из небольшой фракции моно-, ди- и триглицеридов и в основном ПЭГ-32 (м.в. 1500) сложных моно- и диэфиров лауриновой кислоты (C₁₂). В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения гелюцир-подобным маслом является Гелюцир 44/14.

[0034] В контексте настоящего документа термин «лабрафак-подобное масло» относится к маслу, представляющему собой среднецепочечные триглицериды растительных C₈ и C₁₀ жирных кислот (главным образом, фракционированное кокосовое масло или пальмоядровое масло) с гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ), равным 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения фирменное масло Лабрафак можно заменить другим маслом, содержащим среднецепочечные триглицериды. В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения термин «лабрафак-подобное масло» означает Лабрафак WL 1349 (альтернативное название Лабрафак липофильный WL 1349) или Лабрафак PG. В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения лабрафак-подобное масло означает

Лабрафак WL 1349. В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения лабрафак-подобное масло означает Лабрафак PG.

[0035] В контексте настоящего документа термин «композиция пропиленгликоль лауратов» относится к композиции, содержащей лабрафак-подобное масло (C₁₂), которая в основном состоит из сложных моноэфиров и небольшой фракции сложных диэфиров с ГЛБ, равным 3 и может быть использована в качестве неионогенного водонерастворимого ко-ПАВ. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пропиленгликоль лауратов состоит из сложных моно- и диэфиров пропиленгликоля и лауриновой кислоты (C₁₂), которая в основном состоит из сложных моноэфиров и небольшой фракции сложных диэфиров. В некоторых вариантах осуществления изобретения композицией пропиленгликоль лауратов является Лаурогликоль 90. Специалисту должно быть понятно, что в других вариантах осуществления изобретения Лаурогликоль 90 можно заменить другой композицией пропиленгликоль лауратов, включая, например, Carmul PG-12.

[0036] В контексте настоящего документа термин «полисорбат 80» относится к полиоксиэтилен сорбитан моноолеату, содержащему 20 единиц оксиэтилена, который является гидрофильным, гигроскопичным, неионогенным ПАВ и может применяться в качестве эмульгатора. В некоторых вариантах осуществления изобретения полисорбатом является Твин 80. Специалисту должно быть понятно, что в других вариантах осуществления изобретения Твин 80 можно заменить другим полисорбатом 80.

[0037] В контексте настоящего документа термин «Низкожировой тест-рацион» относится в некоторых вариантах осуществления изобретения к рациону, содержащему 11,4% жира (в пересчете на калории); в некоторых вариантах осуществления изобретения - 15% жира (в пересчете на калории). Один из примеров представлен в Примере 10. Приготовление Низкожирового тест-рациона описано в Примере 13а. Низкожировой тест-рацион может быть предоставлен одним пищевым продуктом или одним приемом пищи.

[0038] В контексте настоящего документа термин «Среднежировой тест-рацион» относится в некоторых вариантах осуществления изобретения к рациону, содержащему 37,9% жира (в пересчете на калории); В некоторых вариантах

осуществления изобретения - 38% жира (в пересчете на калории). Один из примеров представлен в Примере 10. Приготовление Среднежирового Тест-рациона с умеренным содержанием жира описано в Примере 13b. Среднежировой тест-рацион может быть предоставлен одним пищевым продуктом или одним приемом пищи.

[0039] В контексте настоящего документа термин «пища с низким содержанием жира» относится к пище, содержащей 25% или менее жира (в пересчете на калории), около 100-125 ккал или менее (при общей калорийности приема пищи 400-500 ккал), в некоторых вариантах осуществления изобретения 11,4% жира (в пересчете на калории); В некоторых вариантах осуществления изобретения 15% жира (в пересчете на калории). Пища с низким содержанием жира может быть представлена одним пищевым продуктом или одним приемом пищи.

[0040] В контексте настоящего документа термин «пища со средним содержанием жира» относится к пище, содержащей 25-50% жира (в пересчете на калории), В некоторых вариантах осуществления изобретения 37,9% жира (в пересчете на калории); В некоторых вариантах осуществления изобретения 38% жира (в пересчете на калории). Один из примеров представлен в абзаце [00213] сразу после Таблицы 22. Другой пример представлен в Примере 13b. Пища со средним содержанием жира может быть представлена одним пищевым продуктом или одним приемом пищи.

[0041] В контексте настоящего документа «пища с высоким содержанием жира» относится к пище, содержащей 50% жира или более (в пересчете на калории), около 500-600 ккал или более (при общей калорийности приема пищи 800-1000 ккал). Пища с высоким содержанием жира может быть представлена одним пищевым продуктом или одним приемом пищи.

[0042] Термин «фармацевтически приемлемое масло» в контексте настоящего документа относится к маслу, полученному в соответствии с правилами Надлежащей производственной практики, пригодному для употребления внутри людьми. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло содержит среднепочечные триглицериды. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло солюбилизирует **Соединение 1** при комнатной температуре. В некоторых вариантах

осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло выбрано в количестве одного или нескольких из группы, включающей: лабрафак-подобное масло (включая Лабрафак WL 1349 и Лабрафак PG), кунжутное масло, масло семян хлопка, масло соевых бобов, оливковое масло, и кукурузное масло. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло выбрано в количестве одного или нескольких из группы, включающей: лабрафак-подобное масло (включая Лабрафак WL 1349 и Лабрафак PG), масло семян хлопка, масло соевых бобов, оливковое масло, и кукурузное масло. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло выбрано в количестве одного или нескольких из группы, включающей: лабрафак-подобное масло (включая Лабрафак WL 1349 и Лабрафак PG), кунжутное масло, масло семян хлопка, масло соевых бобов, и кукурузное масло. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло выбрано в количестве одного или нескольких из группы, включающей: лабрафак-подобное масло (включая Лабрафак WL 1349 и Лабрафак PG), масло семян хлопка, масло соевых бобов, и кукурузное масло. В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения выбрано одно фармацевтически приемлемое масло.

[0043] В контексте настоящего документа, активность = $(100\% - \text{сумма примесей, определенная методом ВЭЖХ}) \times (100\% - \% \text{ содержания воды} - \% \text{ суммы остаточных растворителей} - \% \text{ остатка при прокаливании})$. Активность может быть рассчитана по следующей формуле $(\% \text{ площади, соответствующей чистоте согласно данным ВЭЖХ} / 100) * (100 - \% (\text{по массе}) \text{ воды (определенной методом Карла Фишера)} - \% (\text{по массе}) \text{ остаточных растворителей} - \% (\text{по массе}) \text{ остатка после прокаливания (ОПП)})$. В разнообразных вариантах осуществления изобретения активность 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона составляет, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99%, или по меньшей мере около 99.5%.

[0044] В контексте настоящего документа термин «сольват» относится к описанному в настоящей заявке соединению, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Если растворителем является вода, то сольват представляет собой гидрат.

[0045] В контексте настоящего документа термин «составлять рецептуру» относится к получению лекарственного средства, *например*, **Соединения 1**, в форме, пригодной для перорального или трансдермального введения пациенту, принадлежащему к классу млекопитающих, в некоторых вариантах осуществления изобретения, человеку. Таким образом, термин «составление рецептуры» может включать добавление фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей или наполнителей.

[0046] Фармацевтическая композиция может представлять собой форму в стандартной дозе, где стандартной дозой является доза, достаточная для достижения терапевтического эффекта.

[0047] Под «стабильной фармацевтической композицией» понимают любую фармацевтическую композицию, достаточно стабильную для использования ее в качестве лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления изобретения стабильная фармацевтическая композиция достаточно стабильна для того, чтобы хранить ее при удобной температуре, в некоторых вариантах осуществления изобретения -при температуре между -20 °С и 40 °С, в некоторых вариантах осуществления изобретения при температуре от около 2 °С до около 30 °С в течение достаточного периода времени, *например*, срока годности лекарственного препарата, который может быть коротким, например, 1 месяц, но, как правило, составляет 6 месяцев или более; в некоторых вариантах осуществления изобретения двадцать четыре месяца или более; и в некоторых вариантах осуществления изобретения тридцать шесть месяцев или более. Срок годности или хранения может соответствовать количеству времени, после которого степень чистоты активного ингредиента в результате разложения снижается ниже 90%. В целях настоящего описания стабильная фармацевтическая композиция включает ссылку на фармацевтические композиции с содержанием примесей в конкретных диапазонах, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения, стабильной является фармацевтическая композиция с минимальным разложением активного ингредиента, *например*, в ней остается, по меньшей мере, около 85% неразложившегося активного ингредиента; в некоторых вариантах осуществления изобретения, по меньшей мере, около 90%, и в некоторых вариантах осуществления изобретения, по меньшей мере, около 95%, после

хранения при температуре 2-30 °С в течение 2-3-летнего периода времени.

[0048] Термин «фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего документа означает, что являющийся фармацевтически приемлемым объект, *например*, компоненты фармацевтической композиции, включая контейнеры, не вызывает неприемлемых потерь фармакологической активности или неприемлемых нежелательных побочных эффектов. Примеры фармацевтически приемлемых компонентов представлены в Фармакопее Соединенных Штатов Америки (Фарм. США; USP), Национальном Формуляре (NF), утвержденном Фармакопейной конвенцией США в Роквилле, штат Мериленд, в 1990 году, и в Справочнике FDA по неактивным ингредиентам в редакции 1990 и 1996 гг., опубликованном Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (оба источника, включая любые графические материалы, включены в настоящую заявку в форме ссылок). Могут быть также использованы растворы или компоненты других категорий, соответствующие необходимым ограничениям и/или спецификациям, не включенные в USP/NF.

[0049] Термин «фармацевтическая композиция» в контексте настоящего документа означает композицию, которая получена в условиях, обеспечивающих пригодность для введения людям, *например*, в условиях Надлежащей производственной практики (НКП; GMP) и содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, *например*, без ограничения, стабилизаторы, объемообразующие агенты, буферы, носители, разбавители, носители, солюбилизаторы и связывающие агенты. В контексте настоящего документа «фармацевтическая композиция» включает, не ограничиваясь перечисленным, предварительно высушенный раствор(ы) или дисперсию(и) и также жидкую форму, которую получают в готовом для инъекции или инфузии форме после восстановления сухого порошка.

[0050] Термин «дозированная лекарственная форма» в контексте настоящего документа означает фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, в форме капсулы (обычно называемые пероральной твердой лекарственной формой с однократной дозировкой), или в контейнере и в количестве, подходящем для восстановления и введения одной или нескольких доз, как правило, около 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-10 или около 1-20 доз. Конечная дозированная форма

может быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Предотвращение роста микроорганизмов может достигаться посредством использования разнообразных антибактериальных и противогрибковых веществ, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тиомерсала и т.п.

[0051] Однократные или многократные дозы, которые могут быть использованы, включают количество **Соединения 1**, независимо выбранное от около 0,1 мг/кг до около 600 мг/кг массы тела, или от около 1,0 мг/кг до около 500 мг/кг массы тела, или от около 1,0 мг/кг до около 400 мг/кг массы тела, или от около 1,0 мг/кг до около 300 мг/кг массы тела, или от около 1,0 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела, или от около 1,0 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела, или от около 1,0 мг/кг до около 50 мг/кг массы тела, или от около 1,0 мг/кг до около 30 мг/кг массы тела, или от около 1,0 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела, или от около 10 мг/кг до около 600 мг/кг массы тела, или от около 10 мг/кг до около 500 мг/кг массы тела, или от около 10 мг/кг до около 400 мг/кг массы тела, или от около 10 мг/кг до около 300 мг/кг массы тела, или от около 10 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела, или от около 10 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела, или от около 50 мг/кг до около 150 мг/кг массы тела, или от около 100 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела, или от около 150 мг/кг до около 250 мг/кг массы тела, или от около 200 мг/кг до около 300 мг/кг массы тела, или от около 250 мг/кг до около 350 мг/кг массы тела, или от около 200 мг/кг до около 400 мг/кг массы тела, или от около 300 мг/кг до около 400 мг/кг массы тела, или от около 250 мг/кг до около 300 мг/кг массы тела, или от около 300 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество **Соединения 1** в одной дозе составляет около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, или около 120 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество **Соединения 1** составляет около 100 мг в одной дозе. В некоторых вариантах осуществления изобретения максимальная клиническая доза составляет 1000 мг/сутки. Соединения по настоящему изобретению могут применяться ежедневно за один прием, или общая суточная доза может быть разделена на два, три или четыре приема в сутки.

[0052] Дозы могут вводиться однократно или многократно. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу вводят однократно, двукратно, трехкратно, четырехкратно, пятикратно или шестикратно. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза

в сутки или четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу вводят каждый час, каждые два часа, каждые три часа, каждые четыре часа, каждые 6 часов, каждые 12 часов или каждые 24 часа.

[0053] Также предложены изделия и наборы, содержащие фармацевтическую композицию, которая содержит **Соединение 1** и/или его гидрохинонную форму, для применения по любому из описанных в настоящей заявке способов.

[0054] В контексте настоящего документа, термин «вспомогательное вещество» означает вещества, используемые для составления рецептур фармацевтических форм, включающих активные фармацевтические ингредиенты (АФИ); при осуществлении изобретения вспомогательное не снижает и не изменяет основной терапевтический эффект АФИ. В некоторых вариантах осуществления изобретения вспомогательное вещество является терапевтически инертным. Термин «вспомогательное вещество» охватывает наполнители, разбавители, носители, солюбилизаторы, стабилизаторы, объемобразующие агенты и связывающие агенты. Вспомогательными веществами могут являться также вещества, присутствующие в фармацевтической форме и являющиеся непрямым или непреднамеренным результатом производственного процесса. В некоторых вариантах осуществления изобретения вспомогательные вещества одобрены для или признаны безопасными для введения человеку и животным, *например*, вещества, признанные, в целом, безопасными (GRAS). Вещества GRAS перечислены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в Своде федеральных правил (C.F.R.), а именно, 21 C.F.R. §182 и 21 C.F.R. §184, которые включены в настоящую заявку в форме ссылки. В некоторых вариантах осуществления изобретения вспомогательные вещества включают, не ограничиваясь перечисленным, гекситолы, включая маннитол и т.п.

[0055] В контексте настоящего документа, термины «субъект» и «пациент» являются взаимозаменяемыми. Термины «субъект» и «субъекты» относятся к животному, такому как млекопитающее, включая животных, не принадлежащих к отряду приматов (*например*, корова, свинья, лошадь, кошка, собака, крыса и мышь), и к приматам (*например*, обезьяна, такая как яванский макак, шимпанзе и человек), и, например, к человеку. В определенных вариантах осуществления изобретения субъектом является человек.

[0056] В контексте настоящего документа, термины «терапевтический агент» и «терапевтические агенты» относятся к веществу(ам), которые могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «терапевтический агент» включает соединение, описанное в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления изобретения терапевтическим агентом является агент, признанный полезным для или применяемый ранее или в настоящее время для лечения или профилактики заболевания или одного либо нескольких симптомов заболевания.

[0057] «Терапевтическое применение» обсуждаемых в настоящей заявке соединений определяют, как применение одного или нескольких соединений, обсуждаемых в настоящем документе, для лечения или подавления нарушения, определенного в настоящем документе.

[0058] В контексте настоящего документа «терапевтически эффективным количеством» соединения является количество соединения, которое при введении субъекту оказывается достаточным для уменьшения или устранения нарушения или одного или нескольких симптомов нарушения, или для задержки прогрессирования нарушения и/или одного или нескольких симптомов нарушения, или для уменьшения тяжести нарушения или одного или нескольких симптомов нарушения, или для подавления клинического проявления нарушения, или для подавления проявлений нежелательных симптомов нарушения. Терапевтически эффективное количество может быть введено за один или несколько приемов.

[0059] В контексте настоящего документа термины «лечить» или «лечение» нарушения с использованием обсуждаемых здесь фармацевтических композиций и способов определяют как введение обсуждаемой в настоящем документе фармацевтической композиции с или без дополнительных терапевтических агентов, с целью уменьшить или устранить нарушение или один или несколько симптомов нарушения, или задержать прогрессирование нарушения или одного или нескольких симптомов нарушения, или уменьшить тяжесть нарушения или одного или нескольких симптомов нарушения. «Подавление» нарушения с использованием обсуждаемых здесь фармацевтических композиций и способов определяют как введение обсуждаемой в настоящем документе фармацевтической композиции с или

без дополнительных терапевтических агентов, с целью подавить клинические проявления нарушения, или подавить проявление нежелательных симптомов нарушения. Различие между лечением и подавлением заключается в том, что лечение проводится после манифестации нежелательных симптомов нарушения у субъекта, тогда как подавление проводится до манифестации нежелательных симптомов у субъекта. Подавление может быть частичным, по существу, полным или почти полным. В некоторых вариантах осуществления изобретения для идентификации пациентов с риском развития нарушения может быть использован генетический скрининг. После этого пациентам с риском развития клинических симптомов нарушения могут быть назначены предложенные в настоящей заявке фармацевтические композиции и способы, чтобы подавить появление каких-либо нежелательных симптомов.

[0060] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре от около 15 °C до около 25 °C и относительной влажности около 60% в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, 3 месяцев или, по меньшей мере, 6 месяцев. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре около 25 °C и относительной влажности около 60% в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, или по меньшей мере, 3 месяцев. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре около 40 °C и относительной влажности около 75% в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, по меньшей мере, 3 месяцев, или по меньшей мере, 6 месяцев. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре около 40 °C и относительной влажности около 75% в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере, двух месяцев, или по меньшей мере, 3 месяцев.

[0061] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой пероральную фармацевтическую композицию. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой трансдермальную фармацевтическую композицию.

[0062] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой пероральную фармацевтическую композицию, и ее биодоступность при введении совместно с пищей с низким содержанием жира отличается от биодоступности при введении совместно с пищей со средним содержанием жира при относительном различии около 90% или менее, около 85% или менее, около 80% или менее, около 75% или менее, около 70% или менее, или около 65% или менее.

[0063] В определенных вариантах осуществления изобретения биодоступность пероральной фармацевтической композиции для Низкожирового тест-рациона или Среднежирового тест-рациона составляет от около 45 до около 55% в некоторых вариантах осуществления изобретения, или от около 40% до около 50% в некоторых вариантах осуществления изобретения для фармацевтической формы, полученной из носителя, который содержит а): около 60% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например масла Лабрафак WL 1349, кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, масла Лабрафак PG, оливкового масла или кукурузного масла), около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (например Лаурогликоль 90), и около 20% (по массе) полисорбата 80 (например Твин 80); где сумма процентов по массе содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%. В определенных вариантах осуществления изобретения биодоступность пероральной фармацевтической композиции для Среднежирового тест-рациона составляет от около 49% до около 50%, в некоторых вариантах осуществления изобретения для фармацевтической формы, полученной из носителя, который содержит в смеси а): около 60% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например масла Лабрафак WL 1349, кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, масла Лабрафак PG, оливкового масла или кукурузного масла), около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (например Лаурогликоль 90), и около 20% (по массе) полисорбата 80 (например Твин 80); где сумма процентов по массе содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%. В определенных вариантах осуществления изобретения биодоступность пероральной фармацевтической композиции для Низкожирового тест-рациона составляет от около 10 до около 15%, в некоторых вариантах осуществления изобретения для фармацевтической формы, полученной из носителя, который

содержит в смеси а): около 60% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например масла Лабрафак WL 1349, кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, масла Лабрафак PG, оливкового масла или кукурузного масла), около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (например Лаурогликоль 90), и около 20% (по массе) полисорбата 80 (например Твин 80); где сумма процентов по массе содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%. В определенных вариантах осуществления изобретения биодоступность пероральной фармацевтической композиции для Низкожирового тест-рациона составляет около 13%, в некоторых вариантах осуществления изобретения для фармацевтической формы, полученной из носителя, который содержит в смеси а): около 60% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например, масла Лабрафак WL 1349, кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, масла Лабрафак PG, оливкового масла или кукурузного масла), около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (например Лаурогликоль 90), и около 20% (по массе) полисорбата 80 (например Твин 80); где сумма процентов по массе содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%.

[0064] В определенных вариантах осуществления изобретения биодоступность пероральной фармацевтической композиции для Среднежирового тест-рациона составляет от около 15% до около 40%, в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 25% до около 35%, в некоторых вариантах осуществления изобретения для фармацевтической формы, полученной из носителя, который содержит в смеси а): около 65% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например, масла Лабрафак WL 1349, кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, масла Лабрафак PG, оливкового масла или кукурузного масла), около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (например Лаурогликоль 90), и около 15% (по массе) полисорбата 80 (например Твин 80); где сумма процентов по массе содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%. В определенных вариантах осуществления изобретения биодоступность пероральной фармацевтической композиции для Среднежирового тест-рациона составляет около 29% для фармацевтической формы, полученной из носителя, который содержит в смеси а): около 65% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например, масла Лабрафак WL 1349, кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых

бобов, масла Лабрафак PG, оливкового масла или кукурузного масла), около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (например Лаурогликоль 90), и около 15% (по массе) полисорбата 80 (например Твин 80); где сумма процентов по массе содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%. В определенных вариантах осуществления изобретения биодоступность пероральной фармацевтической композиции для Низкожирового тест-рациона составляет от около 10% до около 15% для фармацевтической формы, полученной из носителя, который содержит в смеси а): около 65% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например, масла Лабрафак WL 1349, кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, масла Лабрафак PG, оливкового масла или кукурузного масла), около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (например Лаурогликоль 90), и около 15% (по массе) полисорбата 80 (например Твин 80); где сумма процентов по массе содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%. В определенных вариантах осуществления изобретения биодоступность пероральной фармацевтической композиции для Среднежирового тест-рациона составляет около 14% для фармацевтической формы, полученной из носителя, который содержит в смеси а): около 65% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например, масла Лабрафак WL 1349, кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, масла Лабрафак PG, оливкового масла или кукурузного масла), около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (например Лаурогликоль 90), и около 15% (по массе) полисорбата 80 (например Твин 80); где сумма процентов по массе содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%.

[0065] В определенных вариантах осуществления изобретения в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца. В определенных вариантах осуществления изобретения в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца. В определенных вариантах осуществления

изобретения в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С и относительной влажности около 60% в течение, по меньшей мере, около одного месяца. В определенных вариантах осуществления изобретения в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% в течение, по меньшей мере, около одного месяца. В определенных вариантах осуществления изобретения в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, 3 месяцев или, по меньшей мере, 6 месяцев. В определенных вариантах осуществления изобретения в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца.

