

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490370 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.02(51) Int. Cl. A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.08.05(54) КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ЛИПИДОВ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АНТАГОНИСТОВ БРАДИКИНИНОВЫХ В2-РЕЦЕПТОРОВ

(31) 21189990.1

(72) Изобретатель:

(32) 2021.08.05

Гибсон Кристоф (СН)

(33) ЕР

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2022/072049

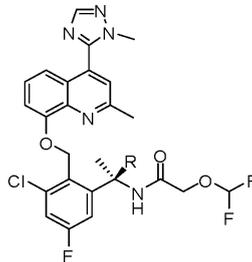
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(87) WO 2023/012322 2023.02.09

(71) Заявитель:

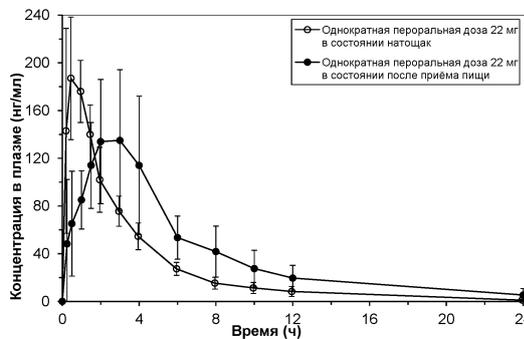
ФАРВАРИС ГМБХ (СН)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям для перорального применения, содержащим антагонист брадикининового (ВК) В2-рецептора, имеющий химическую структуру согласно Формуле 1, или его соль или сольват, где R представляет собой дейтерий или водород



(Формула 1),

такой как (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид. Композиции содержат антагонист ВК В2-рецептора в растворенной форме в жидком наполнителе, содержащем монокаприлат пропиленгликоля, полиоксил касторовое масло и пропиленгликоль. Кроме того, предложено терапевтическое применение композиций.



A1

202490370

202490370

A1

КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ЛИПИДОВ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ БРАДИКИНИНОВЫХ В2-РЕЦЕПТОРОВ

5

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим антагонист брадикининового В2-рецептора, имеющий химическую структуру согласно Формуле 1, к способам получения таких композиций и к их применению в качестве лекарственных средств при лечении субъектов, которым может быть полезен антагонист брадикининового В2-рецептора.

Брадикинин (БК) — пептидный гормон, который участвует в воспалительных процессах путем активации эндотелиальных клеток, что приводит к расширению сосудов, повышению проницаемости сосудов, продукции оксида азота и мобилизации арахидоновой кислоты. ВК также стимулирует чувствительные нервные окончания, вызывая жгучую дизестезию. Таким образом, все классические параметры воспаления (например, покраснение, жар, отек и боль) могут быть результатом образования ВК. ВК — короткоживущий компонент калликреин-кининовой системы. Концентрация циркулирующего ВК поддерживается на низком уровне в нормальных физиологических условиях и может быстро увеличиваться в патологических ситуациях за счет ферментативной деградации предшественников циркулирующих гликопротеинов, называемых кининогенами. Двумя наиболее мощными ферментами, метаболизирующими кининоген, являются трипсиноподобные сериновые протеазы плазменный калликреин и тканевой калликреин. Предшественники этих ферментов в норме присутствуют во всех тканях и готовы к активации в результате физиологических или патофизиологических процессов. ВК В2-рецептор конститутивно экспрессируется в большинстве типов клеток и тканей и опосредует большинство известных эффектов ВК, когда он продуцируется в плазме или тканях. Большое количество исследований *in vivo* показало, что агенты, блокирующие ВК В2-рецептор, оказывают терапевтический эффект при таких патологических состояниях, как астма, аллергический ринит, панкреатит,

остеоартрит, черепно-мозговая травма, болезнь Альцгеймера и ангионевротический отек.