[0066] В определенных вариантах осуществления изобретения суммарный уровень примесей в фармацевтической композиции при следующей оценке увеличивается на 25% или менее относительно исходного суммарного уровня примесей. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция хранится при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца, по меньшей мере, около двух месяцев, или по меньшей мере, около трех месяцев. В определенных вариантах осуществления изобретения исходный суммарный уровень примесей необязательно измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день получения (в тот же день, когда композиция получена) при температуре 40 °С и относительной влажности около 75%. В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения следующая оценка суммарного уровня примесей осуществляется после хранения в течение около одного месяца, около двух месяцев или около трех месяцев. В определенных вариантах осуществления изобретения исходный суммарный уровень примесей составляет около 2% или менее, около 1% или менее, около 0,5% или менее, около 0,4% или менее, или около 0,3% или менее. В некоторых вариантах осуществления изобретения суммарный

уровень примесей в фармацевтической композиции при следующей оценке увеличивается на 25% или менее, 20% или менее, 15% или менее относительно исходного суммарного уровня примесей.

[0067] В определенных вариантах осуществления изобретения носитель а) в фармацевтической композиции содержит около 60% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например, лабрафак-подобного масла (Лабрафак WL 1349 или Лабрафак PG), кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, оливкового масла, или кукурузного масла); около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (Лаурогликоль 90); и около 20% (по массе) полисорбата 80 (Твин 80); где сумма процентов (по массе) содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%. В определенных вариантах осуществления изобретения носитель а) в фармацевтической композиции содержит около 65% (по массе) фармацевтически приемлемого масла (например, лабрафак-подобного масла (Лабрафак WL 1349 или Лабрафак PG), кунжутного масла, масла семян хлопка, масла соевых бобов, оливкового масла, или кукурузного масла); около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов (Лаурогликоль 90); и около 15% (по массе) полисорбата 80 (Твин 80); где сумма процентов (по массе) содержащихся в смеси а) компонентов составляет 100%.

[0068] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 100 до около 120 мг **Соединения 1** в грамме смеси а)+b)+c). В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит около 100 мг **Соединения 1** в грамме смеси а). В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит около 120 мг **Соединения 1** на каждый грамм смеси а) +b)+c).

[0069] В определенных вариантах осуществления изобретения **Соединение 1** находится в капсуле, и масса **Соединения 1** в капсуле выбрана из группы, включающей значения около 50 мг и около 60 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения **Соединение 1** предоставляется в капсуле, и масса **Соединения 1** в капсуле составляет около 50 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения масса **Соединения 1** в капсуле составляет около 60 мг.

[0070] В определенных вариантах осуществления изобретения активность

фармацевтической композиции изменяется на 2% или менее относительно исходной активности после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца. В определенных вариантах осуществления изобретения активность фармацевтической композиции изменяется на 2% или менее относительно исходной активности после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца. В определенных вариантах осуществления изобретения активность фармацевтической композиции изменяется на 2% или менее относительно исходной активности после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С и относительной влажности около 60% в течение, по меньшей мере, одного месяца. В определенных вариантах осуществления изобретения активность фармацевтической композиции изменяется на 2% или менее относительно исходной активности после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% в течение, по меньшей мере, одного месяца. В определенных вариантах осуществления изобретения активность фармацевтической композиции изменяется на 2% или менее относительно исходной активности после хранения при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца. В определенных вариантах осуществления изобретения исходную активность фармацевтической композиции необязательно измеряют в день получения и до хранения в день получения.

[0071] В определенных вариантах осуществления изобретения разложение фармацевтической композиции после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца составляет около 1% или менее относительно исходного уровня. В определенных вариантах осуществления изобретения разложение фармацевтической композиции после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца составляет около 1% или менее относительно исходного уровня. В определенных вариантах осуществления изобретения

разложение фармацевтической композиции после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца составляет около 1% или менее относительно исходного уровня. В определенных вариантах осуществления изобретения разложение фармацевтической композиции после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% составляет около 1% или менее относительно исходного уровня. В определенных вариантах осуществления изобретения разложение фармацевтической композиции после хранения при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца составляет около 1% или менее относительно исходного уровня. В определенных вариантах осуществления изобретения исходный уровень разложения фармацевтической композиции необязательно измеряют в день получения и до хранения в день получения.

[0072] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция находится в капсуле. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой твердую желатиновую капсулу. В определенных вариантах осуществления изобретения содержание воды в желатине твердой желатиновой капсулы составляет около 20% или менее, от около 10% до около 20%, или от около 11% до около 16%, при хранении в течение около одного месяца, около одного или более месяцев, около трех месяцев, или около трех или более месяцев.

[0073] В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная фармацевтическая композиция представляет собой раствор. В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 120 мг **Соединения 1** на каждый грамм смеси а) +b) +с). В определенных вариантах осуществления изобретения концентрация пероральной фармацевтической композиции выбрана из группы, включающей концентрации **Соединение 1** около 60 мг/мл и 100 мг/мл.

[0074] В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре около 25 °С и относительно влажности около 60% или при температуре

около 40 °С и относительно влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца, по меньшей мере, около трех месяцев, или по меньшей мере, около шести месяцев. В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре около 5 °С в течение, по меньшей мере, около 4 недель. В определенных вариантах осуществления изобретения исследования стабильности проводятся в соответствии с руководством по изучению стабильности Международного совета по гармонизации.

[0075] В определенных вариантах осуществления изобретения пероральная фармацевтическая композиция содержит необязательное вкусоароматическое вещество. В определенных вариантах осуществления изобретения количество необязательного вкусоароматического вещества составляет от около 0 до около 2% (по массе). В определенных вариантах осуществления изобретения количество необязательного вкусоароматического вещества составляет от около 0 до около 1% (по массе). В определенных вариантах осуществления изобретения количество необязательного вкусоароматического вещества составляет менее 1% (по массе). В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическим веществом является растворимое в масле вкусоароматическое вещество.

[0076] В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество выбрано из группы, включающей натуральные оттенки, натуральные фруктовые оттенки, искусственные оттенки, искусственные фруктовые оттенки, интенсификаторы вкусоароматических свойств и их смеси. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество выбрано из одного или нескольких натуральных оттенков. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество выбрано из одного или нескольких натуральных фруктовых оттенков. В определенных вариантах осуществления изобретения выбран из одного или нескольких искусственных оттенков. В определенных вариантах осуществления изобретения выбран из одного или нескольких искусственных фруктовых оттенков. В определенных вариантах осуществления изобретения выбран из одного или нескольких интенсификаторов вкусоароматических свойств.

[0077] В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет оттенок, выбранный из группы, включающей малину, пунш, вишню, клубнику и чернику. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет оттенок малины. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет оттенок пунша. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет оттенок вишни. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет оттенок клубники. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет оттенок черники.

[0078] В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет аромат, выбранный из группы, включающей малину, пунш, вишню, клубнику и чернику. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет аромат малины. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет аромат пунша. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет аромат вишни. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет аромат клубники. В определенных вариантах осуществления изобретения вкусоароматическое вещество имеет аромат черники.

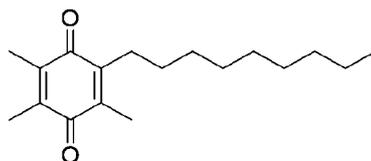
[0079] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло выбрано из одного или нескольких (в некоторых вариантах осуществления изобретения 1, 2, или 3; в некоторых вариантах осуществления изобретения 1 или 2; в некоторых вариантах осуществления изобретения 1) из группы, включающей: лабрафак-подобное масло (включая Лабрафак WL 1349 и Лабрафак PG), кунжутное масло, масло семян хлопка, масло соевых бобов, оливковое масло, и кукурузное масло. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло выбрано из одного или нескольких (в некоторых вариантах осуществления изобретения 1, 2, или 3; в некоторых вариантах осуществления изобретения 1 или 2; в некоторых вариантах осуществления изобретения 1) из группы, включающей: лабрафак-подобное масло (включая Лабрафак WL 1349 и Лабрафак PG), масло семян хлопка, масло соевых

бобов, оливковое масло, и кукурузное масло. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло выбрано из одного или нескольких (в некоторых вариантах осуществления изобретения 1, 2, или 3; в некоторых вариантах осуществления изобретения 1 или 2; в некоторых вариантах осуществления изобретения 1) из группы, включающей: лабрафак-подобное масло (включая Лабрафак WL 1349 и Лабрафак PG), кунжутное масло, масло семян хлопка, масло соевых бобов, и кукурузное масло. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло выбрано из одного или нескольких (в некоторых вариантах осуществления изобретения 1, 2, или 3; В некоторых вариантах осуществления изобретения 1 или 2; в некоторых вариантах осуществления изобретения 1) из группы, включающей: лабрафак-подобное масло (включая Лабрафак WL 1349 и Лабрафак PG), масло семян хлопка, масло соевых бобов, и кукурузное масло.

[0080] В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемое масло не является гелюцир-подобным маслом.

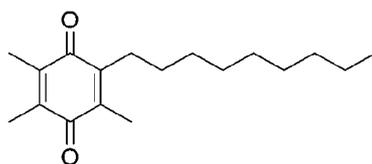
[0081] В некоторых или любых вариантах осуществления шестой особенности изобретения гелюцир-подобным маслом является Гелюцир 44/14. В некоторых или любых вариантах осуществления шестой особенности изобретения соотношение гелюцир-подобного масла, ПАВ (например, ТПГС) и полисорбата 80 составляет приблизительно 80:10:10.

[0082] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая



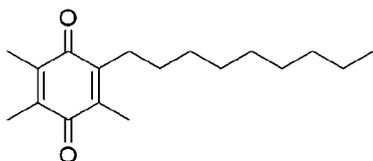
композиция содержит b) **Соединение 1**, или один или несколько членов, выбранных из группы, включающей гидраты и сольваты указанного соединения.

[0083] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая



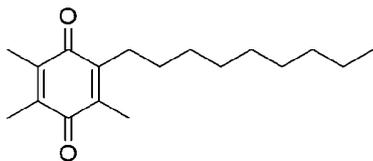
композиция содержит b) **Соединение 1** (не являющееся гидратом или сольватом).

[0084] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит b), гидрохинонную форму **Соединения 1**



Соединение 1, или один или несколько членов, выбранных из группы, включающей ее гидраты и сольваты.

[0085] В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит b), гидрохинонную форму **Соединения 1**



Соединение 1 (не являющуюся гидратом или сольватом указанной формы).

[0086] Описание полиморфа, который может быть использован в настоящем изобретении для получения раскрытых здесь фармацевтических композиций, представлено в Патентной заявке № WO 2020/081879 согласно РСТ, которая включена в настоящую заявку во всей полноте в форме ссылки.

[0087] Распределение частиц по размеру можно определить методом лазерной дифракции, используя счетчик частиц 3000 Mastersizer компании Malvern. Параметры показаны в Таблице А.

Таблица А. Параметры счетчика частиц Malvern

Тип частиц	
Режим несферических частиц	Да
С приближением Фраунгофера	Нет

Свойства материала	
Показатель преломления	1,480
Коэффициент поглощения	0,001
Плотность частиц	1,00 g/cm³
Другие оптические свойства в синей части спектра	Да
Показатель преломления (в синей части спектра)	1.480
Коэффициент поглощения (в синей части спектра)	0,001

Свойства диспергирующей фазы	
Название диспергирующей фазы	Вода
Показатель преломления	1,330
Порог датчика уровня	100,000

Продолжительность измерений	
Продолжительность измерений фона (в красной части спектра)	15,00 с
Продолжительность измерения образца (в красной части спектра)	15,00 с
Выполнить измерения в синей части спектра?	Да
Продолжительность измерений фона (в синей части спектра)	15,00 с
Продолжительность измерения образца (в синей части спектра)	15,00 с

Продолжительность измерений	
Оценить стабильность светового фона	№

Последовательность измерений	
Аликвоты	1
Автоматическое число измерений	Нет
Задержка перед настройкой	0,00 с
Количество измерений	3
Задержка между измерениями	0,00 с
Задержка перед измерением	0,00 с
Закрывать окно измерения после измерения	Нет

Параметры затемнения при измерении	
Измерение при автозапуске	Нет
Нижняя граница затемнения	1,00 %
Верхняя граница затемнения	10,00 %
Включить фильтр затемнения	Нет

Сигналы при измерениях	
Использовать проверку фона	Нет
Предельные значения проверки фона	[1,200],[20,60]

[0088] Частицы в основном являются полидисперсными, т.е., имеют разный размер. Одним из показателей полидисперсности является отношение D_{90}/D_{10} . D_{10} показывает диаметр частиц, соответствующий 10% кумулятивного (от 0 до 100%) распределения частиц меньшего диаметра (т.е. 10% частиц имеют диаметр менее D_{10}). D_{90}/D_{10} показывает диаметр частиц, соответствующий 90% кумулятивного (от 0 до 100%) распределения частиц меньшего диаметра (т.е. 90% частиц имеют

диаметр менее D90%). Для определения D90 и D10 используют вышеописанный метод лазерной дифракции, если не указано иное.

[0089] В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморф, который может быть использован в настоящем изобретении для получения раскрытых в настоящей заявке фармацевтических композиций, соответствует любому из вариантов осуществления изобретения 1-10.

[0090] Вариант осуществления изобретения 1A. В определенных вариантах осуществления изобретения предложен способ согласно второй особенности, описанной в Кратком изложении сущности изобретения, получения описанной в настоящей заявке фармацевтической композиции, включающий добавление от около 1% (по массе) до около 12% (по массе), от около 4% (по массе) до около 12% (по массе), от около 5% (по массе) до около 10% (по массе), 5% (по массе), около 6% (по массе), около 7% (по массе), около 8% (по массе), около 9% (по массе), или около 10% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинонной формы на каждый грамм смеси а) +b)+c), где **Соединение 1** и/или его гидрохинонная форма необязательно представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения; к смеси, полученной после стадий а)+b)+c).

[0091] Вариант осуществления изобретения 1B. В определенных вариантах осуществления изобретения предложен способ согласно второй особенности, описанной в Кратком изложении сущности изобретения, получения описанной в настоящей заявке фармацевтической композиции, включающий добавление от около 1% (по массе) до около 12% (по массе), от около 4% (по массе) до около 12% (по массе), от около 5% (по массе) до около 10% (по массе), 5% (по массе), около 6% (по массе), около 7% (по массе), около 8% (по массе), около 9% (по массе), или около 10% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинонной формы на 1 грамм смеси, полученной после стадий а) +b)+c), где **Соединение 1** и/или его гидрохинонная форма необязательно представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения; к смеси, полученной после стадий а)+b)+c). В определенных вариантах осуществления изобретения предложен способ согласно второй особенности, описанной в Кратком изложении сущности изобретения, получения описанной в настоящей заявке фармацевтической композиции, где стадия b) осуществляется при комнатной температуре.

[0092] Вариант осуществления изобретения 2. В вариантах согласно первой особенности, описанной в Кратком изложении сущности изобретения, второй особенности, описанной в Кратком изложении сущности изобретения, и в Вариантах 1А и 1В, **Соединение 1** является полиморфом ангидрата 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона, где на дифракционной рентгенограмме полиморфа присутствуют характеристические пики, по меньшей мере, со следующими угловыми координатами, причем угловые координаты могут отличаться на $\pm 0,2$: 4,10, 12,12, и 16,14, и где для измерения характеристических пиков используют источник $\text{Cu K}\alpha 1$ и длину волны 1,540598 Å. В некоторых вариантах осуществления изобретения характеристические пики измеряют при комнатной температуре, в некоторых вариантах осуществления изобретения - при температуре 23-25 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения **Соединение 1** на стадии б) является полиморфом ангидрата 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона, где на дифракционной рентгенограмме полиморфа присутствуют характеристические пики по меньшей мере, со следующими угловыми координатами, причем угловые координаты могут отличаться на $\pm 0,2$: 4,10, 12,12, и 16,14, и где для измерения характеристических пиков используют источник $\text{Cu K}\alpha 1$ и длину волны 1,540598 Å. В некоторых вариантах осуществления изобретения характеристические пики измеряют при комнатной температуре, в некоторых вариантах осуществления изобретения - при температуре 23-25 °С.

[0093] Вариант осуществления изобретения 2А. Полиморф по варианту осуществления изобретения 2, с характеристическими пиками, по меньшей мере, со следующими угловыми координатами, причем угловые координаты могут отличаться на $\pm 0,2$: 4,10, 11,77, 12,12, и 16,14.

[0094] Вариант осуществления изобретения 3. Полиморф по варианту осуществления изобретения 2, с характеристическими пиками, по меньшей мере, со следующими угловыми координатами, причем угловые координаты могут отличаться на $\pm 0,2$: 4,10, 11,77, 12,12, 16,14, и 22,41.

[0095] Вариант осуществления изобретения 4. Полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-3, угловые координаты могут отличаться на $\pm 0,1$.

[0096] Вариант осуществления изобретения 5. Полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-3, угловые координаты могут отличаться на $\pm 0,05$.

[0097] Вариант осуществления изобретения 6. Полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-5, дифракционная рентгенограмма которого, по существу, идентична рентгенограмма на любой из Фигур 5, 11, 14, и 16 в публикации WO 2020/081879.

[0098] Вариант осуществления изобретения 7. Полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-6, термограмма которого, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу, идентичная термограмме на Фигуре 7 в публикации WO 2020/081879.

[0099] Вариант осуществления изобретения 8. Полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-7, на ДСК-термограмме которого присутствует единственный эндотермический пик в области от около 47 до около 53°C.

[00100] Вариант осуществления изобретения 9. Полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-8, термограмма которого, полученная при термогравиметрическом анализе (ТГА), по существу, идентична термограмме на Фигуре 8 в публикации WO 2020/081879.

[00101] Вариант осуществления изобретения 10. Полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-9, ¹H-ЯМР спектр которого, по существу, идентичен спектру на Фигуре 6 в публикации WO 2020/081879.

[00102] Вариант осуществления изобретения 11. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, где по меньшей мере, около 95% молярного содержания 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона представлено полиморфом, не включая растворители, носители или вспомогательные вещества.

[00103] Вариант осуществления изобретения 12. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, где по меньшей мере, около 99% молярного содержания 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона представлено полиморфом, исключая растворители, носители или вспомогательные вещества.

[00104] Вариант осуществления изобретения 13. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по вариантам осуществления изобретения 11 или 12, где по меньшей мере, около 95% а/а (*отношение площадей?*) композиции, измеренных методом ВЭЖХ, представлено 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-дионом, исключая растворители, носители или вспомогательные вещества.

[00105] Вариант осуществления изобретения 14. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по вариантам осуществления изобретения 11 или 12, где по меньшей мере, около 99% а/а (*отношение площадей?*) композиции, измеренных методом ВЭЖХ, представлено 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион, исключая растворители, носители или вспомогательные вещества.

[00106] Вариант осуществления изобретения 15. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по любому варианту осуществления изобретения 11-14, где активность 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона составляет, по меньшей мере, около 95%.

[00107] Вариант осуществления изобретения 16. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по любому варианту осуществления изобретения 11-14, где активность 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион составляет, по меньшей мере, около 99%.

[00108] Вариант осуществления изобретения 17. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по любому варианту осуществления изобретения 11-16, где полиморф представлен совокупностью частиц, и отношение D90:D10 для частиц меньше, чем около 11:1.

[00109] Вариант осуществления изобретения 18. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по любому варианту осуществления изобретения 11-16, где полиморф представлен совокупностью частиц, и отношение D90:D10 для частиц меньше, чем около 7:1.

[00110] Вариант осуществления изобретения 19. Композиция, содержащая

полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по любому варианту осуществления изобретения 11-18, где полиморф перекристаллизован с использованием растворителя, содержащего около 75-85% изопропанола в смеси ИП/вода.

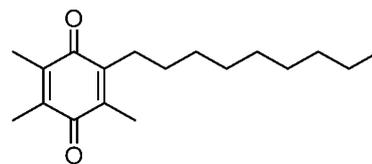
[00111] Вариант осуществления изобретения 20. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по любому варианту осуществления изобретения 11-19, где полиморф перекристаллизован с использованием растворителя, содержащего около 80-85% изопропанола в смеси ИП/вода.

[00112] Вариант осуществления изобретения 21. Композиция, содержащая полиморф по любому варианту осуществления изобретения 2-10, или композиция по любому варианту осуществления изобретения 11-19, где полиморф перекристаллизован с использованием растворителя, содержащего около 85% изопропанола в смеси ИП/вода.

Дополнительные варианты осуществления изобретения

[00113] Вариант осуществления изобретения 21А. Предложена фармацевтическая композиция содержащая:

а) 55-75% (по массе) Лабрафака, 15-25% (по массе) Лаурогликоля 90, и 10-20% (по массе) Твина 80, где сумма процентов (по массе) Лабрафака, Лаурогликоля 90, и Твина 80 составляет 100%; и



б) от около 90 до около 120 мг **Соединения 1**: и/или его гидрохинонной формы на каждый грамм а); где **Соединение 1** и/или его гидрохинон необязательно представлены гидратом и/или сольватом; и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон, представлено гидратом и/или сольватом указанного соединения, то от около 90 до около 120 мг массы **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате.

[00114] Вариант осуществления изобретения 22. Фармацевтическая композиция

по варианту осуществления изобретения 21А, где фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца.

[00115] Вариант осуществления изобретения 23. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-22, где в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца.

[00116] Вариант осуществления изобретения 24. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-23, где в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% в течение, по меньшей мере, около одного месяца.

[00117] Вариант осуществления изобретения 25. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-23, где в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца.

[00118] Вариант осуществления изобретения 26. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-25, где суммарный уровень примесей увеличивается на 25% или менее от исходного суммарного уровня примесей до следующего измерения суммарного уровня примесей при хранении при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около трех месяцев, где исходный суммарный уровень примесей необязательно измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день получения при температуре 40 °С и относительной влажности около 75%; и где следующий суммарный уровень примесей измеряют после хранения в течение около 3 месяцев.

[00119] Вариант осуществления изобретения 27. Фармацевтическая композиция

по варианту осуществления изобретения 26, где следующий суммарный уровень примесей составляет около 1% или менее, около 0.5% или менее, или около 0.4% или менее.

[00120] Вариант осуществления изобретения 28. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-27, где а) содержит около 60% (по массе) Лабрафака; около 20% (по массе) Лаурогликоля 90; и около 20% (по массе) Твина 80.

[00121] Вариант осуществления изобретения 29. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-27, где а) содержит около 65% (по массе) Лабрафака; около 20% (по массе) Лаурогликоля 90; и около 15% (по массе) Твина 80.

[00122] Вариант осуществления изобретения 30. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-29, где фармацевтическая композиция содержит около 100 мг **Соединения 1** в грамме а).

[00123] Вариант осуществления изобретения 31. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-30, где общая масса фармацевтической композиции выбрана из группы, включающей от около 50 мг до около 60 мг.

[00124] Вариант осуществления изобретения 32. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-31, где общая масса фармацевтической композиции составляет около 50 мг.

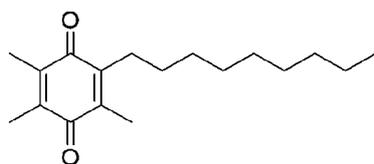
[00125] Вариант осуществления изобретения 33. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-31, где масса фармацевтической композиции составляет около 60 мг.

[00126] Вариант осуществления изобретения 34. Фармацевтическая композиция по вариантам осуществления изобретения 21А-32 или 21А-33, где активность фармацевтической композиции изменяется на 2% или менее относительно исходной активности после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца; где исходную активность необязательно

измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день в получения.

[00127] Вариант осуществления изобретения 35. Фармацевтическая композиция по вариантам осуществления изобретения 21А-32 или 21А-33, где разложение фармацевтической композиции после хранения при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца составляет около 1% или менее; где исходный уровень разложения необязательно измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день в получения.

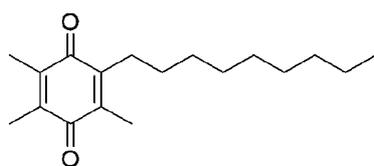
[00128] Вариант осуществления изобретения 36. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 1-35, где b) представляет собой **Соединение 1**



Соединение 1

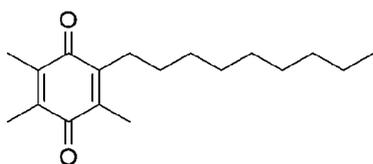
, или один или несколько членов, выбранных из группы, включающей гидраты и сольваты указанного соединения.

[00129] Вариант осуществления изобретения 37. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 1-36, где b) представляет собой **Соединение 1**



Соединение 1

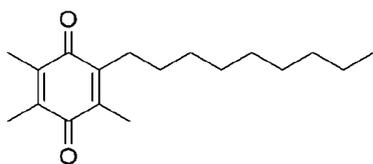
[00130] Вариант осуществления изобретения 38. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 1-35, где b) представляет собой гидрохинонную форму **Соединения 1**



Соединение 1

, или один или несколько членов, выбранных из группы, включающей гидраты и сольваты указанной формы.

[00131] Вариант осуществления изобретения 39. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 1-35 и 38, где b) является гидрохинонной формой **Соединения 1**



Соединение 1

[00132] Вариант осуществления изобретения 40. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-39, где фармацевтическая композиция представляет собой пероральную фармацевтическую композицию.

[00133] Вариант осуществления изобретения 41. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 40, где пероральная фармацевтическая композиция находится в капсуле.

[00134] Вариант осуществления изобретения 42. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 41, где капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

[00135] Вариант осуществления изобретения 43. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения 42, где содержание воды в желатине твердой желатиновой капсулы составляет около 20% или менее, от около 10% до около 20%, или от около 11% до около 16%, при хранении в течение около одного месяца, около одного или более месяцев, около трех месяцев, или около трех или более месяцев.

[00136] Вариант осуществления изобретения 44. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 40-43, где биодоступность фармацевтической композиции при введении совместно с пищей с низким

содержанием жира отличается от биодоступности при введении совместно с пищей со средним содержанием жира, при относительном различии около 90% или менее, около 85% или менее, около 80% или менее, около 75% или менее, около 70% или менее, или около 65% или менее.

[00137] Вариант осуществления изобретения 45. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 40-43, где биодоступность при пероральном введении совместно с пищей со средним содержанием жира составляет от около 40 до около 50%, в некоторых вариантах осуществления изобретения около 49%.

[00138] Вариант осуществления изобретения 46. Фармацевтическая композиция по вариантам осуществления изобретения 40-43 и 45, где биодоступность при пероральном введении совместно с пищей с низким содержанием жира составляет от около 10% до около 15%, в некоторых вариантах осуществления изобретения около 13%.

[00139] Вариант осуществления изобретения 47. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 20-23, где биодоступность при пероральном введении совместно с пищей со средним содержанием жира составляет около 25% до около 35%, в некоторых вариантах осуществления изобретения около 29%.

[00140] Вариант осуществления изобретения 48. Фармацевтическая композиция по вариантам осуществления изобретения 40-43 и 47, где биодоступность при пероральном введении совместно с пищей с низким содержанием жира составляет от около 10% до около 15%, в некоторых вариантах осуществления изобретения около 14%.

[00141] Вариант осуществления изобретения 49. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-48, где пероральная фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг до около 120 мг **Соединения 1** на каждый грамм а).

[00142] Вариант осуществления изобретения 50. Фармацевтическая композиция по любому варианту осуществления изобретения 21А-42, где фармацевтическая композиция представляет собой трансдермальную фармацевтическую композицию.

[00143] Вариант осуществления изобретения 51. Способ получения фармацевтической композиции по любому варианту осуществления изобретения 21А-50, включающий:

стадию а) приготовление смеси, включающей 55-75% (по массе) Лабрафака, 15-25% (по массе) Лаурогликоля 90 и 10-20% (по массе) Твина 80, где сумма процентов (по массе) Лабрафака, Лаурогликоля 90, и Твина 80 составляет 100%;

стадию b) добавление к смеси, полученной на стадии а), от около 90 мг до около 120 мг **Соединения 1** и/или его гидрохинонной формы на каждый грамм смеси а), где **Соединение 1** и/или его гидрохинонная форма необязательно представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения; и перемешивание;

и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон представлены гидратом и/или сольватом, от около 90 до около 120 мг массы **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате.

[00144] Вариант осуществления изобретения 52. Способ по варианту осуществления изобретения 51, где стадия b) осуществляется при комнатной температуре.

[00145] Вариант осуществления изобретения 53. Способ по варианту осуществления изобретения 51 или 52, где **Соединение 1** на стадии b) является полиморфом ангидрата 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона, где на дифракционной рентгенограмме полиморфа присутствуют характеристические пики, по меньшей мере, со следующими угловыми координатами, причем угловые координаты могут отличаться на $\pm 0,2$: 4,10, 12,12, и 16,14, и где данные получены при использовании источника $\text{Cu K}\alpha 1$, длине волны 1,540598 Å и при температуре 23-25 °С.

[00146] Вариант осуществления изобретения 54. Способ по любому из пунктов 51-53, где **Соединение 1** добавляют и перемешивают в условиях защиты от света или при желтом свете.

[00147] Вариант осуществления изобретения 55. Фармацевтическая композиция, полученная способом по любому варианту осуществления изобретения 51-54.

[00148] Вариант осуществления изобретения 56. Способ лечения или подавления

заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей α -синуклеинопатию, таупатию, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени, повреждение печени, деменцию, и реперфузионное повреждение, заключающийся во введении фармацевтической композиции по любому варианту осуществления изобретения 1-49 или фармацевтической композиции по варианту осуществления изобретения 55.

[00149] Вариант осуществления изобретения 57. Способ по варианту осуществления изобретения 56, где α -синуклеинопатия выбрана из группы, включающей: болезнь Паркинсона (идиопатическую и генетическую), деменцию при болезни Паркинсона (ДБП), мультисистемную атрофию (МСА), лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), синдром Гоше (СГ), нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге (ННЖМ) и нейроаксональные дистрофии (PLA2G6-ассоциированную нейродегенерацию).

[00150] Вариант осуществления изобретения 58. Способ по варианту осуществления изобретения 57, где болезнь Паркинсона отличается тем, что у пациента присутствует мутация одного или нескольких следующих генов: *MAPT* (белок тау, ассоциированный с микротрубочками), *PRKN* (белок паркин), *PINK1* (*PINK1*), *LRRK2* (обогащенная лейциновыми повторами киназа 2), *GBA* (глюкоцереброзидаза), *SNCA* (альфа-синуклеин), *PARK7* (*DJ-1*) и/или *UCHL1* (убиквитин карбоксил-терминальная эстераза L1).

[00151] Вариант осуществления изобретения 59. Способ по варианту осуществления изобретения 56, где таупатия выбрана из группы, включающей: болезнь Альцгеймера, деменцию боксеров, комплекс Гуам (боковой амиотрофический склероз-паркинсонизм-деменция (Гуам БАС/БП)), синдром Пика, деменцию с аргирофильными зернами, болезнь Ниманна-Пика типа С, подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСП), прогрессирующий супрануклеарный паралич (ПСП), мультисистемную атрофию (МСА), кортикобазальную дегенерацию, лобно-височную деменцию при болезни Паркинсона-17 (ЛВДП-17), постэнцефалитный паркинсонизм (ПЭП), и аутосомно-рецессивный паркинсонизм.

[00152] Вариант осуществления изобретения 60. Способ по варианту осуществления изобретения 56, где заболевание печени выбрано из группы,

включающей неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)/неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), НАЖБП у детей, алкогольный гепатит, холестатическое заболевание печени, вирусный гепатит, ятрогенное поражение печени, гемахроматоз, болезнь Вильсона, реперфузионное повреждение трансплантированной печени, печеночную недостаточность, где печеночная недостаточность вызвана травмой, синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), сепсисом или тяжелым заболеванием; и и ятрогенное поражение печени, такое как гепатотоксичность, вызвано цисплатином или ацетаминофеном.

[00153] Вариант осуществления изобретения 61. Способ по варианту осуществления изобретения 56, где расстройство аутистического спектра или первазивное расстройство развития выбраны из группы, включающей аутизм, синдром Аспергера, дезинтегративное расстройство детского возраста (ДРДВ), синдром Ретта, ДБП без дополнительных уточнений (ДБП-БДУ), и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

[00154] Вариант осуществления изобретения 62. Способ по любому варианту осуществления изобретения 56-61, где фармацевтическую композицию вводят перорально.

[00155] В определенных вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или пдавления заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей α -синуклеинопатию, таупатию, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени, повреждение печени, деменцию и реперфузионное повреждение, заключающиеся в введении предложенной в настоящей заявке фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или пдавления заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей α -синуклеинопатию, таупатию, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени, повреждение печени, деменцию и реперфузионное повреждение, заключающиеся в введении предложенной в настоящей заявке трансдермальной фармацевтической композиции.

[00156] В определенных вариантах осуществления изобретения предложены способы применения фармацевтической композиции для лечения или подавления α -

синуклеинопатии. В определенных вариантах осуществления изобретения α -синуклеинопатия выбрана из группы, включающей: болезнь Паркинсона (идиопатическую и генетическую), деменцию при болезни Паркинсона (ДБП), мультисистемную атрофию (МСА), лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), синдром Гоше (СГ), нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге (ННЖМ) и нейроаксональные дистрофии (PLA2G6-ассоциированную нейродегенерацию).

[00157] В определенных вариантах осуществления изобретения болезнь Паркинсона отличается тем, что у пациента присутствует мутация одного или нескольких следующих генов: *MAPT* (белок тау, ассоциированный с микротрубочками), *PRKN* (белок паркин), *PINK1* (*PINK1*), *LRRK2* (обогащенная лейциновыми повторами киназа 2), *GBA* (глюкоцереброзидаза), *SNCA* (альфа-синуклеин), *PARK7* (*DJ-1*) и/или *UCHL1* (убиквитин карбоксил-терминальная эстераза L1).

[00158] В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы применения фармацевтической композиции для лечения или подавления таупатии. В определенных вариантах осуществления изобретения таупатия выбрана из группы, включающей: болезнь Альцгеймера, деменцию боксеров, комплекс Гуам (боковой амиотрофический склероз-паркинсонизм-деменция (Гуам БАС/БП)), синдром Пика, деменцию с аргирофильными зернами, болезнь Ниманна-Пика типа С, подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСП), прогрессирующий супрануклеарный паралич (ПСП), мультисистемную атрофию (МСА), кортикобазальную дегенерацию, лобно-височную деменцию при болезни Паркинсона-17 (ЛВДП-17), постэнцефалитный паркинсонизм (ПЭП), и аутосомно-рецессивный паркинсонизм.

[00159] В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы применения фармацевтической композиции для лечения или подавления заболевание печени или повреждение печени. В определенных вариантах осуществления изобретения заболевание печени или повреждение печени выбрано из группы, включающей НАСГ/НАЖБП, НАЖБП у детей, алкогольный гепатит, холестатическое заболевание печени, вирусный гепатит, ятрогенное поражение печени, гемахроматоз, болезнь Вильсона,

реперфузионное повреждение трансплантированной печени, печеночную недостаточность, где печеночная недостаточность вызвана травмой, ССВР, сепсисом или тяжелым заболеванием; и ятрогенное поражение печени, такое как гепатотоксичность, вызвано цисплатином или ацетаминофеном.

[00160] В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы применения фармацевтической композиции для лечения или подавления расстройства аутистического спектра или первазивного расстройства развития. В определенных вариантах осуществления изобретения расстройство аутистического спектра или первазивное расстройство развитие выбрано из группы, включающей аутистическое расстройство, синдром Аспергера, дезинтегративное расстройство детского возраста (ДРДВ), синдром Ретта, ДБП без дополнительных уточнений (ПРР-БДУ), и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

[00161] В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены способы применения фармацевтической композиции для лечения или подавления деменции. В определенных вариантах осуществления изобретения деменция выбрана из группы, включающей сосудистую деменцию, деменцию при болезни Хантингтона, деменцию при болезни Крейцфельда Якоба, деменцию при нормотензивной гидроцефалии, деменцию при синдроме Вернике-Корсакова, и деменцию при задней корковой атрофии (ЗКА).

[00162] В определенных вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или подавления заболевания или нарушения, выбранных из группы, включающей α -синуклеинопатию, таупатию, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени, повреждение печени, деменцию, и реперфузионное повреждение, заключающиеся в пероральном введении предложенной в настоящей заявке фармацевтической композиции.

Получение Соединения 1

[00163] Соединение 1 и его полиморф могут быть получены при использовании методов, известных из уровня техники, например, как описано в Примерах 1А, 1В, 2, 3А, и 3В в Международной патентной заявке № PCT/US2019/056836 (WO 2020/081879) которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей

полноте и во всех отношениях.

Изготовление фармацевтических композиций

[00164] Типичные дозированные лекарственные формы получают согласно второй особенности изобретения. В определенных вариантах осуществления изобретения стадия b) осуществляется при комнатной температуре. В определенных вариантах осуществления изобретения стадия a) представляет собой приготовление смеси, включающей фармацевтически приемлемое масло : композицию пропиленгликоль лауратов : полисорбат 80 в соотношении около 65:20:15 по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения стадия a) представляет собой приготовление смеси, включающей лабрафак-подобное масло (Лабрафак WL 1349) : Лаурогликоль 90 : Твин 80 в соотношении около 65:20:15 по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения стадия a) представляет собой приготовление смеси, включающей фармацевтически приемлемое масло : композицию пропиленгликоль лауратов : полисорбат 80 в соотношении около 65:20:20 по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения стадия a) представляет собой приготовление смеси, включающей лабрафак-подобное масло (Лабрафак WL 1349) : Лаурогликоль 90 : Твин 80 в соотношении около 65:20:20 по массе. В определенных вариантах осуществления изобретения **Соединение 1** на стадии b) является полиморфом ангидрата 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона. В некоторых вариантах осуществления изобретения измерения **Соединения 1** выполняют в условиях защиты от света или при желтом свете. В некоторых вариантах осуществления изобретения форму добавляют в капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения раствор формы хранится до инкапсулирования в условиях защиты от света или при желтом свете. В некоторых вариантах осуществления изобретения форму добавляют в капсулу в условиях защиты от света или при желтом свете.

Дозированные формы и стандартные дозированные формы

[00165] В клинической медицине врач будет определять схему дозирования, которая признан наиболее правильной для лечения с учетом возраста, массы тела, стадии инфекции и других факторов субъекта, подлежащего лечению. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению может вводиться в рекомендуемой максимальной

клинической дозе или в более низких дозах. Уровни дозы активных соединений в композициях по изобретению могут варьировать для достижения желаемого ответа, в зависимости от тяжести нарушения и реакции субъекта.

[00166] В определенных вариантах осуществления изобретения введение фармацевтической композиции осуществляется в течение, по меньшей мере, 24 недель. В определенных вариантах осуществления изобретения введение фармацевтической композиции осуществляется в течение, по меньшей мере, 28 недель. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в дозе, выбранной из 150 мг 2 р/сут и 250 мг 2 р/сут. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в дозе 150 мг 2 р/сут. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в дозе 250 мг 2 р/сут. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в дозе, выбранной из 100 мг 2 р/сут и 500 мг 2 р/сут. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в дозе 100 мг 2 р/сут. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят в дозе 500 мг 2 р/сут. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят ежедневно в общей суточной дозе 10 капсул, причем масса фармацевтической композиции в каждой капсуле составляет 50 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят ежедневно в общей суточной дозе 6 капсул, причем масса фармацевтической композиции в каждой капсуле составляет 50 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию вводят ежедневно в суточной дозе от около 100 мг до около 1000 мг в течение, по меньшей мере, 14 дней. Массы **Соединения 1**, предложенные в данном абзаце, не включают массу воды в гидрате **Соединения 1** или массу растворителя в сольвате **Соединения 1**.

[00167] В определенных вариантах осуществления изобретения вводимые дозы фармацевтической композиции не сопровождаются серьезными нежелательными явлениями, возникающими во время лечения (НЯВПЛ). В определенных вариантах осуществления изобретения вводимые дозы фармацевтической композиции не сопровождаются НЯВПЛ, приводящими к отмене фармацевтической композиции. В

определенных вариантах осуществления изобретения вводимые дозы фармацевтической композиции не сопровождаются НЯВПЛ, приводящими к смерти.

Способы введения

[00168] Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, могут вводиться энтерально, перорально, сублингвально, ректально или наружно в составе дозированных стандартных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения подходящие способы введения включают пероральный, трансдермальный, трансмукозальный, электрофоретический, внутривентрикулярный, ректальный или желудочно-кишечный способы введения.

[00169] Пероральное введение является предпочтительным способом введения, и формы, подходящие для перорального введения, являются предпочтительными.

[00170] Пероральное введение может включать введение совместно с пищей с низким содержанием жира. Пероральное введение может включать введение совместно с пищей со средним содержанием жира. Пероральное введение может включать введение совместно с пищей, такой как мягкая пища или полутвердая пища. Мягкая и полутвердая пища включает яблочное пюре, пудинг (в том числе, шоколадный), джем или пасту (в том числе, ароматизированную клубникой).

[00171] Формы СЭСДЛС могут быть более подходящими для введения через зонд для энтерального питания, поскольку такой зонд может быть сложно промыть водой. Преимущество предложенных и заявленных в настоящем документе форм СЭСДЛС заключается в том, что зонд для парентерального питания может эффективно промыть водой. В определенных вариантах осуществления изобретения возможно введение через зонд для энтерального питания раствора с концентрацией 100 мг/мл в дозе от около 0,25 мл до около 10 мл, от около 0,25 мл до около 7,5 мл, или около 2,5 мл. В определенных вариантах осуществления изобретения возможно введение через зонд для энтерального питания раствора с концентрацией от около 36 мг/мл до около 120 мг/мл. В определенных вариантах осуществления изобретения дозу вводят в носителе, предложенном для Форм 1-6. В некоторых или любых вариантах осуществления изобретения отношение масло : композиция пропиленгликоль лауратов : полисорбат 80 составляет около 65:20:15.

[00172] Наружное применение является другим предпочтительным способом введения, и формы, пригодные для наружного применения, являются предпочтительными формами.

Формы для наружного применения могут включать лосьоны, настойки, кремы, эмульсии, мази, спреи, гели и т.п., и могут быть дополнительно включены в рецептуры других подходящих форм, таких солнцезащитные средства, увлажняющие лосьоны и кремы, гели и кремы для лица и т.д. Наружное применение может также включать использование для трансдермального введения, например, трандермальные пластыри или устройства для ионофореза.

ПРИМЕРЫ

[00173] В следующих примерах сокращения имеют значения, представленные ниже в таблице.

ДСД	Допустимая суточная доза
ОБЛС	Оценка безопасности лекарственного средства
ИКСН	Искусственный кишечный сок, имитирующий состояние натошак
ГЛБ	Гидрофильно-липофильный баланс
м/в	Масло в воде или эмульсия типа масло в воде
RH	Относительная влажность
ОВУ	Относительное время удерживания
КТ	Комнатная температура
СЭСДЛС	Самозмульгирующаяся система доставки лекарственных средств
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
ПГ	Справочник по неактивным ингредиентам FDA
ТПГС	D- α -токоферил полиэтиленгликоля сукцинат

п/о	Перорально
ICH	Международный совет по гармонизации
КЗД	Колпачок с защитой от вскрытия детьми
ВЕ	Биоэквивалентный
Носитель С	60:20:20 Лабрафак WL 1349 : Лаурогликоль 90 : Твин 80
Носитель D	65:20:15 Лабрафак WL 1349 : Лаурогликоль 90 : Твин 80

[00174] Ниже показаны плотности растворов, в которых в качестве носителя использовали смесь Лабрафака WL 1349, Лаурогликоля 90 и Твина 80 в соотношении 65:20:15.

Раствор	Плотность
Раствор с концентрацией 60 мг/мл	961 мг/мл
Раствор с концентрацией 100 мг/мл	962.9 мг/мл
Носитель (без Соединения 1)	959.9 мг/мл

[00175] Для измерения плотности использовали методики, известные специалистам.