В уровне техники описаны многочисленные пептидные и непептидные антагонисты ВК В2-рецептора. Производные хинолина, обладающие активностью антагонистов ВК В2-рецептора, раскрыты, например, в WO 2014/159637, WO 2010/031589, WO 2008/116620, WO 2006/40004, WO 03/103671, WO 03/87090, WO 00/23439, WO 00/50418, WO 99/64039, WO 97/41104, WO 97/28153, WO 97/07115, WO 96/13485, EP 0 795 547, EP 0 796 848, EP 0 867 432 и EP 1 213 289. Однако эти соединения продемонстрировали ряд недостатков, препятствующих их применению в качестве лекарственного средства, включая низкую метаболическую стабильность, низкую биодоступность, образование аддуктов глутатиона и биоактивацию (токсичность), как описано в WO 2014/159637.

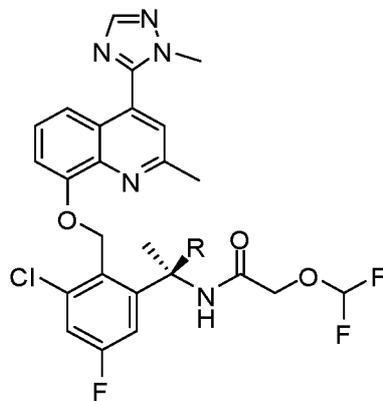
Совсем недавно соединения Формулы 1 были предложены в качестве новых, биологически активных и хорошо переносимых антагонистов ВК В2-рецептора (см., например, WO 2019/101906). Хотя эти соединения обладают привлекательными фармакологическими свойствами, они также демонстрируют довольно сложные физические или физико-химические свойства, включая очень плохую растворимость в воде в физиологических средах. Таким образом, существует потребность в разработке составов и в фармацевтических композициях, которые преодолевают трудности, возникающие из-за этих сложных свойств соединений, например, обеспечивают эффективную пероральную доставку и достигают значительного системного воздействия и биодоступности у людей. Существует также потребность в составах или фармацевтических композициях, включающих соединения Формулы 1, которые бы обеспечивали быстрое начало действия за счет быстрой пероральной абсорбции (т.е. быстрой абсорбции после перорального введения) в системный кровоток с целью обеспечения эффективного лечения острых симптомов или состояний, связанных с ВК, что представляет собой особую проблему для такого плохо растворимого соединения. Еще одной потребностью является создание составов или фармацевтических композиций, включающих соединения Формулы 1, которые стабильны по своим характеристикам и которые могут быть изготовлены с использованием установленных фармацевтических производственных технологий.

Соединения Формулы 1 имеют очень низкую растворимость в воде, что делает чрезвычайно сложной разработку состава для перорального применения, который обеспечивал бы достаточную скорость и степень биодоступности и эффективные уровни в плазме, в частности, достаточно быструю системную абсорбцию после перорального введения, что позволило бы эффективно неинвазивно лечить острые симптомы и состояния, связанные с ВК.

Целью настоящего изобретения является удовлетворение любой одной или нескольких из этих потребностей. Дополнительной целью является преодоление недостатков, пробелов и ограничений предшествующего уровня техники в отношении пероральной доставки антагонистов ВК В2-рецептора, таких как соединения, имеющие химическую структуру согласно Формуле 1. Дальнейшие цели станут очевидными из нижеследующего описания, Примеров и Формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей антагонист брадикининового (ВК) В2-рецептора, имеющий химическую структуру согласно Формуле 1, или его стереоизомер, соль или сольват:



(Формула 1)

где R представляет собой дейтерий или водород; композиция дополнительно характеризуется тем, что антагонист ВК В2-рецептора растворен в жидком наполнителе, содержащем монокаприлат пропиленгликоля, полиоксилкасторовое масло и пропиленгликоль. В частности, антагонистом ВК В2-рецептора может быть (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид, монокаприлат пропиленгликоля может представлять

собой монокаприлат пропиленгликоля типа II, а полиоксилкасторовое масло может быть полиоксил 40 гидрогенизированным касторовым маслом.