Пример 1

Скрининг солюбилизаторов

[00176] Проведен скрининг различных солюбилизаторов для формы, содержащей **Соединение 1**. В Таблице 1 показан скрининг вспомогательных веществ для формы, содержащей **Соединение 1**. Соединения под номерами 6, 9, 11, 15, и 16 были растворимыми в обеих концентрациях. Соединения под номерами 7 (разбавление 200 мг/мл), 8 (разбавление 200 мг/мл), и 17 (разбавление 400 мг/мл) первоначально растворились, но позднее (после выдерживания в течение ночи) образовали осадок. Соединения под номерами 1-5, 10, и 12-14 были нерастворимыми. В качестве

перспективных солюбилизаторов для **Соединения 1** были выбраны Гелюцир 44/14 и Лабрафак липофильный WL1349 (№№ 16 и 11, соответственно) и эти соединения использовали в дальнейших экспериментах. Хотя для Каприола были тоже получены обнадеживающие результаты, но из-за выявленной токсичности для обезьян от дальнейшего изучения этого соединения отказались.

Таблица 1: Первоначальный скрининг потенциальных солюбилизаторов для **Соединения 1**

№ п/п	Вспомогательное вещество	Исходная масса	Разбавление 400 мг/мл	Добавление	Разбавление 200 мг/мл
1	ПЭГ 400	500	1,25	1,25	2,50
2	Твин 80	500	1,25	1,25	2,50
3	Кукурузное масло	500	1,25	1,25	2,50
4	Масло семян хлопка	500	1,25	1,25	2,50
5	Спан 80	500	1,25	1,25	2,50
6	Каприол ПГМК	500	1,25	1,25	2,50
7	Каприол 90	500	1,25	1,25	2,50
8	Лаурогликоль 90	500	1,25	1,25	2,50
9	Лаурогликоль FCC	500	1,25	1,25	2,50
10	Плюрол Олеик СС 497	500	1,25	1,25	2,50
11	Лабрафак липофильный WL 1349	500	1,25	1,25	2,50
12	Лабразол	500	1,25	1,25	2,50
13	Лабрафил M1944CS	500	1,25	1,25	2,50
14	Триэтилцитрат	500	1,25	1,25	2,50
15	Витамин Е ТПГС	500	1,25	1,25	2,50
16	Гелюцир 44/14	500	1,25	1,25	2,50
17	Коллифор HS 15	500	1,25	1,25	2,50

[00177] На основании данных первоначального скрининга, показанных в Таблице 1, и с учетом допустимых суточных доз вспомогательных веществ, разрешенных

FDA, была измерена растворимость **Соединения 1** в маслах, показанных в Таблице 1А. На основании полученных данных о растворимости для дальнейших экспериментов был выбран Лабрафак WL 1349.

Таблица 1А: Растворимость **Соединения 1**

	Растворимость, мг/мл	Температура, °С
Гелюцир 44/14	269	45
ТПГС	195	45
ПЭГ400	11	37
Солутол HS15	94	37
Кунжутное масло	139	КТ
Оливковое масло	135	КТ
Лабрафак WL 1349	Между 100 и 150 мг/г	КТ
Масло соевых бобов	< 150 мг/г	КТ

Пример 2

Скрининг форм на основе Гелюцира

[00178] Выполнен скрининг определенных комбинаций Гелюцира 44/14 с препаратами Солутол HS15, ТПГС и Твин 80, показанными в Таблице, при концентрации **Соединения 1** 200 мг/г. Физическую стабильность оценивали микроскопическим методом после хранения в течение 1 недели при температуре 25 °С/ОВ 60% и при 5 °С. Биологические характеристики оценивали визуально после 10-кратного разбавления в ИКСН. На основании результатов теста на стойкость к разрушению, в котором использовали 10-кратное разбавление в ИКСН, наиболее перспективной комбинацией для Гелюцира 44/14 форма, содержащая 80% (по массе) Гелюцира 44/14, 10% (по массе) ТПГС и 10% (по массе) Твина 80.

Таблица 2: Скрининг потенциальных лекарственных форм на основе Гелюцира для **Соединения 1** в концентрации 200 мг/г (т.е. 200 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель)

Компонент	% по массе	% по массе	% по массе	% по массе	% по массе	% по массе
Гелюцир 44/14	85	80	90	90	80	70
Солутол HS15	5	--	--	--	--	--
ТПГС	5	10	10	--	--	10
Твин 80	5	10		10	20	20
Физическая стабильность	Кристаллизация	Кристаллизация	Кристаллизация	Кристаллизация	Кристаллизация	Кристаллизация
Биохарактеристики	Обильный осадок	Прозрачный раствор с мелкими кристаллами	Обильный осадок	Осадок	Осадок	Осадок

[00179] В представленной выше таблице и в данном абзаце значения % по массе рассчитаны относительно общей массы носителя без соединения. Носители для лекарственной формы, содержащие 80% (по массе) Гелюцира 44/14, 10% (по массе) ТПГС и 10% (по массе) Твина 80 были далее протестированы при более низких концентрациях **Соединения 1**: 150 мг/г (т.е. 150 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель) и 100 мг/г (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель), чтобы минимизировать риск кристаллизации при хранении. Физическую стабильность оценивали микроскопическим методом после хранения в течение 1 недели при температуре 25 °C/ОВ 60% и при 5 °C. Биологические характеристики оценивали визуально после 10-кратного разбавления в ИКСН. Как показано в Таблице 3, при концентрациях **Соединения 1** 150 мг/г (т.е. 150 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель) и 100 мг/г (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель) кристаллизация наблюдалась после хранения в течение 1 ч и 1,5 ч, соответственно.

Таблица 3: Техническая возможность осуществления отдельных лекарственных форм на основе Гелюцира при различных концентрациях **Соединения 1**

Компонент	Осуществимость при 150 мг/г	Осуществимость при 100 мг/г
	% по массе	% по массе
Гелюцир 44/14	80	80
Солутол HS15	--	--
ТПГС	10	10
Твин 80	10	10
Физическая стабильность	При микроскопическом исследовании наблюдается кристаллизация по сравнению с носителем	При микроскопическом исследовании непрозрачная жидкость по сравнению с носителем
Риск ухудшения биологических характеристик	Обильный осадок после хранения при КТ в течение 1 ч	Прозрачная жидкость при хранении до 1 часа. После хранения в течение 1,5 ч при КТ начинается осаждение

[00180] В представленной выше Таблице значения % по массе рассчитаны относительно общей массы носителя без соединения.

Пример 3

Скрининг форм на основе лабрафака

[00181] В целях разработки формы СЭСДЛС, содержащей **Соединение 1**, были протестированы комбинации Лабрафака WL 1349 с ко-ПАВ Лаурогликоль 90 (с низким значением ГЛБ) и ПАВ Твин 80 (с высоким значением ГЛБ) на предмет образования формы СЭСДЛС (Таблица 4).

Таблица 4: СЭСДЛС на основе Лабрафака, протестированная совместно с **Соединением 1**

Компонент	Форма А	Форма В
	% по массе	% по массе
Лабрафак WL 1349	60	80
Лаурогликоль	20	10
Твин 80	20	10

[00182] В представленной выше Таблице значения % по массе рассчитаны

относительно общей массы носителя без соединения. Форма А образовала прозрачный однофазный раствор носителя, тогда как Форма В не образовала однофазный раствор, т.к. Твин 80 образовал отдельную фазу.

[00183] Форма А была выбрана для дальнейшей оценки в качестве потенциальной формы СЭСДЛС для **Соединения 1**.

Пример 4

Сравнение форм на основе Гелюцира с формами на основе Лабрафака

[00184] Для получения формы на основе Гелюцира 44/14, показанной в Таблице 5, Гелюцир 44/14 расплавляли при 45 °С и перемешивали с требуемыми количествами ТПГС (расплавленного при 37 °С) и Твин 80 при КТ с образованием прозрачного раствора носителя при температуре 45 °С. Затем солюбилизировали **Соединение 1**, добавляя в смесь при 45 °С с образованием прозрачного раствора.

[00185] Для получения формы на основе Лабрафака, показанной в Таблице 5, готовили смесь из Лабрафака WL 1349 с Лаурогликолем 90 и Твином 80 при КТ с образованием прозрачного раствора носителя. Затем солюбилизировали **Соединение 1**, добавляя в смесь при КТ, что является желательным, с образованием прозрачного раствора. В представленной ниже Таблице значения % по массе рассчитаны относительно общей массы носителя без соединения.

[00186] В Таблице 5 показано сравнение двух выбранных форм носителя на основе Гелюцира 44/14 и на основе Лабрафака-WL-1349, содержащих **Соединение 1** в концентрации 100 мг/г (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель). Форма на основе Гелюцир 44/14 является полутвердой при КТ, тогда как форма на основе Лабрафак-WL-1349 является жидкостью при КТ. Форма на основе Гелюцира 44/14 при 10-кратном разбавлении в ИКСН образует прозрачный раствор. Однако после выдерживания в течение около 1,5 часа наблюдается осаждение **Соединения 1**. Форма на основе Лабрафака-WL-1349 при 10-кратном разбавлении водой образует эмульсию типа масло в воде, и **Соединение 1**, преимущественно солюбилизированное в масляной фазе, остается стойким к разрушению в течение, по меньшей мере, около 24 часов.

Таблица 5: Сравнение формы на основе Гелюцира и формы на основе Лабрафака, содержащих **Соединение 1** (100 мг/г) (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси

Соединение 1 + носитель)

Гелюцир, Носитель 1		Носитель С	
Компонент	% (по массе)	Компонент	% (по массе)
Гелюцир 44/14	80	Лабрафак WL 1349	60
ТПГС	10	Лаурогликоль	20
Твин 80	10	Твин 80	20
Водорастворимые компоненты, поэтому при разбавлении образуется прозрачный раствор		Форма на основе масла, поэтому при разбавлении водой образуется эмульсия масла в воде	
После 10-кратного разбавления ИКСН АФИ сохраняет стойкость к разрушению до 1,5 ч		После 10-кратного разбавления водой АФИ сохраняет стойкость к разрушению до 24 ч, при этом АФИ преимущественно солюбилизирован в масляной фазе	
Полутвердая форма при КТ		Жидкая форма при КТ	
При КТ утрачивает физическую стабильность в течение 1 месяца		Сохраняет физическую стабильность при КТ до 1 месяца	
Сохраняет химическую стабильность при 25°C/ОВ 60% и 40°C/ОВ 75% в течение 1 месяца		Сохраняет химическую стабильность при 25°C/ОВ 60% и 40°C/ОВ 75% в течение 1 месяца	

Пример 4А

[00187] Выполнена оценка физической стабильности форм носителей на основе Гелюцира 44/14 и на основе Лабрафака-WL-1349 с использованием поляризационного микроскопа. Как показано на Фигуре 1, после хранения формы на основе Гелюцира 44/14 в течение 1 месяца при 25 °C/ОВ 60% визуально наблюдалась явная кристаллизация с выделением жидкой фазы. Таким образом, форма на основе Гелюцира 44/14 продемонстрировала физическую нестабильность при хранении в течение 1 месяца. Как показано на Фигуре 2, после хранения в течение 1 месяца формы на основе Лабрафака-WL-1349 при 25°C/ОВ 60% и 40°C/ОВ 75% раствор оставался прозрачным, и кристаллы с двойным лучепреломлением не наблюдались. Итак, форма на основе Лабрафака-WL-1349 сохраняла физическую стабильность при хранении.

Пример 4В

[00188] Также была выполнена оценка химической стабильности. Обе формы, на основе Гелюцира 44/14 и на основе Лабрафака-WL-1349, оставались химически стабильными после хранения в течение месяца при 25°C/ОВ 60% и 40°C/ОВ 75%; как показано в Таблицах 6 и 7, для обеих форм степень разложения составила менее 0,05%.

[00189] На основании данных по растворимости и физической стабильности форма на основе Лабрафака-WL-1349, была выбрана для дальнейшей оценки и обсуждается в настоящей заявке.

Таблица 6: Химическая стабильность выбранной формы на основе Гелюцира, содержащей **Соединение 1** в концентрации 100 мг/г (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель)

Образец	% Количественное определение (% ЖХ)	Примесь, % (Площадь, %)						Сумма примесей, %
		ОВУ 0,66	ОВУ 0,78	ОВУ 0,80	ОВУ 0,94	Соединение 1	ОВУ 1,44	
Исходная оценка	100,8	0,06	0,05	0,13	0,08	99,68		0,32
После хранения 1М_КТ	101,1	0,06	0,04	0,18	0,08	99,60	0,03	0,39
После хранения 1М_40°C/ОВ 75%	102,2	0,06	0,04	0,14	0,09	99,62	0,04	0,37

[00190] В представленной выше таблице 1 М означает 1 месяц.

Таблица 7: Химическая стабильность выбранной формы на основе Лабрафака-WL-1349, содержащей **Соединение 1** в концентрации 100 мг/г (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель)

Образец	% Количественное определение (% ЖХ)	Примесь, % (Площадь, %)						Сумма примесей, %
		ОВ У 0,66	ОВ У 0,78	ОВ У 0,80	ОВ У 0,94	Соединение 1	ОВ У 1,44	
Исходная оценка	101,3	0,06	0,05	0,12	0,08	99,69		0,31
После хранения 1М_КТ	100,6	0,06	0,03	0,08	0,08	99,71	0,03	0,28
После хранения 1М_40°C/О В 75%	101,5	0,07	0,04	0,05	0,08	99,73	0,04	0,27

[00191] В представленной выше таблице 1 М означает 1 месяц.

Пример 5

Стабильность формы на основе Лабрафака-WL-1349 по сравнению с формой на основе кунжутного масла

[00192] Для получения формы на основе кунжутного масла готовили смесь **Соединения 1** и кунжутного масла, в 1 грамме которой содержалось 100 мг **Соединения 1**.

[00193] Выполнена оценка физической и химической стабильности формы на основе Носителя С, содержащей Лабрафак-WL-1349, с концентрацией **Соединения 1** 100 мг/г, и формы на основе кунжутного масла.

[00194] Обе формы сохраняли физическую стабильность при хранении в течение 3 месяцев в условиях 25 °С/ОВ 60% и 40 °С/ОВ 75%, при оценке под поляризационным микроскопом кристаллы с двойным лучепреломлением не наблюдались (данные не показаны).

[00195] Как показано в Таблице 8, форма была относительно стабильна, после хранения в течение 3 месяцев при и 40 °С/ОВ 75% уровень суммы примесей увеличился лишь до 0,38% по сравнению с исходным уровнем 0,31%. Использованный носитель в составе формы показан в Таблице 10.

Таблица 8: Химическая стабильность формы на основе Лабрафака-WL-1349, содержащей **Соединение 1** в концентрации 100 мг/г (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г

смеси **Соединение 1** + носитель) при хранении до 6 месяцев, и формы на основе кунжутного масла, содержащей **Соединение 1** в концентрации 100 мг/г (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель) при хранении до 3 месяцев

Образец	% Количественное определение (% ЖХ)	Примесь, % (Площадь, %)									
		ОВУ 0,19	ОВУ 0,66	ОВУ 0,78	ОВУ 0,80	ОВУ 0,85	ОВУ 0,94	Соединение 1	ОВУ 1,44	ОВУ 1,46	Сумма примесей, %
Исходная оценка	101,3	НО	0,06	0,05	0,12	НО	0,08	99,69	НО	НО	0,31
1М 25°C/ ОВ 60%	100,6	НО	0,06	0,03	0,08	НО	0,08	99,71	0,03	0,03	0,28
3М 25°C/ ОВ 60%	103,4	НО	0,07	НО	0,04	НО	0,08	99,72	0,06	0,03	0,28
6М 25°C/ ОВ 60%	101,7	0,02	0,06	0,02	0,04	0,03	0,08	99,64	0,07	0,04	0,36
1М 40°C/ ОВ 75%	101,5	НО	0,07	0,03	0,05	НО	0,08	99,73	0,04	0,04	0,27
3М 40°C/ ОВ 75%	102,5	0,04	0,06	НО	0,04	0,04	0,07	99,61	0,08	0,05	0,38
6М 40°C/ ОВ 75%	100,8	0,05	0,05	НО	0,04	0,04	0,07	99,58	0,09	0,07	0,41

[00196] В представленной выше Таблице 1М, 3М, и 6М означает 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев, соответственно.

Таблица 8а: Химическая стабильность формы на основе кунжутного масла, содержащей **Соединение 1** в концентрации 100 мг/г (т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель) при хранении до 3 месяцев

Образец	Количество %	Примесь, % (Площадь, %)										
		ОВУ 0,66	ОВУ 0,68	ОВУ 0,76	ОВУ 0,78	ОВУ 0,80	ОВУ 0,94	Соединение 1	ОВУ 1,42	ОВУ 1,44	ОВУ 1,46	Сумма примесей, %
Исходная оценка	103,6	0,06	НО	0,03	0,04	0,14	0,09	99,62	НО	0,03	НО	0,39
1М 25°C/ ОВ 60%	100,7	0,06	НО	0,02	0,04	0,18	0,08	99,58	НО	0,03	НО	0,41
3М 25°C/ ОВ 60%	101,6	0,06	0,06	НО	0,04	0,17	0,08	99,43	0,05	0,06	0,04	0,56
1М 40°C/ ОВ 75%	99,9	0,06	НО	0,03	0,04	0,17	0,08	99,57	НО	0,04	НО	0,42
3М 40°C/ ОВ 75%	101,8	0,06	0,06	0,03	0,04	0,16	0,09	99,37	0,03	0,09	0,06	0,62

[00197] В представленной выше Таблице 1М и 3М, и 6М означает 1 месяц и 3 месяца, соответственно.

Пример 6

ДСД компонентов формы на основе Лабрафака-WL-1349

[00198] В Таблице 9 показаны допустимые суточные дозы (ДСД) каждого вспомогательного вещества или компонентов Формы С-1 на основе Лабрафака-WL-1349. В случае введения максимально возможной клинической дозы **Соединения 1** 1000 мг/сутки уровень Твина 80 в Носителе С превысит ДСД (1800 мг по сравнению с ДСД 1500 мг). Уровни Лабрафака WL 1349 и Лаурогликоля 90 при применении данной самой высокой дозы остаются существенно ниже ДСД. Для того чтобы не допустить превышения ДСД уровень Твина 80 в носителе (Носитель D) был снижен с 20% (по массе) до 15% (по массе). Оптимизированный Носитель D имеет следующий состав: Лабрафак WL 1349 65% (по массе) Лаурогликоль 90 20% (по массе) и Твин 80 15% (по массе). Такой носитель по-прежнему образует прозрачный однофазный раствор при КТ.

Таблица 9: ДСД вспомогательных веществ в форме С-1, основанной на Лабрафаке-WL-1349, согласно данным ОБЛС

Ингредиент					Форма	250 мг	500 мг	1000 мг
	ПГ	ДСД (мг/кг/сутки)		ДСД (мг/сутки)	Форма С-1	в сутки	в сутки	в сутки
Соединение 1					100 мг /г	НП	НП	НП
Лабрафак WL 1349 (Gattefosse)/среднецепочечные триглицериды	3390/5 мл	90 ^(а)	Рассчитано по 47-недельным данным для крысы	5400	540	1350	2700	5400
Лаурогликоль 90 (Gattefosse)/Пропиленгликоль монолаурат	235 мг	500 ^(б)	Предельный уровень пищевой добавки в ЕС	30000	180	450	900	1800
Твин 80 (Croda)/Полисорбат 80	418 мг	25	Предельный уровень пищевой добавки в ЕС, FDA	1500	180	450	900	1800
Всего					1000	НП	НП	НП

(а) ДСД рассчитана по значению NOAEL 9 г/кг, полученному в 47-недельном исследовании на крысах Вистар, с использованием методики, описанной в *Food Chem Toxicol.* **2000**, 38(1), 79-98.

(б) ДСД составляет 500 мг/кг для взрослых и детей > 5 лет и 50 мг/кг для детей < 5 лет и > 1 месяца.

[00199] Показанные в Таблице 10 значения из ПГ (Справочника по неактивным ингредиентам FDA) представляют собой предельные уровни вспомогательных веществ, цитируемые на веб-сайте FDA.

[00200] Актуальные композиции, содержащие **Соединение 1** (в концентрации 100 мг/г, т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель) и 18% Твина 80 (60:20:20, Лабрафак-WL-1349:Лаурогликоль 90:Твин 80) (Форма С-1) и 13,5% Твин 80 (65:20:15, Лабрафак-WL-1349:Лаурогликоль 90:Твин 80) (Форма D-

1) показаны в Таблице 10 и Таблице 11, соответственно.

Таблица 10: Композиция **Соединение 1** в Носителе С

Форма С-1		
Компонентс	% по массе	% по массе
Соединение 1	10	--
Лабрафак WL 1349	54	60%
Лаурогликоль 90	18	20%
Твин 80	18	20%

Таблица 11: Композиция **Соединение 1** в Носителе D

Форма D-1		
Компоненты	% по массе	% по массе
Соединение 1	10	--
Лабрафак WL 1349	58,5	65%
Лаурогликоль 90	18	20%
Твин 80	13,5	15%

[00201] Актуальные композиции, содержащие **Соединение 1** (в концентрации 60 мг/мл) и 14,07% Твина 80 (65:20:15, Лабрафак-WL-1349:Лаурогликоль 90:Твин 80) (Форма E-1) и **Соединение 1** (в концентрации 100 мг/мл) и 13,44% Твина 80 (65:20:15, Лабрафак-WL-1349:Лаурогликоль 90:Твин 80) (Форма F-1) показаны в Таблице 12 и Таблице 13, соответственно.

Таблица 12: Композиция **Соединение 1** в Носителе E

Форма E-1		
Компоненты	% по массе	% по массе без Соединения 1
Соединение 1	6,243	---
Лабрафак WL 1349	60,94	65%
Лаурогликоль 90	18,75	20%
Твин 80	14,07	15%

Таблица 13: Композиция **Соединение 1** в Носителе F

Форма F-1		
Компонентс	% по массе	% по массе без Соединения 1
Соединение 1	10,39	---
Лабрафак WL 1349	58,25	65%
Лаурогликоль 90	17,92	20%
Твин 80	13,44	15%

Пример 7

Стабильность капсул с дозировкой 50 мг и 60 мг, заполненных Формой D-1 и Формой D-2, содержащими Соединение 1 в концентрациях 100 мг/г и 120 мг/г, соответственно

[00202] Выполнена оценка физической и химической стабильности капсул с дозировкой 50 мг, заполненных Формой D-1 (содержащей **Соединение 1** в концентрации 100 мг/г в Носителе D, т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + Носитель D) в условиях (температуре и влажности) ускоренного старения. Также выполнена оценка физической и химической стабильности капсул с дозировкой 60 мг, заполненных Формой D-2 (содержащей **Соединение 1** в концентрации 120 мг/г в Носителе D, т.е. 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + Носитель D) в условиях (температуре и влажности) ускоренного старения. В исследовании использовали твердые желатиновые капсулы красно-оранжевого цвета, размер 00.

[00203] Капсулы с обеими дозировками при хранении в следующих условиях: 5 °С, 25 °С/ОВ 60% и 40 °С/ОВ 75%, сохраняли физическую стабильность в течение 1 месяца; кристаллы с двойным лучепреломлением при поляризационной микроскопии не наблюдались (данные не показаны).

Пример 8

Химическая стабильность формы в капсулах

[00204] В Таблице 14 и Таблице 15 показана химическая стабильность капсул с дозировкой 50 мг и 60 мг, заполненных Формами D-1 и D-2 на основе Лабрафака,

соответственно, для анализа которых применялся метод ВЭЖХ. После хранения в течение, по меньшей мере, 1 месяца в условиях 5 °С, 25 °С/ОВ 60% и 40 °С/ОВ 75% изменение активности составило около 2% или менее для обеих дозировок. Кроме того, при всех условиях хранения для обеих дозировок не наблюдалось разложения по сравнению с результатами исходных измерений.

Таблица 14: Химическая стабильность Формы D-1 (капсул с дозировкой 50 мг, содержащих **Соединение 1** в концентрации 100 мг/г в Носителе D (15% Твина 80 по массе носителя) в течение 3 месяцев

Образец	% Количественное определение (% ЖХ)	Примесь, % (Площадь, %)								
		ОВУ 0,66	ОВУ 0,76	ОВУ 0,78	ОВУ 0,79	ОВУ 0,80	ОВУ 0,94	Соединение 1	ОВУ 1,46	Сумма примесей, %
Исходная оценка	98,4	0,06	0,04	0,03	0,02	0,18	0,08	99,56	0,03	0,44
1М_5С	100,9	0,06	0,04	0,02	0,03	0,17	0,08	99,58	0,03	0,43
3М_5С	101,8	0,06	0,02	0,04	0,03	0,18	0,08	99,54	0,03	0,44
1М_25С/ОВ 60%	100,2	0,06	0,04	НО	0,03	0,18	0,09	99,57	0,03	0,43
3М_25С/ОВ 60%	100,1	0,06	0,02	0,05	0,03	0,17	0,08	99,55	0,03	0,44
1М_40С/ОВ 75%	99,7	0,06	0,04	НО	0,03	0,17	0,08	99,57	0,04	0,42
3М_40С/ОВ 75%	100,1	0,07	0,02	0,04	0,03	0,12	0,09	99,57	0,05	0,42

Таблица 15: Химическая стабильность Формы D-2 (капсул с дозировкой 60 мг, содержащих **Соединение 1** в концентрации 120 мг/г в Носителе D (15% Твина 80 по массе носителя)) в течение 3 месяцев

Образец	% Количественное определение (% ЖХ)	Примесь, % (Площадь, %)										Сумма примесей, %
		ОВУ~ 0,19	ОВУ~ 0,66	ОВУ~ 0,76	ОВУ~ 0,78	ОВУ~ 0,79	ОВУ~ 0,80	ОВУ~ 0,94	Соединение 1	ОВУ~ 1,44	ОВУ~ 1,46	
Исходная оценка	102,7	НО	0,06	0,04	0,02	0,02	0,18	0,08	99,57	НО	0,03	0,43
1М_5С	100,7	НО	0,06	0,02	0,04	0,03	0,20	0,07	99,55	НО	0,03	0,45
3М_5С	101,2	НО	0,06	0,02	0,04	0,02	0,20	0,08	99,48	0,04	0,05	0,51
1М_25С/ ОВ 60%	100,8	НО	0,06	0,03	0,04	0,03	0,18	0,08	99,55	НО	0,03	0,45
3М_25С/ ОВ 60%	99,0	НО	0,06	0,02	0,04	0,03	0,18	0,08	99,49	0,04	0,05	0,50
1М_40С/ ОВ 75%	101,2	НО	0,06	0,02	0,04	0,03	0,17	0,08	99,56	НО	0,04	0,44
3М_40С/ ОВ 75%	100,3	0,03	0,06	0,02	0,04	0,03	0,14	0,08	99,51	0,04	0,05	0,49

Пример 9

Химическая стабильность форм в виде растворов

[00205] В Таблице 16 и Таблице 17 показана химическая стабильность Форм Е-1 и F-1 на основе Лабрафака-WL-1349, содержащих **Соединение 1** в концентрациях 60 мг/мл и 100 мг/мл, соответственно, для анализа которых применялся метод ВЭЖХ. При проведении измерений после хранения форм в течение 2 недель или 1 месяца в двух условиях (25 °С/ОВ 60% и 40 °С/ОВ 75%) никаких изменений активности по сравнению с исходными измерениями не обнаружено. Кроме того, при всех условиях хранения в обоих растворах не наблюдалось разложения по сравнению с результатами исходных измерений.

Таблица 16: Химическая стабильность Формы Е-1 (формы на основе Лабрафак-WL-1349, содержащей **Соединение 1** в концентрации 60 мг/мл) в период до 3 месяцев

Пероральный раствор, содержащий Соединение 1 в концентрации 60 мг/мл						
Образец	Описание	Количественное определение, %	Единичные неспецифицируемые примеси, %	Сумма примесей, %	Содержание воды (%)	Активность воды (aw)
Исходная оценка	Прозрачная желтая жидкость	101,0	НО	НО	0,04	0,1685
2Н_25 °С /ОВ 60%	Прозрачная желтая жидкость	101,5	НО	НО	0,18	-
1М_25 °С /ОВ 60%	Прозрачная желтая жидкость	101,5	НО	НО	0,07	-
2Н_40 °С /ОВ 75%	Прозрачная желтая жидкость	100,8	НО	НО	0,13	-
1М_40 °С /ОВ 75%	Прозрачная желтая жидкость	101,9	НО	НО	0,09	-

Таблица 17: Химическая стабильность Формы F-1 (формы на основе Лабрафак-WL-1349, содержащей **Соединение 1** в концентрации 100 мг/мл) в период до 3 месяцев

Пероральный раствор, содержащий Соединение 1 в концентрации 100 мг/мл						
Образец	Описание	Количественное определение, %	Единичные неспецифицируемые примеси, %	Сумма примесей, %	Содержание воды (%)	Активность воды (aw)
Исходная оценка	Прозрачная желтая жидкость	100,5	НО	НО	0,05	0,1710
2Н_25 °С /ОВ 60%	Прозрачная желтая жидкость	100,1	НО	НО	0,16	-
1М_25 °С /ОВ 60%	Прозрачная желтая жидкость	100,9	НО	НО	0,08	-
2Н_40 °С /ОВ 75%	Прозрачная желтая жидкость	99,8	НО	НО	0,17	-
1М_40 °С /ОВ 75%	Прозрачная желтая жидкость	100,6	НО	НО	0,07	-

Пример 10

ФК исследование на обезьянах

[00206] Проведено фармакокинетическое исследование на обезьянах, в котором использовали форму на основе кунжутного масла с концентрацией **Соединения 1** 100 мг/г, форму на основе Гелюцира 44/14 с концентрацией **Соединения 1** 100 мг/г (Форма Гелюцир 1), и две разные формы на основе Лабрафака-WL-1349 с концентрацией **Соединения 1** 100 мг/г. В данном абзаце концентрации 100 мг/г соответствует 100 мг **Соединения 1** в 1 г смеси **Соединение 1** + носитель. Формы вводили совместно с Низкожировым тест-рационом и Среднежировым тест-рационом, и форму на основе Лабрафака-WL-1349 вводили совместно с Низкожировым тест-рационом в дозе 125 мг, перорально (Таблица 18). Доза каждой формы, показанной в Таблице 18, составляла 4 капсулы. В представленной ниже Таблице значения % по массе рассчитаны относительно общей массы носителя без соединения. Каждая когорта включала 4 обезьян.

Таблица 18: Дизайн ФК исследования форм **Соединения 1**, проведенного на обезьянах

Формы:	Пища
P1G1: Раствор кунжутного масла	Среднежировой тест-рацион
P2G1: Носитель Гелюцир 1 (80% (по массе) Гелюцира 44/14, 10% (по массе) ТПГС и 10% (по массе) Твина 80)	Среднежировой тест-рацион
PO1: Носитель Лабрафак С (60% (по массе) Лабрафака WL 1349, 20% (по массе) Лаурогликоля 90, 20% (по массе) Твина 80)	Низкожировой тест-рацион
P1G2: Носитель С (60% (по массе) Лабрафак WL 1349, 20% (по массе) Лаурогликоль 90, 20% (по массе) Твин 80)	Среднежировой тест-рацион
PO2: Носитель D (65% (по массе) Лабрафак WL 1349, 20% (по массе) Лаурогликоль 90, 15% (по массе) Твин 80)	Низкожировой тест-рацион
PO3: Носитель D (65% (по массе) Лабрафак WL 1349, 20% (по массе) Лаурогликоль 90, 15% (по массе) Твин 80)	Среднежировой тест-рацион
Низкое содержание жира: 11.4% жира (в пересчете на калории), около 34 ккал	
Среднее содержание жира: 37.9% жира (в пересчете на калории), около 62 ккал	
Доза: Однократная пероральная доза 125 мг	

[00207] Как показано в Таблице 19, самую высокую биодоступность продемонстрировала форма на основе Гелюцира 44/14 (60,0%). Биодоступность формы P1G2 на основе Лабрафака сопоставима (49.1%) с биодоступностью формы P1G1 на основе кунжутного масла (~40.8%), но форма P1G2 на основе Лабрафака обладает несколько более высокой экспозицией (49.1%). Другое наблюдение заключается в том, что на ФК профилях форм на основе Гелюцира 44/14 и Лабрафака, содержащих **Соединение 1**, отсутствует второй пик, присутствующий на ФК профиле формы, основанной на кунжутном масле. Этот второй пик на ФК

профиле формы на основе кунжутного масла указывает на неизвестный феномен поглощения.

[00208] Как показано также в Таблице 19, наилучшее ослабление положительного эффекта пищи (т.е. меньшее различие биодоступности при введении совместно с Низкожировым тест-рационом по сравнению с введением совместно со Среднежировым рационом) показано при применении формы с Носителем D на основе Лабрафака-WL-1349 (где только носитель содержит 15% (по массе) Твина 80) по сравнению с формой с Носителем С на основе Лабрафака-WL-1349 (где только носитель содержит 20% (по массе) Твина 80). При введении совместно с Низкожировым тест-рационом форма с Носителем D на основе Лабрафака-WL-1349 (где только носитель содержит 15% (по массе) Твина 80) и форма с Носителем С на основе Лабрафака-WL-1349 (где только носитель содержит 20% (по массе) Твина 80) обладают сопоставимой биодоступностью. Однако в случае введения совместно со Среднежировым тест-рационом форма, в которой используется Носитель D, обладает более низкой биодоступностью (29,4%) по сравнению с биодоступностью, наблюдаемой для формы, в которой используется Носитель С (49,1%). Такое меньшее различие биодоступности при введении совместно с Низкожировым тест-рационом и Среднежировым тест-рационом в случае использования Носителя D (15% Твина 80) по сравнению с Носителем С (20% Твина 80) является неожиданным. Это означает, что форма, содержащая Соединение 1 в Носителе D может быть более желательным, поскольку ее можно вводить независимо от приема пищи. В представленной ниже Таблице % (по массе) относится к количеству Твина в носителе (без соединения).

Таблица 19: Результаты ФК исследования на мышах (ФК параметры) для разных форм, содержащих **Соединение 1** (при п/о введении, 125 мг)

Форма	Пища (% жира)	T _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)	С _{max} (ч)	AUC _{last} (ч*нг/мл)	AUC _{0-24ч} (ч*нг/мл)	С _{ср. 0-24ч} (нг/мл)	С _{24ч} (нг/мл)	F** (%)
Раствор кунжутного масла* (P1G1)	37,9%	6,94	5,3	2080	10800	10200	416	77,8	40,8

Форма	Жиры (% жира)	T _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)	Сма х (ч)	AUC _{last} (ч*нг/мл)	AUC _{0-24ч} (ч*нг/мл)	C _{ср. 0- 24ч} (нг/мл)	C _{24ч} (нг/мл)	F** (%)
Гелюцир 44/14 (P2G1)		8,25	4,0	4050	15800	15400	641	43,4	60,0
Твин 20% (по массе) (PO1)	11,4%	5,60	4,0	742	3220	3220	134	10,5	13,4
Твин 20% (по массе) (P1G2)	37,9%	8,87	4,5	2690	12900	12600	524	37,7	49,1
Твин 15% (по массе) (PO2)	11,4%	7,25	4,0	689	3040	3010	125	13,6	14,0
Твин 15% (по массе) (PO3)	37,9%	5,15	4,0	1110	5660	5660	236	17,2	29,4

* Одно животное было исключено из расчетов; ** F рассчитана по отношению к в/в дозе 0,5 мг/кг (1,3 мг) в Исследовании II (дозы с поправкой на массу тела).

a: T_{last} 16,5 ч; b: T_{last} 14,0 ч.

Пример 10а

Скрининг дополнительных фармацевтически приемлемых масел («масел»), ПАВ и ко-ПАВ, основанный на растворимости

[00209] Выполнена оценка 36 различных вспомогательных веществ, включая фармацевтически приемлемые масла, ПАВ и ко-ПАВ, в контексте растворимости **Соединения 1**. Растворимость показана в Таблице 20. Для того чтобы увеличить содержание лекарственного средства, желательна более высокая растворимость **Соединения 1** в маслах.

Таблица 20: Растворимость в скрининговых исследованиях вспомогательных веществ для СЭСДЛС

	Компонент	Раствори- мость мг/мл	Температур а	
Глицериды	Кунжутное масло	139	КТ	Масла

	Компонент	Растворимость мг/мл	Температура	
	Оливковое масло	135	КТ	
	Масло соевых бобов	110,59	КТ	
	Кукурузное масло	115,34	КТ	
	Масло семян хлопка	111,76	КТ	
	Майсине СС	90,34	КТ	
	Пе Цеол	ПГ 0,8 мг		
	Лабрафак липофильный WL1349	140,92	КТ	
	Лабрафак РG	221,91	КТ	
	Лабрафак МС60	Полутвердый		
	Касторовое масло	Слабительное		
	Арахисовое масло	Не соответствует НКП		
Сложные эфиры полиглицерола	Плюрол Олейк СС 497	50-100 (диапазон)		ко-ПАВ
Сложные эфиры пропиленгликоля	Лаурогликоль FC C	159,7	КТ	
	Каприол Р GMS	183,74	КТ	
	Каприол 90	124,54	КТ	
	Лаурогликоль 90	133,48	КТ	
Сложные эфиры полиоксилглицеридов и ПЭГ	Лабрафил M1944CS	100,75	КТ	Вододиспергируемые ПАВ
	Лабрафил M2125CS	118,61	КТ	
	Лабрафил	Твердый ²		

	Компонент	Растворимость мг/мл	Температура	
	M2130CS			
	Лабразол	35,73	КТ	
	ТПГС	195	45	
	Гелюцир 44/14	269	45	
	Гелюцир 48/16	Твердый		
	Гелюцир 50/13	Твердый		
Дополнительные ПАВ	Твин 80	25-50 (диапазон)		Другие ПАВ
	Твин 20	Нефильтруемый		
	Твин 40	Не соответствует НКП		
	Твин 60	50-100 (диапазон)		
	Спан 80	Твердый		
	Спан 20	Не соответствует НКП		
	Спан 60	Не соответствует НКП		
	Триэтилцитрат	30,06	КТ	
	Полоксамер 124	Не соответствует НКП		
	Полоксамер 331	Не соответствует НКП		

Скрининг форм СЭСДЛС: Исследования прозрачности фазы и растворимости

[00210] Как показано в Таблице 20, формы СЭСДЛС могут быть получены при использовании ряда фармацевтически приемлемых масел. Однако выбор ПАВ и ко-

ПАВ может быть ограничен по следующим причинам: (а) некоторые коммерческие ПАВ произведены в условиях, не соответствующих требованиям Надлежащей производственной практики, и поэтому их медицинское применение невозможно, (б) некоторые вспомогательные вещества не могут быть использованы в составе форм, представляющих собой пероральный раствор, поскольку находятся в полутвердом физическом состоянии, и/или (с) некоторым ПАВ присущи проблемы, связанные со смешиваемостью, приводящие к физической нестабильности, включая выпадение лекарственного средства в осадок. Для того чтобы получить оптимизированную форму СЭСДЛС, объединяющую в себе масло, ПАВ и ко-ПАВ, учитывают несколько аспектов формы, например: безопасный уровень суточного потребления вспомогательных веществ, растворимость лекарственного средства в формах СЭСДЛС, стойкость к разрушению/выпадению лекарственного средства в осадок, физическую и химическую стабильность, биологические характеристики и фармакокинетику. На основании перечисленных критериев были выбраны два ко-ПАВ (Лаурогликоль 90 и Каприол 90) и ПАВ (Твин 80) для получения дополнительных форм СЭСДЛС. На профиле формы, содержащей только кунжутное масло, присутствовал второй пик, показанный на Фиг. 3.

[00211] Как показано в Таблице 21 в исследованиях прозрачности фаз и растворимости были изучены 15 форм СЭСДЛС. В представленной ниже Таблице значения % по массе рассчитаны относительно общей массы носителя без соединения. Большинство форм СЭСДЛС (например, на основе оливкового масла, на основе Лабрафака-WL-1349 и т.д.) были прозрачными и обеспечивали высокую растворимость лекарственного средства. Растворимость **Соединения 1** была наиболее высокой в формах, основанных на Лабрафаке PG и Лабрафаке WL 1349. Из дальнейшего скрининга были исключены формы СЭСДЛС, которые опалесцировали или продемонстрировали существенно более низкую растворимость лекарственного средства. Итак, для ФК исследования на обезьянах были выбраны 6 форма (Таблица 21, Прототипы № 4, 6, 10, 12, 14, и 15).

Таблица 21: Состав форм СЭСДЛС, оценка которых была выполнена в ФК исследовании на обезьянах

Прототип	Компоненты-вспомогательные вещества			Наблюдения	
	Масло-солюбилизатор (65% по массе)	Ко-ПАВ (20% по массе)	ПАВ (15% по массе)	Прозрачность при визуальной оценке	Растворимость Соединения 1 (мг/мл при КТ)
1	Майсин СС	Капроил 90	Твин 80	Прозрачный	108,54
2	Майсин СС	Лаурогликоль 90	Твин 80	Прозрачный	103,85
3	Оливковое масло	Капроил 90	Твин 80	Прозрачный	130,2
4	Оливковое масло	Лаурогликоль 90	Твин 80	Прозрачный	135,32
5	Кукурузное масло	Капроил 90	Твин 80	Опалесцирующий	НП
6	Кукурузное масло	Лаурогликоль 90	Твин 80	Прозрачный	131,45
7	Кунжутное масло	Капроил 90	Твин 80	Опалесцирующий	НП
8	Кунжутное масло	Лаурогликоль 90	Твин 80	Прозрачный	136,13
9	Лабрафак WL 1349	Капроил 90	Твин 80	Прозрачный	129,08
10	Лабрафак WL 1349	Лаурогликоль 90	Твин 80	Прозрачный	176,2
11	Масло соевых бобов	Капроил 90	Твин 80	Опалесцирующий	НП
12	Масло соевых бобов	Лаурогликоль 90	Твин 80	Прозрачный	128,17
13	Масло семян хлопка	Капроил 90	Твин 80	Опалесцирующий	НП
14	Масло семян хлопка	Лаурогликоль 90	Твин 80	Прозрачный	132,47
15	Лабрафак PG	Лаурогликоль 90	Твин 80	Прозрачный	233,10

[00212] В ФК исследованиях на обезьянах, показанных в Таблице 22, была

выполнена оценка шести форм из Таблицы 21, продемонстрировавших прозрачность фазы и хорошую или отличную растворимость **Соединения 1**. В следующей таблице % по массе рассчитаны относительно общей массы носителя и соединения. Все шесть форм были стойкими к разрушению. Формы на основе майсина СС, показанные в Таблице 21, исключили из дальнейшей оценки из-за относительно низкой растворимости **Соединения 1** в этих формах. Формы, содержащие ко-ПАВ Капроил, были исключены из-за токсичности вспомогательного вещества.

Таблица 22: Состав форм СЭСДЛС, оценка которых была выполнена в ФК исследовании на обезьянах

Форма №	Соединение 1 (% по массе)	Солюбилизатор (% по массе)	ПАВ (% по массе)	Ко-ПАВ (% по массе)	Стойкость к разрушению
1	10,39	Масло семян хлопка (58,25)	Твин 80 (17,92)	Лаурогликоль 90 (13,44)	Да
2	10,39	Масло соевых бобов (58,25)	Твин 80 (17,92)	Лаурогликоль 90 (13,44)	Да
3	10,39	Лабрафак PG (58,25)	Твин 80 (17,92)	Лаурогликоль 90 (13,44)	Да
4	10,39	Оливковое масло (58,25)	Твин 80 (17,92)	Лаурогликоль 90 (13,44)	Да
5	10,39	Кукурузное масло (58,25)	Твин 80 (17,92)	Лаурогликоль 90 (13,44)	Да
6	10,39	Лабрафак WL 1349 (58,25)	Твин 80 (17,92)	Лаурогликоль 90 (13,44)	Да

[00213] В каждую группу были включены по 3 обезьяны, которым вводили соответствующие формы, содержащие **Соединение 1** в дозе 50 мг/кг. За 30 минут до введения дозы обезьян кормили жидкой пищей со средним содержанием общего

жира 0,23 г/мл, в количестве 5 мл/кг. Результаты ФК исследования на обезьянах показаны на Фиг. 4а-4с. Установлено, что все формы СЭСДЛС обладают биодоступностью при пероральном введении обезьянам и имеют сходные T_{max} (Таблица 23). Для большинства форм СЭСДЛС, включая форму на основе Лабрафака WL 1349 (Форма 6), был обнаружен желаемый ФК профиль, включая неожиданное отсутствие второго пика. Второй пик наблюдался после введения формы на основе кунжутного масла и Формы 4. В течение первых 4 часов ФК профили форм на основе масла соевых бобов, Лабрафака PG и оливкового масла были сходными по сравнению с формой на основе Лабрафака WL 1349 (Фиг. 5а-5с). Самые высокие значения C_{max} и AUC достигались после введения формы на основе масла семян хлопка (Фиг. 5b и 5с).