В следующем аспекте изобретение относится к капсулам, таким как мягкие капсулы или мягкие гелевые (желатиновые) капсулы, содержащим такую жидкую фармацевтическую композицию.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к применению таких капсул или жидких фармацевтических композиций согласно изобретению, в частности, в терапии. В общем, жидкие фармацевтические композиции или капсулы, раскрытые в данном описании, можно использовать для лечения заболеваний или состояний, которые реагируют на модуляцию брадикининового В2-рецептора. Например, они полезны для лечения отеков, таких как наследственный ангионевротический отек.

ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

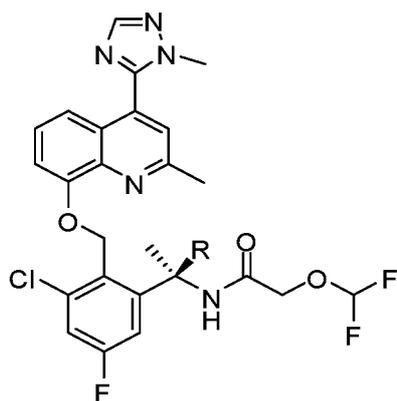
На Фигуре 1 показаны отдельные концентрации АФИ в плазме обезьян в зависимости от времени в линейной и полулогарифмической шкале. На Фигурах 1А и 1В показана концентрация АФИ в плазме 3 обезьян, которым вводили АФИ в водном наполнителе, содержащем метилцеллюлозу (1 масс.%). На Фигурах 1С и 1D показана концентрация АФИ в плазме трех обезьян, которым вводили АФИ в составе согласно изобретению.

На Фигуре 2 показаны средние значения и стандартные отклонения концентрации АФИ в плазме людей, которым вводили дозы 1, 2, 4,5, 12 и 22 мг, составленные согласно изобретению.

На Фигуре 3 показаны средние значения и стандартные отклонения концентрации АФИ в плазме людей, которым вводили дозу 22 мг натошак (незакрышенные кружки) или после высококалорийного/с высоким содержанием жира (НСНФ) завтрака (закрашенные кружки).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает жидкую фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую антагонист брадикининового (ВК) В2-рецептора, имеющий химическую структуру согласно Формуле 1, или его соль или сольват:

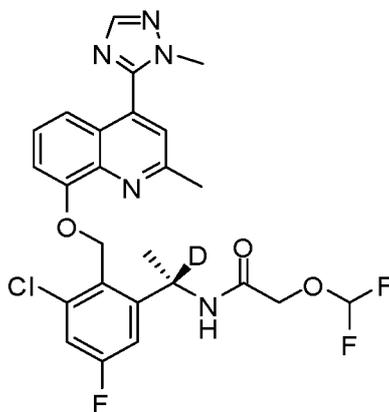


(Формула 1)

где R представляет собой дейтерий или водород; композиция дополнительно характеризуется тем, что антагонист ВК В2-рецептора растворен в жидком наполнителе, содержащем монокаприлат пропиленгликоля, полиоксилкасторовое масло и пропиленгликоль.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что такая композиция существенно усиливает пероральную доставку антагониста ВК В2-рецептора, поскольку она позволяет его вводить в растворенной форме, без склонности к быстрой кристаллизации при разбавлении водной средой, и приводит к неожиданно быстрой абсорбции соединения в кровоток субъекта, что особенно примечательно с точки зрения его физических свойств, в частности, его большого молекулярного размера, отсутствия легко ионизируемых химических групп и его низкой растворимости в воде.

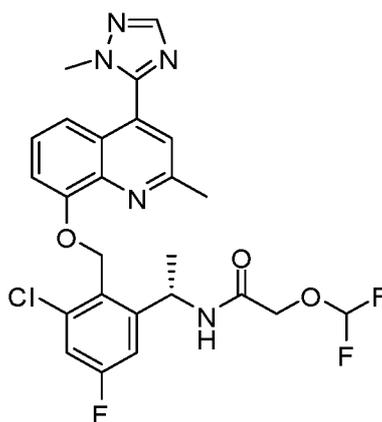
В Формуле 1 R может быть выбран из водорода и дейтерия. В одном предпочтительном варианте или группе вариантов осуществления R представляет собой дейтерий:



Это соединение, которое также может называться (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид (CAS 2340111-58-0) или,

альтернативно, ацетамид N-[(1S)-1-[3-хлор-5-фтор-2-[[[2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-8-хинолинил]окси]метил]фенил]этил-1-d]-2-(дифторметокси)-, представляет собой особенно предпочтительный пример соединения Формулы 1 в контексте изобретения. Следует понимать, что это предпочтение также применяется в сочетании со всеми другими дополнительными функциями или предпочтениями, раскрытыми в этом описании ниже, независимо от того, упомянуты они конкретно или нет.

Альтернативно, в Формуле 1 R может представлять собой водород:



при этом соединение также может называться (S)-N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид.

Соединение Формулы 1 может присутствовать по существу в неионизированной форме или в ионизированной форме, т.е. в форме соли. Более того, оно необязательно может находиться в форме сольвата. Например, соединение может представлять собой гидрат, такой как (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида моногидрат.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления соединение в жидкой композиции находится по существу в неионизированном состоянии, например, оно полностью неионизировано. Более того, соединение Формулы 1, присутствующее в жидкой фармацевтической композиции, раскрытой в данном описании, обычно не находится в форме соли или сольвата или в какой-либо твердой форме. Однако во избежание сомнений соединение может находиться в твердой форме или в форме соли и/или сольвата, когда его объединяют с другими компонентами с образованием композиции согласно изобретению. Например, для приготовления жидкой фармацевтической композиции можно

использовать гидрат соединения, такой как моногидрат, необязательно в кристаллической форме. Однако считается, что после перевода в полностью растворенное состояние, т.е. в форму, в которой соединение присутствует в жидкой фармацевтической композиции, соединение больше не находится в форме кристаллического материала или гидрата.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления антагонист ВК В2-рецептора Формулы 1 является единственным активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) в жидкой фармацевтической композиции согласно изобретению. Это также следует понимать как общее предпочтение в контексте настоящего изобретения. Альтернативно, композиция может содержать один или несколько дополнительных(ых) активный(ых) ингредиент(ов).

Под фармацевтической композицией в контексте настоящего изобретения следует понимать композицию, которая технически пригодна для введения в качестве лекарственного средства субъекту, такому как пациент-человек. Она составлена, сформулирована и обработана в соответствии с общими фармацевтическими стандартами, которые могут быть определены, например, в официальных фармакопеях или руководствах, выпущенных регулирующими органами, такими как FDA и EMA. В одном из предпочтительных вариантов осуществления композиция адаптирована для перорального введения, что подразумевает, например, что используемые наполнители, включая их марки и количества, безопасны и приемлемы для перорального применения, в частности для перорального введения человеку.

Термин «жидкость», используемый в данном описании, относится к жидкому состоянию материала при нормальных условиях, т.е. при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении. Примером более точно определенного набора нормальных условий являются нормальная температура и давление (сокращенно NTP), определенные Национальным институтом стандартов и технологий (NIST) США, где используется температура 20 °C (293,15 K, 68 °F) и абсолютное давление 1 атм (14,696 пси (psi) (фунтов на квадратный дюйм), 101,325 кПа).

Жидкий наполнитель, используемый в контексте изобретения, представляет собой фармацевтически приемлемое жидкое вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ, в которую включен по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, такой как соединение Формулы 1.

Формально АФИ не будет считаться частью жидкого наполнителя, даже если он растворен в нем. Никакие суспендированные твердые вспомогательные вещества также не могут считаться частью наполнителя. Таким образом, масса жидкого наполнителя не включает массу включенных в него АФИ, а также масса суспендированных в нем материалов, если таковые присутствуют. Жидкий наполнитель также может называться носителем.