[00214] Наименьшая изменчивость ФК параметров и желаемые концентрации в плазме при минимальном отношении максимального эффекта к остаточному (различии между C_{max} и $C_{ост}$) наблюдалось для формы на основе Лабрафака WL 1349, Таблица 23. На ФК профилях форм 1-3, 5 и 6 отсутствовал пик (выброс) в фазе выведения, присутствовавший на профилях формы, содержащей только кунжутное масло, и Формы 4.

Таблица 23: Результаты, полученные для форм СЭСДЛС, в ФК исследовании, проведенном на обезьянах

Группа	Животное	$T_{1/2}$ ч	T_{max} ч	C_{max}	AUC_{last}
Форма 1 (на основе масла семян хлопка)	1	8,8	4,0	3030	14593
	2	10,0	4,0	2310	14177
	3	3,9	4,0	2070	6532
	Среднее	7,6	4,0	2470	11767
	СО	3,3	0,0	500	4539
	% СО	43,1	0,0	20,2	38,6
Форма 2 (на основе масла соевых бобов)	4	6,8	4,0	1080	5014
	5	9,9	4,0	1530	8430
	6	9,9	4,0	408	2147

Группа	Животное	T _{1/2} ч	T _{max} ч	C _{max}	AUC _{last}
	Среднее	8,9	4,0	1006	5197
	СО	1,8	0,0	565	3146
	% ОСО	20,5	0,0	56,1	60,5
Форма 3 (на основе Лабрафака РG)	7	3,4	4,0	575	3402
	8	5,8	4,0	2070	7641
	9	4,9	4,0	1730	10991
	Среднее	4,7	4,0	1458	7345
	СО	1,2	0,0	784	3803
	% ОСО	25,1	0,0	53,7	51,8
Форма 4 (на основе оливкового масла)	10	6,0	6,0	1480	10354
	11	4,0	2,0	1340	7180
	12	7,6	2,0	1230	8027
	Среднее	5,9	3,3	1350	8520
	СО	1,8	2,3	125	1643
	% ОСО	30,7	69,3	9,3	19,3
Форма 5 (на основе кукурузного масла)	13	9,6	4,0	2510	12584
	14	4,0	4,0	1410	6986
	15	4,8	6,0	1160	6665
	Среднее	6,2	4,7	1693	8745
	СО	3,0	1,2	718	3329
	% ОСО	49,0	24,7	42,4	38,1
Форма 6	16	18,8	6,0	989	6079
	17	7,3	4,0	772	4807
	18	10,7	4,0	795	5967

Группа	Животное	T _{1/2} ч	T _{max} ч	C _{max}	AUC _{last}
	Среднее	12,3	4,7	852	5618
	СО	5,9	1,2	119	704
	% ОСО	48,4	24,7	14,0	12,5

Таблица 23а: Результаты, полученные для форм СЭСДЛС, в ФК исследовании, проведенном на обезьянах - Биодоступность

Группа	Животное	AUC _{last/D}	AUC _∞	AUC _{∞/D}	AUC%extrap	F%
Форма 1 (на основе масла семян хлопка)	1	292	14660	293	0,46	47
	2	284	14284	286	0,75	45
	3	131	6570	131	0,58	21
	Среднее	235	11838	237	0,60	38
	СО	90,8	4566	91,3	0,15	14
	% ОСО	38,6	38,6	38,6	24,8	38,6
Форма 2 (на основе масла соевых бобов)	4	100	5066	101	1,03	16
	5	169	8598	172	1,95	27
	6	42,9	2224	44,5	3,45	7
	Среднее	104	5296	106	2,14	17
	СО	62,9	3193	63,9	1,22	10
	% ОСО	60,5	60,3	60,3	56,9	60,3
Форма 3 (на основе Лабрафака PG)	7	68,0	3429	68,6	0,77	11
	8	153	7685	154	0,57	24
	9	220	11030	221	0,36	35
	Среднее	147	7381	148	0,57	23
	СО	76,1	3810	76,2	0,21	12
	% ОСО	51,8	51,6	51,6	36,8	51,6

Группа	Животное	AUClast/D	AUC ∞	AUC ∞ /D	AUC%extrap	F%
Форма 4 (на основе оливкового масла)	10	207	10465	209	1,06	33
	11	144	7278	146	1,35	23
	12	161	8105	162	0,95	26
	Среднее	170	8616	172	1,12	27
	CO	32,9	1654	33,1	0,21	5
	% OCO	19,3	19,2	19,2	18,3	19,2
Форма 5 (на основе кукурузного масла)	13	252	12661	253	0,60	40
	14	140	7055	141	0,98	22
	15	133	6701	134	0,54	21
	Среднее	175	8806	176	0,71	28
	CO	66,6	3343	66,9	0,24	11
	% OCO	38,1	38,0	38,0	34,0	38,0
Форма 6	16	122	6309	126	3,65	20
	17	96,1	4863	97,3	1,15	15
	18	119	6117	122	2,45	19
	Среднее	112	5763	115	2,42	18
	CO	14,1	785	15,7	1,25	2
	% OCO	12,5	13,6	13,6	51,6	13,6

[00215] Проведены исследования стабильности некоторых форм, предложенных в настоящей заявке, которые продемонстрировали хорошую стабильность в различных условиях. Исследования стабильности других форм, например, Форм 1-5, не проводились, но следует ожидать, что их стабильность будет сопоставимой со стабильностью изученных форм.

[00216] В определенных вариантах осуществления изобретения 20% (по массе) Лаурогликоля (значения % по массе рассчитаны относительно общей массы носителя) может способствовать поддержанию однофазного раствора.

[00217] Одно из преимуществ **Формы 6** по сравнению с формой **Соединения 1** на основе только кунжутного масла, заключается в том, что **Форма 6**, содержащая 10% (по массе) и 12% (по массе) **Соединения 1**, стабильна при КТ, тогда как максимальное рекомендуемое содержание **Соединения 1** в форме на основе только кунжутного масла составляет лишь 10% (по массе). Кроме того, в то время как форма **Соединения 1** в кунжутном масле продемонстрировала химическую стабильность только при КТ, **Форма 6** продемонстрировала несколько лучшую химическую стабильность в условиях ускоренного старения и более длительное сохранение стабильности. Еще одно преимущество **Формы 6** по сравнению с формой **Соединения 1** на основе только кунжутного масла относится к мицеллообразованию и солюбилизации в жидкостях желудочно-кишечного тракта; **Форма 6** выполнена с возможностью самоэмульгирования, тогда как для формы на основе только кунжутного масла необходимы содержащиеся в кишечнике поверхностно-активные вещества. Наконец, для формы на основе кунжутного масла показан 2,7-кратный эффект пищи (отношение биодоступности при приеме совместно с пищей с низким/средним содержанием жира), тогда как для **Формы 6** наблюдался 1,96-кратный эффект пищи.

Пример 11

*Технологичность капсул, содержащих **Соединение 1** в составе формы на основе Лабрафака-WL-1349*

(i). Вязкость носителя, содержащегося в формах на основе Лабрафака

[00218] Выполняли калибровку вискозиметра Брукфильда, оснащенного шпинделем CP-51 (шпинделем для измерения средней и высокой вязкости). При самой высокой скорости вращения 200 об/мин вязкость **Формы D** (содержащей носитель на основе Лабрафака-WL-1349 и 15% Твина 80) составляла 23,56 сантипуаз. Приемлемая вязкость для инкапсуляции смеси, содержащей DP-носитель, должна составлять от 0,222 до 3000 сантипуаз.

(ii). Поглощение влаги компонентами носителя формы на основе Лабрафака-WL-1349-

[00219] На фигуре 6 показано поглощение влаги компонентами твердой желативной капсулы, содержащей жидкую форму. Водное равновесие можно

описать кривыми, показанными на фигуре 3 и отражающей изменения влажности/сухости. Ожидается, что пока содержание воды в желатине остается в диапазоне от 11 до 16%, вода не будет оказывать значимого влияния на хрупкость капсул. В Таблице 25 показан анализ влияния отдельных компонентов формы на основе Лабрафака-WL-1349 на поглощение влаги.

[00220] И Лабрафак-WL-1349, и Лаурогликоль 90 обладают очень низкой потенциальной способностью поглощения влаги. Хотя Твин 80 является гигроскопичным веществом, его содержание в носителе составляет лишь 15% (по массе), и ожидается, что он не повлияет на целостность оболочки капсулы во время хранения.

Таблица 25: Анализ влияния отдельных компонентов форм С-1 и D-1 на основе Лабрафака-WL-1349 на поглощение влаги

Компонент	Форма С-1 (20% Твина 80)		Форма D-1 (15% Твина 80)		Описание / Критерии	Уровень риска
	% (по массе)	мг / единица	% (по массе)	мг / единица		
Соединение 1	10	50	10	50		НП
Лабрафак липофильный WL 1349	54	270	58,5	292,5	Среднецепочечные триглицериды фракционированных растительных C ₈ и C ₁₀ жирных кислот (в основном фракционированное кокосовое масло или пальмоядровое масло) с ГЛБ = 1; не прогоркающие; не являющиеся очень малогигроскопичными	Низкий
Лаурогликоль 90	18	90	18	90	Неионогенный, не растворимый в воде	Низкий

Компонент	Форма С-1 (20% Твина 80)		Форма D-1 (15% Твина 80)		Описание / Критерии	Уровень риска
	% (по массе)	мг / единица	% (по массе)	мг / единица		
					ПАВ, используемый в качестве ко-ПАВ, представляет собой моно- и дистеараты лауриновой кислоты (C12) и пропиленгликоля с ГЛБ = 3	
Твин 80	18	90	13,5	67,5	Полисорбаты, содержащие 20 единиц оксиэтилена, являются гидрофильными, гигроскопичными, неионогенными ПАВ, которые используются в качестве эмульгирующих средств	Средний - Высокий

Пример 12

Способ получения перорального раствора Соединения 1

[00221] Масло, композицию пропиленгликоль лауратов (Лаурогликоль 90) и полисорбат 80 (Твин 80) взвешивали, вносили в контейнер и перемешивали до образования однородного раствора. К этому раствору добавляли **Соединение 1**. Полученную смесь перемешивали до получения желтого раствора. После этого раствор оценивали визуально и под микроскопом на предмет отсутствия кристаллов **Соединения 1**. Раствором заполняли бутылку из темного стекла, закрывали и запечатывали колпачком с защитой от вскрытия детьми. К смеси без **Соединения 1**

или к смеси, содержащей **Соединение 1**, может быть добавлено необязательное вкусоароматическое вещество.

Пример 13

Способ приготовления полутвердой пищи

Пример 13а: *Мясо низкой жирности (обеспечивающее 15% калорий за счет жира):*

[00222] Гомогенизированную пищу готовили следующим образом:

Суточную порцию пищи массой 30 г (содержащей около 6% жира по массе) взвешивали в контейнере. В контейнер добавляли 90 мл воды, затем содержимое контейнера гомогенизировали.

[00223] В группах, получавших рационы с низкой жирностью, животных не кормили в течение ночи и вводили обычную гомогенизированную пищу через зонд для энтерального питания в количестве 37,5 мл/животное (приблизительно 15 мл/кг) приблизительно за 30 мин до введения дозы. Оставшийся рацион, приблизительно 90 г, животные получали через 4 часа после введения дозы.

Пример 13б: *Мясо средней жирности (обеспечивающее 38% калорий за счет жира):*

[00224] Гомогенизированную пищу готовили следующим образом:

80 г пищи взвешивали в контейнере. В контейнер добавляли 15 мл пригодного в пищу кукурузного масла и немного воды и оставляли для размягчения пищи приблизительно на 30 мин. В течение 20 мин гомогенизировали, добиваясь тщательного перемешивания, и добавляли воду до конечного объема 250 мл.

[00225] В группах, получавших рационы средней жирности, животных не кормили в течение ночи и вводили обычную гомогенизированную пищу через зонд для энтерального питания в количестве 37,5 мл/животное (приблизительно 15 мл/кг) приблизительно за 30 мин до введения дозы. Оставшийся рацион, приблизительно 103 г, животные получали через 4 часа после введения дозы.

[00226] Описания всех публикаций, патентов, патентных заявок и опубликованных патентных заявок, упоминаемых в настоящем документе

включены во всей полноте в настоящую заявку посредством ссылки.

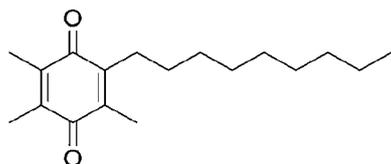
[00227] Несмотря на то, что описанное выше изобретение описано довольно подробно посредством иллюстративных вариантов осуществления и примеров для упрощения понимания, специалистам в данной области должно быть ясно, что на практике в отношении данного изобретения можно выполнить некоторые изменения и модификации. Таким образом, описание и примеры изобретения не должны быть истолкованы, как ограничивающие объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

a) от около 48% (по массе) до около 70% (по массе) фармацевтически приемлемого масла, от около 12% (по массе) до около 25% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов, и от около 8% (по массе) до около 20% (по массе) полисорбата 80;

b) от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1**:



и/или его гидрохинонной формы; где **Соединение 1** и/или его гидрохинонная форма необязательно представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения; и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон представлено гидратом и/или сольватом, то от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате; и

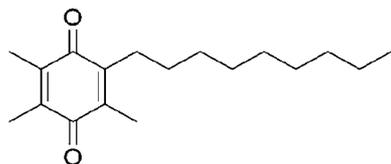
c) от 0% (по массе) до около 2% (по массе) необязательного вкусоароматического вещества;

где сумма процентов (по массе) **Соединения 1**, фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов, полисорбата 80, и необязательного вкусоароматического вещества составляет 100%.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая:

a) от около 52% (по массе) до около 65% (по массе) фармацевтически приемлемого масла, от около 17% (по массе) до около 20% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов, и от около 13% (по массе) до около 20% (по массе) полисорбата 80;

b) от около 1% (по массе) до около 12% (по массе) **Соединения 1**:



и/или его гидрохинонной формы; где **Соединение 1** и/или его гидрохинонная форма необязательно представлены гидратом и/или сольватом указанного соединения; и когда **Соединение 1**, и/или его гидрохинон представлено

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

гидратом и/или сольватом, то от около 1% (по массе) до около 12% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате; и

с) от 0% (по массе) до около 2% (по массе) необязательного вкусоароматического вещества;

где сумма процентов (по массе) **Соединения 1**, фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов, полисорбата 80, и необязательного вкусоароматического вещества составляет 100%.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где соотношение фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет

около 55-75 частей по массе фармацевтически приемлемого масла,

около 15-25 частей по массе композиции пропиленгликоль лауратов,

около 10-20 частей по массе полисорбата 80, или

где соотношение составляет 55-75:15-25:10-20 по массе; и

где сумма частей фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 равна 100.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-3, где соотношение фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет

около 60-65 частей по массе фармацевтически приемлемого масла,

около 20-25 частей по массе композиции пропиленгликоль лауратов,

около 15-20 частей по массе полисорбата 80, или

или где соотношение составляет 60-65:20-25:15-20; и

где сумма частей фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет 100.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-4, где соотношение фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет

около 60 частей по массе фармацевтически приемлемого масла,

около 20 частей по массе композиции пропиленгликоль лауратов,

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

около 20 частей по массе полисорбата 80, или

где соотношение составляет 60:20: 20.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-4, где соотношение фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет

около 65 частей по массе фармацевтически приемлемого масла,

около 20 частей по массе композиции пропиленгликоль лауратов,

около 15 частей по массе полисорбата 80, или

где соотношение составляет 60:20:15.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-6, где фармацевтически приемлемое масло

выбрано из группы, включающей одно или несколько следующих масел: лабрафак-подобное масло (Лабрафак WL 1349 или Лабрафак PG), кунжутное масло, масло семян хлопка, масло соевых бобов, оливковое масло, и кукурузное масло; или

выбрано из группы, включающей одно или несколько следующих масел: лабрафак-подобное масло (Лабрафак WL 1349 или Лабрафак PG), масло семян хлопка, масло соевых бобов, и кукурузное масло; и

где необязательно выбрано одно фармацевтически приемлемое масло.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, где фармацевтически приемлемым маслом является лабрафак-подобное масло (Лабрафак WL 1349 или Лабрафак PG).

9. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, где фармацевтически приемлемым маслом является кунжутное масло.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, где фармацевтически приемлемым маслом является масло соевых бобов.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, где фармацевтически приемлемым маслом является Лабрафак WL 1349.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, где фармацевтически приемлемым маслом является оливковое масло.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

13. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, где фармацевтически приемлемым маслом является кукурузное масло.
14. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, где фармацевтически приемлемым маслом является масло семян хлопка.
15. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-14, где композицией пропиленгликоль лауратов является Лаурогликоль 90.
16. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-15, где полисорбатом 80 является Твин 80.
17. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-16, где фармацевтическая композиция содержит от около 1% (по массе) до около 12% (по массе), от около 4% (по массе) до около 12% (по массе), или от около 5% (по массе) до около 10% (по массе) **Соединения 1**.
18. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-17, где фармацевтическая композиция содержит около 5% (по массе), около 6% (по массе), около 7% (по массе), около 8% (по массе), около 9% (по массе), или около 10% (по массе) **Соединения 1**.
19. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-18, где фармацевтическая композиция содержит около 5% (по массе) **Соединения 1**.
20. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-18, где фармацевтическая композиция содержит около 6% (по массе) **Соединения 1**.
21. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-18, где фармацевтическая композиция содержит около 10% (по массе) **Соединения 1**.
22. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-21, где фармацевтическая композиция содержит от около 50 мг до около 120 мг **Соединения 1** в композиции, от около 50 мг до около 100 мг **Соединения 1** в композиции, около 60 мг до около 100 мг **Соединения 1** в композиции, около 100 мг до около 120 мг **Соединения 1** в композиции, около 50 мг **Соединения 1** в композиции, около 60 мг **Соединения 1** в композиции, или около 100 мг **Соединения 1** в композиции.
23. Фармацевтическая композиция по п.1-22, где фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре от около 15 °С до около 25 °С, или при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60%, или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

одного месяца, по меньшей мере, около трех месяцев, или по меньшей мере, около шести месяцев.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-22, где в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С, или при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60%, или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-22, где в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С, или при температуре около 25 °С и относительной влажности около 60% в течение, по меньшей мере, около одного месяца или по меньшей мере, около шести месяцев.

26. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-22, где в фармацевтической композиции отсутствуют кристаллы с двойным лучепреломлением при хранении при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около одного месяца.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-26, где суммарный уровень примесей увеличивается на 25% или менее от исходного суммарного уровня примесей до следующего измерения суммарного уровня примесей при хранении при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, около трех месяцев, где исходный суммарный уровень примесей необязательно измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день получения; и где следующий суммарный уровень примесей измеряют после хранения в течение около 3 месяцев.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1- 27, где при следующем измерении суммарный уровень примесей составляет около 1% или менее, около 0,5% или менее, или около 0,4% или менее.

29. Фармацевтическая композиция по п.27 или п. 28, где активность фармацевтической композиции изменяется на 2% или менее относительно исходной активности после хранения при температуре от около 15 °С до 25 °С, или температуре около 25 °С и относительной влажности около 60%, или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца; где исходную активность

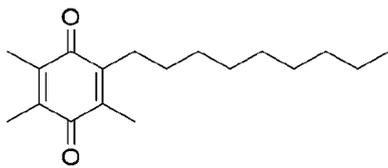
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

необязательно измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день в получения.

30. Фармацевтическая композиция по п. 27 или п. 28, где разложение фармацевтической композиции составляет около 1% или менее относительно исходного уровня после хранения при температуре от около 15 °С до около 25 °С, или около 25 °С и относительной влажности около 60%, или при температуре около 40 °С и относительной влажности около 75% в течение, по меньшей мере, одного месяца; где исходный уровень разложения необязательно измеряют в день получения фармацевтической композиции и до ее хранения в день получения.

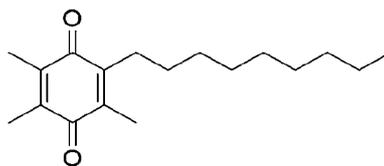
31. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-22, где фармацевтическая композиция сохраняет стабильность при хранении при температуре около 5 °С в течение, по меньшей мере, около 4 недель.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-31, где б) представляет собой **Соединение 1**

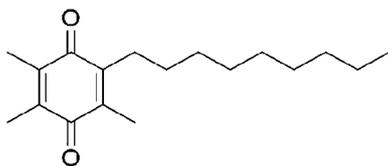


, или один или несколько членов, выбранных из группы, включающей гидраты и сольваты указанного соединения.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-32, где б) представляет собой **Соединение 1**



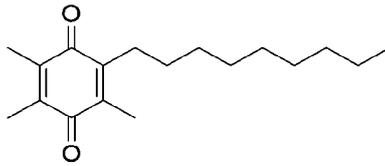
34. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-31, где б) представляет собой гидрохинонную форму **Соединения 1**



, или один или несколько членов, выбранных из группы, включающей ее гидраты и сольваты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

35. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-31, и 34, где b) представляет собой гидрохинонную форму **Соединения 1**.



36. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-35, где фармацевтическая композиция представляет собой пероральную фармацевтическую композицию.

37. Фармацевтическая композиция по п. 36, где пероральная фармацевтическая композиция находится в капсуле.

38. Фармацевтическая композиция по п.37, где капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

39. Фармацевтическая композиция по п.40, где содержание воды в желатине твердой желатиновой капсулы составляет около 20% или менее, от около 10% до около 20%, или от около 11% до около 16% при хранении в течение около одного месяца, около одного или более месяцев, около трех месяцев, или около трех или более месяцев.

40. Фармацевтическая композиция по пунктам 1-36, где пероральная фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 36-40, где биодоступность фармацевтической композиции при введении совместно с Низкожировым тест-рационом отличается от биодоступности при введении совместно со Среднежировым тест-рационом, при относительном различии около 90% или менее, около 85% или менее, около 80% или менее, около 75% или менее, около 70% или менее, или около 65% или менее; где необязательно фармацевтически приемлемым маслом является лабрафак-подобное масло (предпочтительно, Лабрафак WL 1349), композицией пропиленгликоль лауратов является Лаурогликоль 90, и полисорбатом 80 является Твин 80; и где дополнительно необязательно соотношение фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет около 65:20:15.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 36-40, где биодоступность при пероральном введении совместно со Среднежировым тест-рационом составляет от около 45% до около 55%, от около 40 до около 50%, от около 49%; где необязательно фармацевтически приемлемым маслом является лабрафак-подобное масло (предпочтительно, Лабрафак WL 1349), композицией пропиленгликоль лауратов является

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

Лаурогликоль 90, и полисорбатов 80 является Твин 80; и где дополнительно необязательно соотношение лабрафак-подобного масла (предпочтительно, Лабрафак WL 1349) и Лаурогликоль 90, и полисорбата 80 составляет около 60:20:20.

43. Фармацевтическая композиция по пунктам 36-40 и 42, где биодоступность при пероральном введении совместно с Низкожировым тест-рационом составляет от около 10% до около 15%, в некоторых вариантах осуществления изобретения, около 13%; где необязательно фармацевтически приемлемым маслом является лабрафак-подобное масло (предпочтительно, Лабрафак WL 1349), композицией пропиленгликоль лауратов является Лаурогликоль 90, и полисорбатов 80 является Твин 80; и где дополнительно необязательно соотношение фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет около 60:20:20.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 36-40, где биодоступность при пероральном введении совместно со Среднежировым тест-рационом составляет от около 15% до около 40%, от 25% до около 35%, около 29%; где необязательно соотношение по массе фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет около 65:20:15; и где дополнительно необязательно фармацевтически приемлемым маслом является лабрафак-подобное масло (Лабрафак WL 1349 или Лабрафак PG), масло семян хлопка, масло соевых бобов, оливковое масло, или кукурузное масло; композицией пропиленгликоль лауратов является Лаурогликоль 90; и полисорбатов 80 является Твин 80.

45. Фармацевтическая композиция по пунктам 36-40 и 44, где биодоступность при пероральном введении совместно с Низкожировым тест-рационом составляет от около 10% до около 15%, в некоторых вариантах осуществления изобретения, около 14%; где необязательно фармацевтически приемлемым маслом является лабрафак-подобное масло (предпочтительно, Лабрафак WL 1349), композицией пропиленгликоль лауратов является Лаурогликоль 90, и полисорбатов 80 является Твин 80; и где дополнительно необязательно соотношение фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов и полисорбата 80 составляет около 65:20:15.

46. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-45, где фармацевтическая композиция содержит вкусоароматическое вещество.

47. Фармацевтическая композиция по пунктам 1-46, где количество вкусоароматического вещества составляет менее 1% (по массе).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

48. Фармацевтическая композиция по пунктам 46 и 47, где вкусоароматическое вещество выбрано из группы, включающей натуральные оттенки, натуральные фруктовые оттенки, искусственные оттенки, искусственные фруктовые оттенки, интенсификаторы вкусоароматических свойств и их смеси.

49. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 46-48, где вкусоароматическое вещество является маслорастворимым.

50. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 46-49, где вкусоароматическое вещество имеет оттенок, выбранный из группы, включающей малину, пунш, вишню, клубнику и чернику.

51. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 46-50, где вкусоароматическое вещество имеет аромат, выбранный из группы, включающей малину, пунш, вишню, клубнику и чернику.

52. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-45, где фармацевтическая композиция не содержит вкусоароматического вещества.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-35, где фармацевтическая композиция представляет собой трансдермальную фармацевтическую композицию.

54. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пунктов 1-53, включающий:

стадию а) приготовление смеси, включающей от около 48% (по массе) до около 70% (по массе) фармацевтически приемлемого масла, от около 12% (по массе) до около 25% (по массе) композиции пропиленгликоль лауратов, и от около 8% (по массе) до около 20% (по массе) композиции полисорбата 80, и от 0% (по массе) до около 2% (по массе) необязательного вкусоароматического вещества;

стадию б) добавление в смесь, полученную на стадии а), от около 1% (по массе) до около 15% **Соединения 1** и/или его гидрохинонной формы, где **Соединение 1** и/или его гидрохинонная форма необязательно представлены его гидратом и/или сольватом; и перемешивание,

и когда **Соединение 1** и/или его гидрохинон представлено гидратом и/или сольватом указанного соединения, то от около 1% (по массе) до около 15% (по массе) **Соединения 1** и/или его гидрохинона не включает массу воды в гидрате или массу растворителя в сольвате; и

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

где сумма процентов (по массе) **Соединения 1**, фармацевтически приемлемого масла, композиции пропиленгликоль лауратов, полисорбата 80, и необязательного вкусоароматического вещества составляет 100%.

55. Способ по п. 54, где стадия b) осуществляется при комнатной температуре.

56. Способ по п. 54 или 55, где **Соединение 1** на стадии b) является полиморфом ангидрата 2,3,5-триметил-6-нонилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона, где на дифракционной рентгенограмме полиморфа присутствуют характеристические пики, по меньшей мере, со следующими угловыми координатами, причем угловые координаты могут отличаться на ± 0.2 : 4.10, 12.12, и 16.14, и где характеристические пики измеряют при использовании источника $\text{Cu K}\alpha 1$, при длине волны 1,540598 Å и при комнатной температуре или при температуре 23-25 °C.

57. Способ по любому из пунктов 54-56, где перемешивание осуществляется до получения прозрачного раствора форм.

58. Способ по п. 57, где раствор оценивают визуально и под микроскопом на предмет отсутствия кристаллов **Соединения 1**.

59. Способ по любому из пунктов 54-58, где **Соединение 1** добавляют и перемешивают в условиях защиты от света или при желтом свете.

60. Фармацевтическая композиция, полученная способом по любому из пунктов 54-58.

61. Способ лечения или подавления заболевания или нарушения, выбранный из группы, включающей α -синуклеинопатию, таупатию, расстройство аутистического спектра, первазивное расстройство развития, заболевание печени, повреждение печени, деменцию, и реперфузионное повреждение, заключающийся во введении фармацевтической композиции по любому из пунктов 1-53 или фармацевтической композиции по п.60 нуждающемуся в этом пациенту.

62. Способ по п. 61, где α -синуклеинопатия выбрана из группы, включающей: болезнь Паркинсона (идиопатическую и генетическую), деменцию при болезни Паркинсона (ДБП), мультисистемную атрофию (МСА), лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), синдром Гоше (СГ), нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге (ННЖМ) и нейроаксональные дистрофии (PLA2G6-ассоциированную нейродегенерацию).

63. Способ по п. 62, где болезнь Паркинсона отличается тем, что у пациента присутствует мутация одного или нескольких следующих генов: *MAPT* (белок тау, ассоциированный с микротрубочками), *PRKN* (белок паркин), *PINK1* (PINK1), *LRRK2*

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

(обогащенная лейциновыми повторами киназа 2), *GBA* (глюкоцереброзидаза), *SNCA* (альфа-синуклеин), *PARK7* (DJ-1) и/или *UCHL1* (убиквитин карбоксил-терминальная эстераза L1).

64. Способ по п. 61, где таупатия выбрана из группы, включающей: болезнь Альцгеймера, деменцию боксеров, боковой амиотрофический склероз-паркинсонизм-деменция (Гуам БАС/БП), болезнь Пика, деменцию с аргирофильными зернами, болезнь Ниманна-Пика типа С, подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСП), прогрессирующий супрануклеарный паралич (ПСП), мультисистемную атрофию (МСА), кортикобазальную дегенерацию, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом-17 (ЛВДП-17), постэнцефалитный паркинсонизм (ПЭП), и аутосомно-рецессивный паркинсонизм.

65. Способ по п. 61, где заболевание печени выбрано из группы, включающей НАСГ/НАЖБП, НАЖБП у детей, алкогольный гепатит, холестатическое заболевание печени, вирусный гепатит, лекарственное поражение печени, гемахроматоз, болезнь Вильсона, реперфузионное повреждение трансплантированной печени, печеночную недостаточность, где печеночная недостаточность вызвана травмой, ССВР, сепсисом или тяжелым заболеванием; и лекарственное поражение печени, такое как гепатотоксичность, вызвано цисплатином или ацетаминофеном.

66. Способ по п. 61, где расстройство аутистического спектра или первазивное расстройство развития выбрано из группы, включающей из группы, включающей аутистическое расстройство, синдром Аспергера, дезинтегративное расстройство детского возраста (ДРДВ), болезнь Ретта, синдром Ретта, Первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений (ПРР-БДУ), и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

67. Способ по п. 61, где реперфузионное повреждение выбрано из группы, включающей реперфузионное повреждение сердца, реперфузионное повреждение почек и инсульт.

68. Способ по любому из пунктов 61-67, где фармацевтическую композицию вводят перорально.

69. Способ по любому из пунктов 61-68, где фармацевтическая композиция вводится в течение, по меньшей мере, 24 недель или, по меньшей мере, 28 недель.

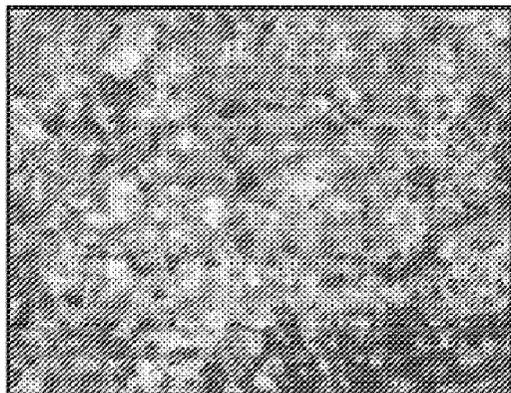
70. Способ по п. 69, где фармацевтическую композицию вводят в дозе, выбранной из 150 мг 2 р/сут и 250 мг 2 р/сут.

71. Способ по п. 70, где фармацевтическую композицию вводят в общей суточной дозе 10 капсул, причем масса **Соединения 1** в каждой капсуле составляет 50 мг.

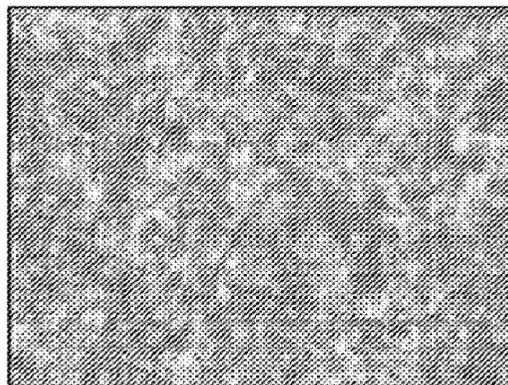
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЗАЯВКИ (РСТ)

72. Способ по п. 70, где фармацевтическую композицию вводят в общей суточной дозе 6 капсул, причем масса **Соединения 1** в каждой капсуле составляет 50 мг.
73. Способ по любому из пунктов 61-72, где у пациента отсутствуют серьезные нежелательные явления, возникающие во время лечения (НЯВЛ), НЯВЛ, приводящие к отмене фармацевтической композиции, и/или НЯВЛ, приводящие к смерти.
74. Способ по любому из пунктов 61-68, фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе от около 100 мг до около 1000 мг в течение, по меньшей мере 14 дней.
75. Способ по любому из пунктов 61-74, где фармацевтическая композиция не содержит необязательное вкусоароматическое вещество и фармацевтическую композицию вводят в пищу или совместно с пищей.
76. Способ по п. 75, где пища представляет собой пищу с низким содержанием жира или пищу со средним содержанием жира.
77. Способ по п. 76, где пища представляет собой пищу с низким содержанием жира.
78. Способ по п. 76, где пища представляет собой пищу со средним содержанием жира.

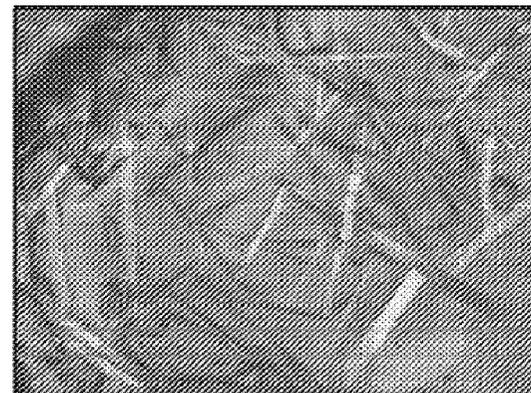
**Физическая стабильность выбранной формы Соединения 1 на основе
Гелюцира 44/14 в концентрации 100мг/г**



**Носитель
лекарственной формы**



**Активное
соединение_40C/75%RH_1M**

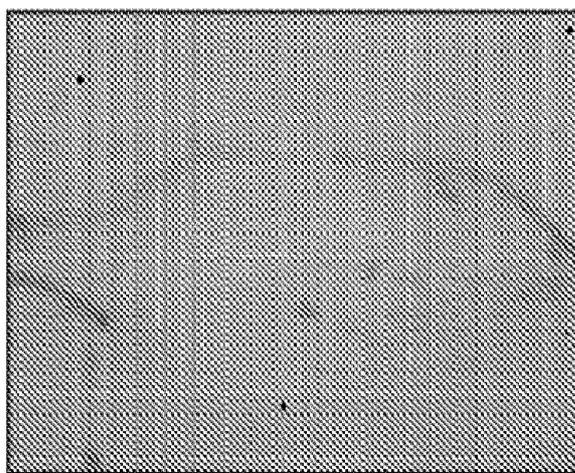


**Активное
соединение_25C/60%RH_1M**

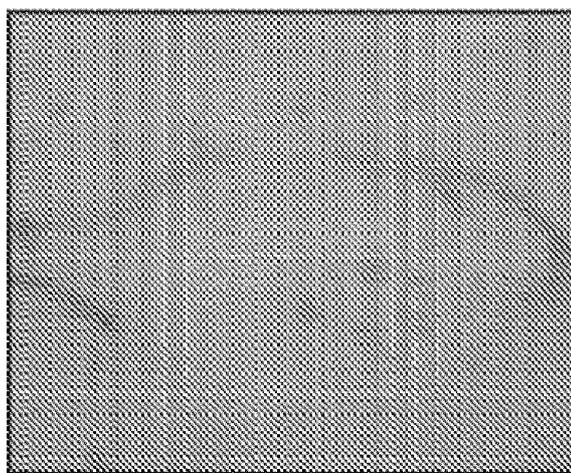
1/10

ФИГ. 1

**Физическая стабильность выбранной формы
на основе Лабрафак WL 1349, содержащей Соединение 1
в концентрации 100 мг/г**



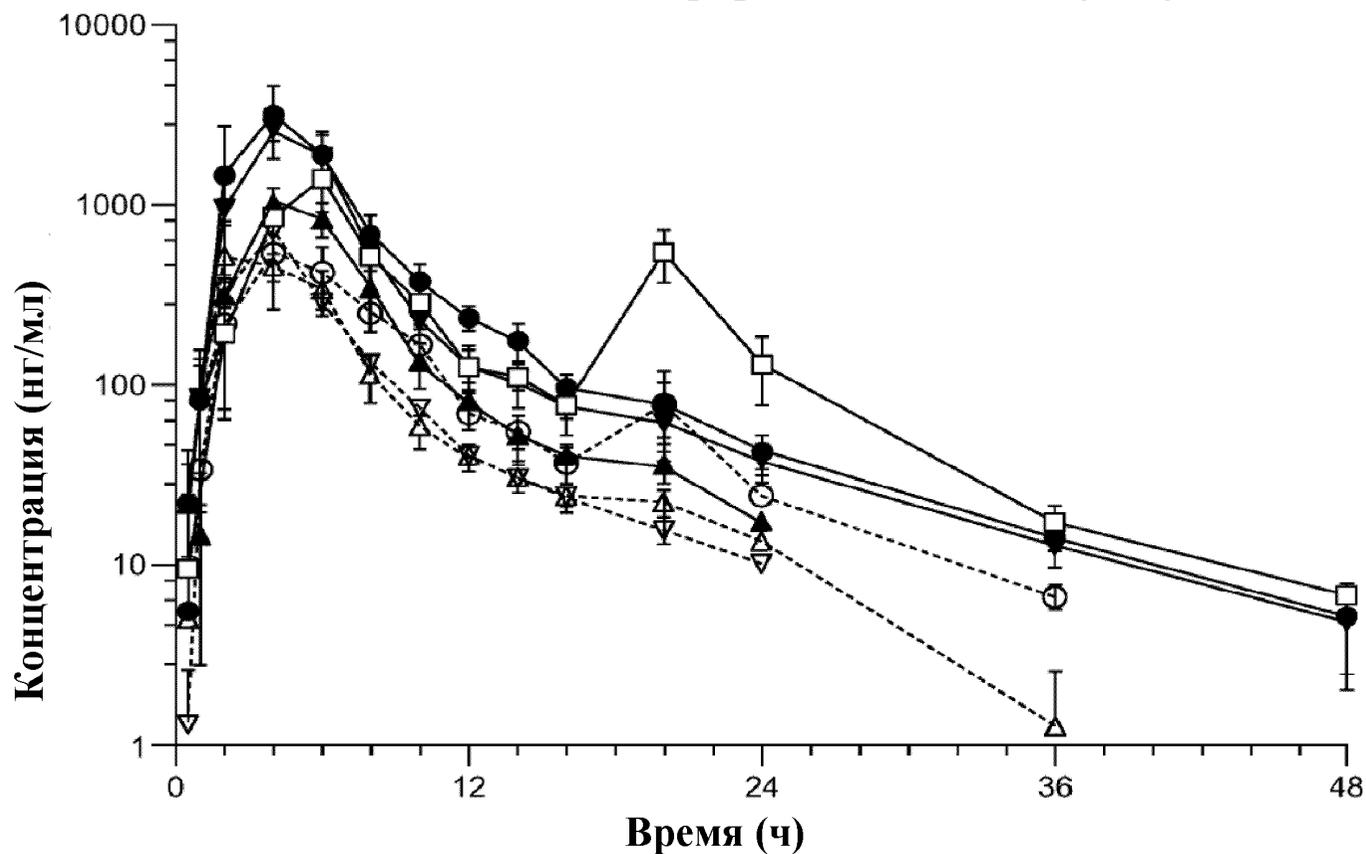
**Активное
соединение_40C/75%RH_1M**



**Активное
соединение_25C/60%RH_1M**

ФИГ. 2

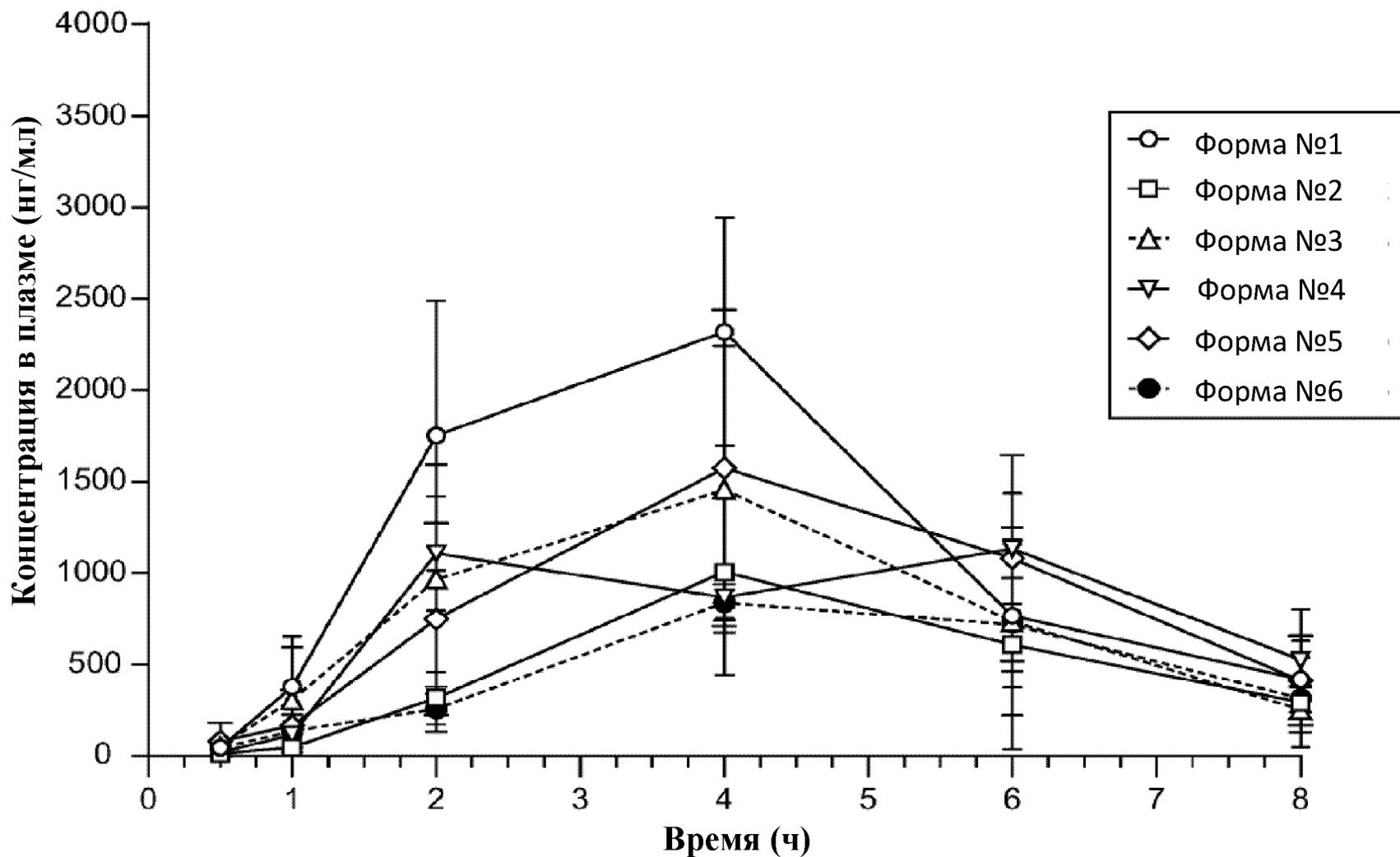
**ФК исследование на обезьянах
с использованием формы на основе кунжутного масла**



- | | |
|--|---|
| ● Гелюцир 44/14- Среднежирн. | ▲ Лабрафак WL 1349 15% Твин 80- Среднежирн. |
| △ Лабрафак WL 1349 15% Твин 80- Низк.жир | ▼ Лабрафак WL 1349 20% Твин 80- Среднежирн. |
| ▽ Лабрафак WL 1349 20% Твин 80- Низ.жир | □ Раствор кунжутного масла - Среднежирн. |
| ⊖ Раствор кунжутного масла - Низк.жир | |