Во избежание сомнений нет необходимости, чтобы жидкий наполнитель, включающий все его компоненты, предоставлялся отдельно, а затем объединялся по меньшей мере с одним АФИ для образования жидкой фармацевтической композиции согласно изобретению. Скорее, также возможно растворить по меньшей мере один АФИ в одном из жидких компонентов жидкого наполнителя и впоследствии добавить остальные компоненты или объединить все компоненты жидкой фармацевтической композиции одновременно. Кроме того, во избежание сомнений не требуется, чтобы все компоненты жидкого наполнителя сами по себе (по отдельности) были жидкостями при нормальных условиях при условии, что они образуют жидкую фазу (т.е. растворяются) при объединении.

Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в данном описании, означает одобренный или имеющий возможность одобрения регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, отличных от США, или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, более предпочтительно, у людей. В частности, фармацевтически приемлемый означает, что фармацевтически активное соединение(я) и другие ингредиенты, используемые в фармацевтических композициях и способах, описанных в настоящем документе, подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., соразмерных разумному соотношению польза/риск.

Как упоминалось, жидкая фармацевтическая композиция содержит антагонист ВК В2-рецептора, который растворен в жидком наполнителе, как определено в настоящем документе. В этом контексте выражение «растворенный» относится к растворенному состоянию, т.е. к присутствию соединения в полностью растворенном состоянии. Это означает, что соединение

молекулярно диспергировано в жидком наполнителе, а не включено в виде суспендированных частиц. Следовательно, антагонист ВК В2-рецептора, который в этом контексте также может называться активным ингредиентом, АФИ или лекарственным веществом, присутствует в жидкой фармацевтической композиции в нетвердой форме.

Используемое в данном документе выражение «монокаприлат пропиленгликоля» следует понимать в контексте фармацевтики, а не строгой химической номенклатуры. В контексте фармацевтики монокаприлат пропиленгликоля относится к вспомогательному веществу, которое соответствует общепринятой фармакопейной статье, касающейся монокаприлата пропиленгликоля. Сюда входят, например, монографии «Монокаприлат пропиленгликоля типа I» и «Монокаприлат пропиленгликоля типа II» Фармакопеи США и Национального формуляра (USP/NF), например в версии USP–NF 2021 и/или в соответствующих монографиях в других фармакопеях, таких как Европейская Фармакопея (Ph.Eur.).

Вообще говоря, материал или вспомогательное вещество, обозначенное как монокаприлат пропиленгликоля, содержит смесь нескольких химических веществ. Его можно описать как смесь моноэфиров пропиленгликоля и диэфиров жирных кислот, состоящую преимущественно из каприловой кислоты.

Содержание моноэфира и диэфира может различаться в зависимости от типа монокаприлата пропиленгликоля: согласно USP-NF, вспомогательное вещество, представляющее собой монокаприлат пропиленгликоля типа I, содержит от 55,0 до 80,0 процентов моноэфиров и от 20 до 45 процентов диэфиров, тогда как материал, представляющий собой монокаприлат пропиленгликоля типа II, содержит не менее 90,0 процентов моноэфиров и не более 10,0 процентов диэфиров. Что касается остатков жирных кислот как типа I, так и типа II, по меньшей мере 90,0 процентов эфиров жирных кислот представляют собой каприлаты (или октаноаты) и не более 3,0 процентов - индивидуально для каждого из этих остатков - являются капратами (или деканоатами), лауратами (или додеканоатами) и миристатами (или тетрадеканоатами) соответственно. Ни монокаприлат пропиленгликоля типа I, ни монокаприлат пропиленгликоля типа II не содержит более 1,0 процента пальмитатов (или гексадеканоатов).

Неограничивающие примеры доступных в настоящее время коммерческих марок монокаприлата пропиленгликоля типа I включают Capryol[®] PGMC (Gattefossé) и

Carmul[®] PG-8-70 NF (Abitec), а коммерчески доступные версии монокаприлата пропиленгликоля типа II включают Carmul[®] PG- 8 NF (Abitec) и Capryol[®] 90 (Gattefossé).