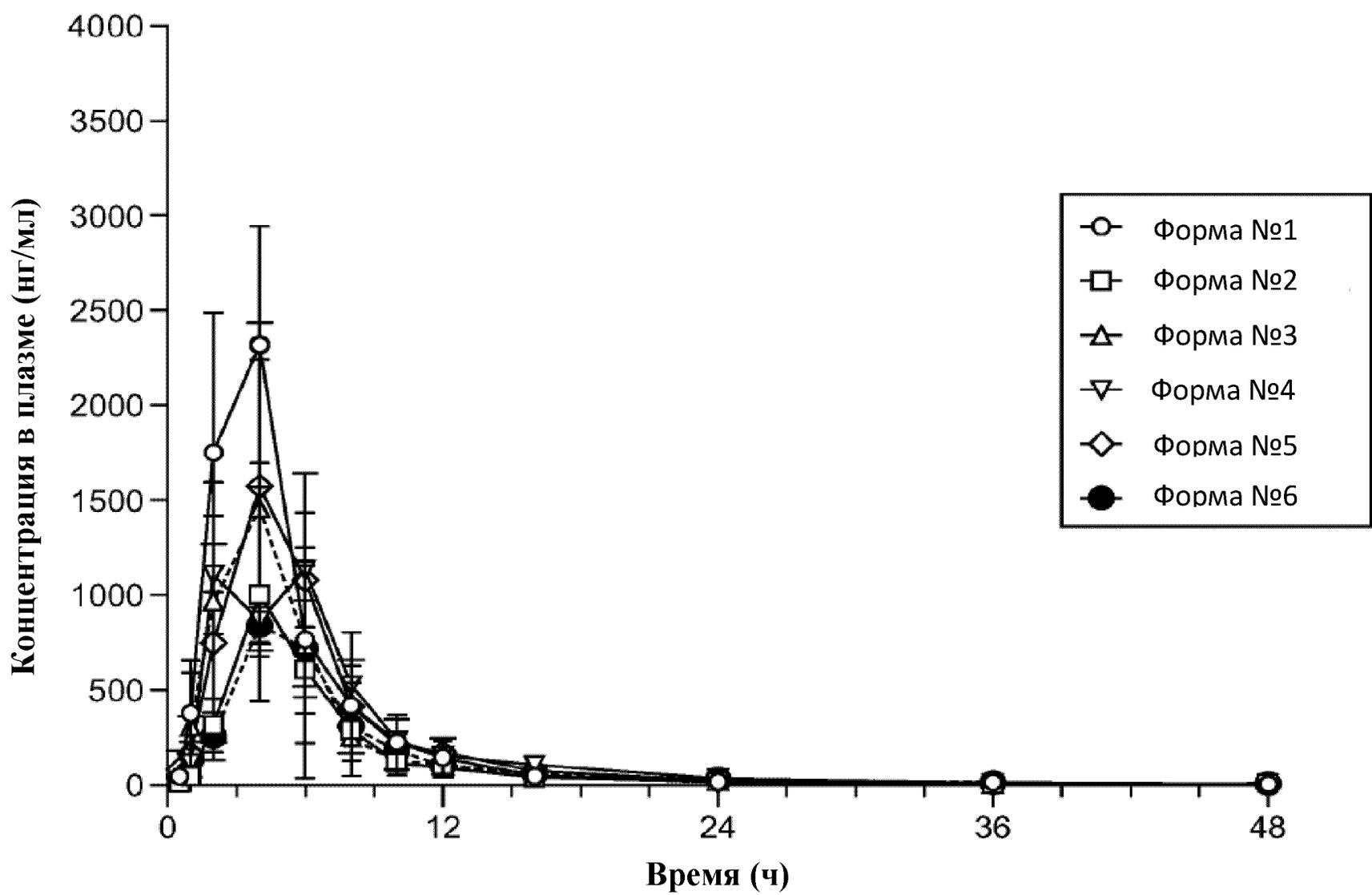
ФИГ. 3

ФК профили СЭСДЛС 1-6 (для всех форм показаны первые 8 часов, линейная шкала) после введения обезьянам



ФИГ. 4А

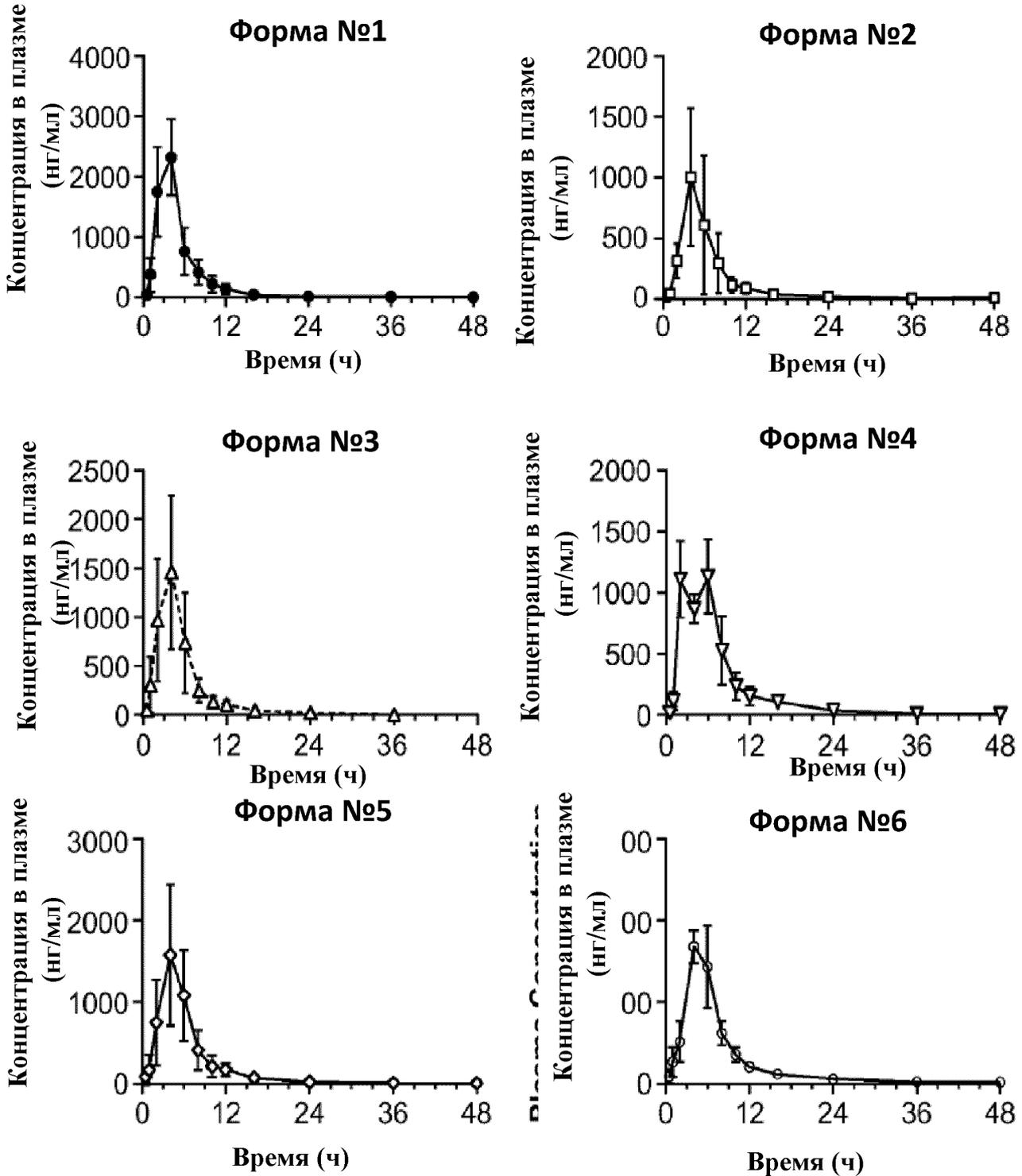
ФК профили СЭСДЛС 1-6 (для всех форм показаны первые 8 часов, линейная шкала) после введения обезьянам



5/10

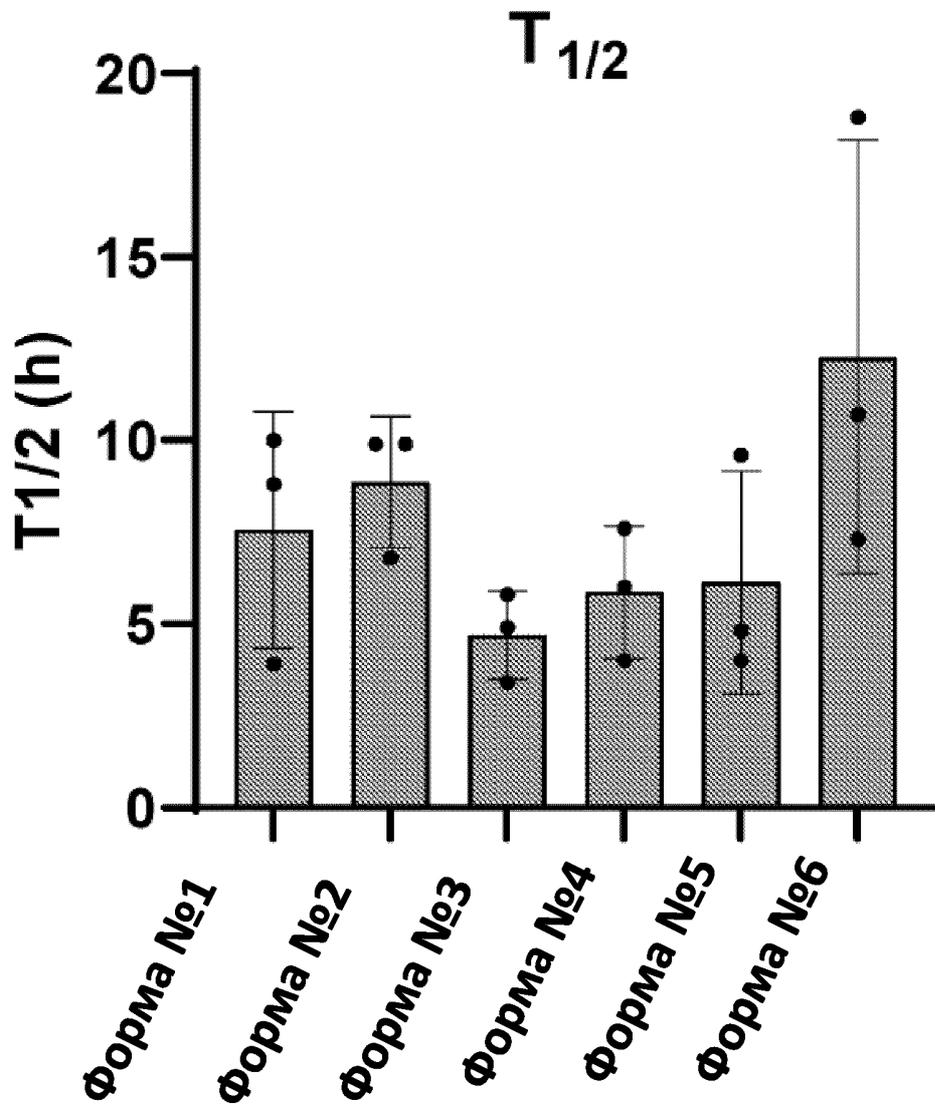
ФИГ. 4В

ФК профили СЭСДЛС 1-6 после введения обезьянам

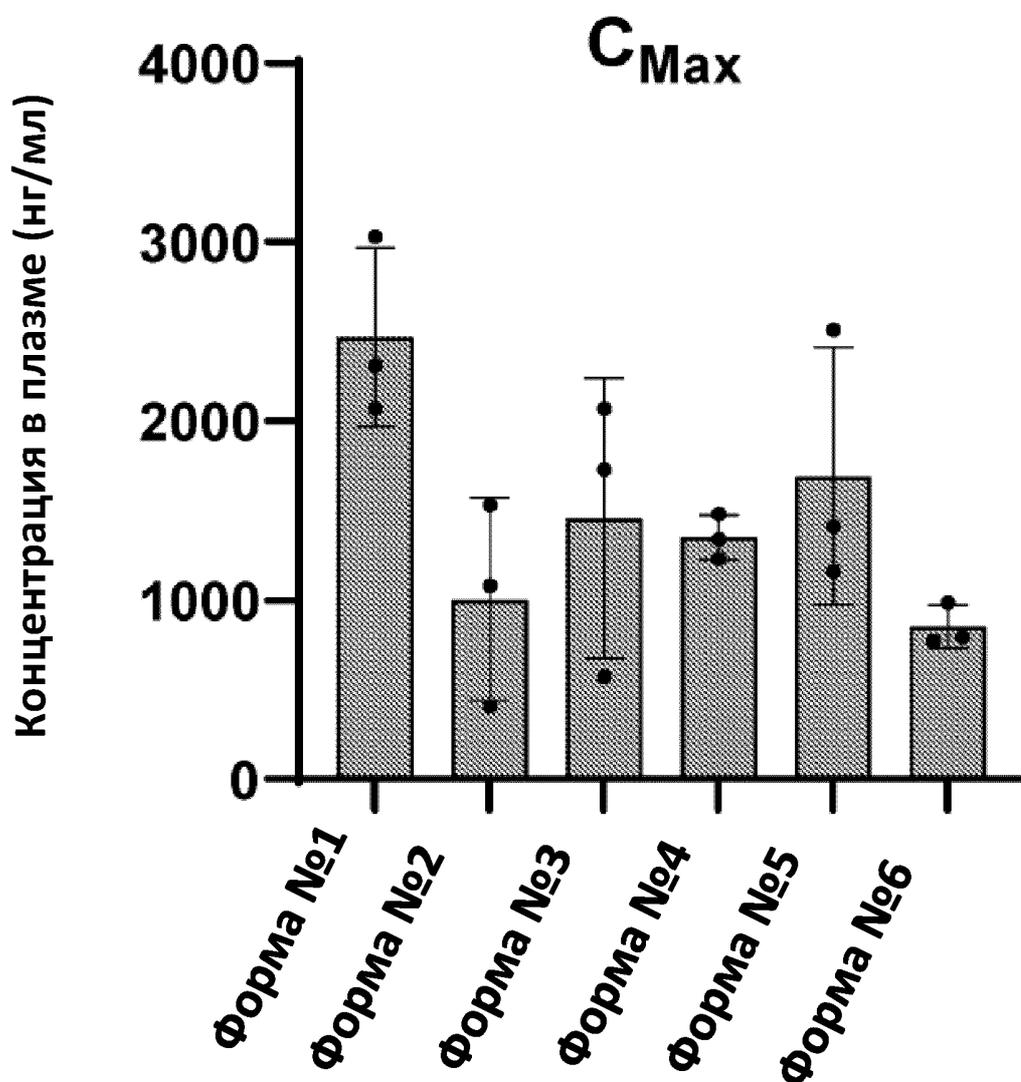


ФИГ. 4С

ФК профили СЭСДЛС 1-6 после введения обезьянам - $T_{1/2}$

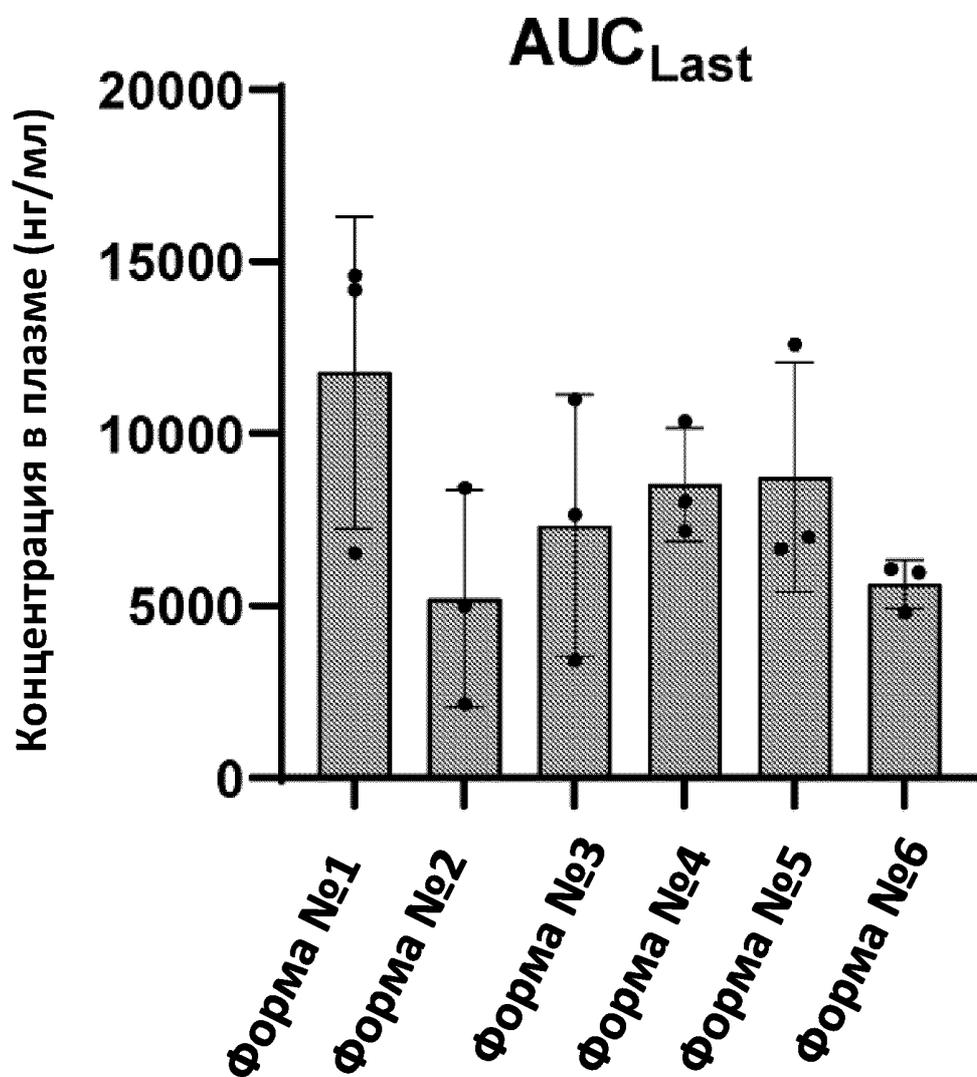


ФИГ. 5А

ФК профили СЭСДЛС 1-6 после введения обезьянам - C_{Max} 

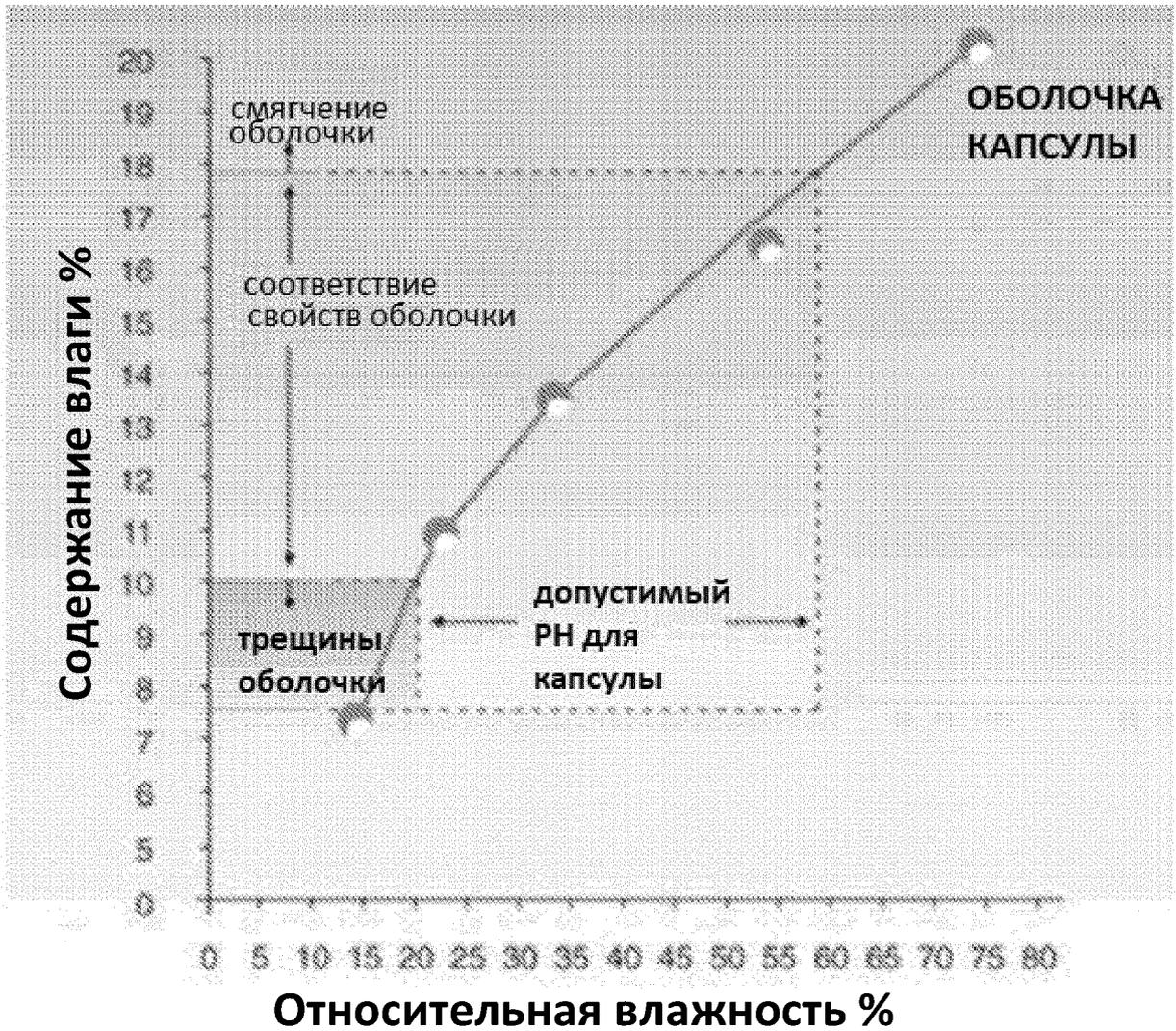
ФИГ. 5В

ФК профили СЭСДЛС 1-6 после введения обезьянам -
 AUC_{Last}



ФИГ. 5С

Поглощение влаги компонентами твердой желатиновой капсулы, содержащей жидкую форму



ФИГ. 6