5 В одном из предпочтительных вариантов осуществления монокаприлат пропиленгликоля, содержащийся в жидком наполнителе, содержащемся в жидкой фармацевтической композиции согласно изобретению, представляет собой монокаприлат пропиленгликоля типа II, такой как монокаприлат пропиленгликоля типа II (USP/NF). В другом предпочтительном варианте осуществления монокаприлат пропиленгликоля типа II является единственным
10 типом монокаприлата пропиленгликоля, включенным в жидкий наполнитель. Альтернативно также можно использовать смесь монокаприлатов пропиленгликоля.

В дополнительном варианте осуществления выбирают монокаприлат пропиленгликоля, который демонстрирует гидрофильно-липофильный баланс
15 (значение ГЛБ) в диапазоне примерно от 5 до 6.

Аналогичным образом, термин «полиоксил касторовое масло» в соответствии с техническим контекстом настоящего изобретения следует интерпретировать как означающий вспомогательное вещество или материал, который соответствует общепринятым фармацевтическим стандартам для
20 любого полиоксил касторового масла, как установлено в соответствующих монографиях соответствующих сборников, таких как фармакопеи, упомянутые выше. Таким образом, этот термин относится к фармацевтическим маркам полиоксиэтиленовых производных касторового масла. Полиоксил касторовые масла представляют собой смеси различных химических веществ и обычно
25 производятся путем реакции оксида этилена с касторовым маслом или гидрогенизированным касторовым маслом.

Один тип полиоксил касторового масла представляет собой материал, соответствующий монографии «Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло» (USP, действующее издание), которая по существу соответствует
30 монографии «Макроголглицерин гидроксистеарат» (Ph. Eur., действующее издание), также называется PEG-40 гидрогенизированным касторовым маслом. Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло обычно представляет собой полутвердую пасту от белого до желтоватого цвета при комнатной температуре, которая сжижается при температуре выше 30 °C. Основным

компонентом этого вспомогательного вещества является гидроксистеарат полиэтиленгликоля глицерина, и он дополнительно содержит сложные эфиры глицерина и полигликоля жирных кислот, полиэтиленгликолей и этоксилата глицерина. Согласно Европейской Фармакопее, он содержит главным образом продукт реакции тригидроксистеарилглицерина, этоксилированного с 7 - 60 молекулами этиленоксида (номинальное значение), с небольшими количествами гидроксистеарата макрогола и соответствующих свободных гликолей. Примеры коммерчески доступных марок полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла включают Kolliphor[®] RH40 (BASF), ранее продаваемый под названием Cremophor[®] RH40, и Croduret (Croda).

Другой тип полиоксил касторового масла соответствует монографии «Полиоксил 35 касторовое масло» (USP, действующее издание), которая соответствует монографии «Макроголглицерин рицинолеат» (Ph. Eur., действующее издание), и также называется PEG-35 касторовое масло. Он содержит в основном рицинолеилглицерин, этоксилированный 30 - 50 молекулами этиленоксида (номинальное значение), с небольшими количествами рицинолеата макрогола и соответствующих свободных гликолей. Он возникает в результате реакции касторового масла с этиленоксидом. Примеры коммерчески доступных марок полиоксил 35 касторового масла включают Kolliphor[®] EL (BASF), ранее продававшийся как Cremophor[®] EL.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления полиоксил касторовое масло, содержащееся в жидком наполнителе жидкой фармацевтической композиции согласно изобретению, представляет собой полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, такое как полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (USP/NF). В другом предпочтительном варианте осуществления полиоксил 40 гидрированное касторовое масло является единственным типом полиоксил касторового масла, включенного в жидкий наполнитель. Альтернативно может также присутствовать еще один тип полиоксил касторового масла.

В соответствии с дополнительным предпочтительным вариантом осуществления полиоксил касторовое масло, содержащееся в жидком наполнителе, представляет собой полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, а монокаприлат пропиленгликоля представляет собой монокаприлат пропиленгликоля типа II, а другие типы полиоксил касторового масла или

монокаприлата пропиленгликоля отсутствуют. Другими словами, жидкая фармацевтическая композиция может содержать соединение Формулы 1, растворенное в жидком наполнителе, содержащем полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, монокаприлат пропиленгликоля типа II и пропиленгликоль, как определено в данном документе, и никакой другой монокаприлат пропиленгликоля или полиоксил касторовое масло.

Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления жидкий наполнитель и, следовательно, также фармацевтическая композиция согласно изобретению могут дополнительно содержать воду. Вода может быть добавлена намеренно как часть компонентов жидкого наполнителя или она может стать частью жидкого наполнителя в результате содержания воды в сырье или промежуточных продуктах, используемых для приготовления жидкой фармацевтической композиции или ее дальнейшей обработки, например, инкапсулируя его в мягкую желатиновую капсулу. Например, если соединение Формулы 1, используемое для приготовления жидкой фармацевтической композиции, представлено в форме кристаллогидрата, кристаллическая вода гидрата станет частью жидкого наполнителя. Более того, если жидкую фармацевтическую композицию объединить с влажной желатиновой массой, как это обычно используется при приготовлении мягких желатиновых капсул, некоторая часть воды желатиновой массы может мигрировать в жидкую фармацевтическую композицию и образовывать часть жидкого наполнителя.

В следующем предпочтительном варианте жидкой фармацевтической композиции согласно изобретению антагонист брадикининового B2-рецептора представляет собой соединение Формулы 1, где R представляет собой дейтерий, и оно растворено в жидком носителе, содержащем полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло, монокаприлат пропиленгликоля типа II, пропиленгликоль и воду.

В общем, жидкий наполнитель может необязательно содержать один или несколько дополнительных вспомогательных веществ. В одном варианте осуществления он может содержать дополнительный растворитель и/или дополнительное поверхностно-активное вещество. В этом контексте дополнительный растворитель означает растворитель в дополнение к пропиленгликолю, который в любом случае присутствует согласно изобретению. Предпочтительно растворитель представляет собой органический растворитель,

такой как смешивающийся с водой органический растворитель, такой как фармацевтически приемлемый органический растворитель, смешивающийся с водой, такой как глицерин или этанол. В одном варианте осуществления жидкий наполнитель содержит этанол.

5 В одном варианте осуществления можно использовать дополнительное поверхностно-активное вещество, такое как дополнительное фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. В этом контексте «дополнительное поверхностно-активное вещество» означает поверхностно-активное вещество в дополнение к монокаприлату пропиленгликоля и полиоксил
10 касторовому маслу, любое из которых можно рассматривать как поверхностно-активное вещество, хотя для этих вспомогательных веществ также можно использовать несколько других функциональных меток. В предпочтительном варианте осуществления жидкий наполнитель может содержать каприлокапроилполиоксил-8-глицериды в качестве дополнительного
15 поверхностно-активного вещества, также называемые каприлокапроилмакрогол-8-глицеридами. Примером коммерчески доступного вспомогательного вещества, представляющего собой каприлокапроилполиоксил-8-глицериды, является продукт Labrasol® ALF (Gattefossé).

Кроме того, в жидкую фармацевтическую композицию могут быть
20 включены один или несколько дополнительных вспомогательных веществ, необязательно как часть жидкого наполнителя (например, в случае включения одного или нескольких жидких вспомогательных веществ), и они могут быть выбраны из стабилизаторов, антиоксидантов, консервантов, рН-модифицирующих агентов, модифицирующих вкус агентов, красителей и
25 агентов, модифицирующих вязкость. Также можно использовать смеси или комбинацию двух или более вышеупомянутых дополнительных вспомогательных веществ.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция адаптирована для многократного дозирования, например, жидкость,
30 представленная в контейнере для нескольких доз, и дополнительно характеризуется тем, что она содержит по меньшей мере один агент, модифицирующий вкус, и не содержит каких-либо консервантов. Фактически, одним из преимуществ настоящего изобретения является то, что указанная композиция не требует добавления консерванта, даже когда она представлена в

виде многодозовой жидкой композиции. В этом контексте термин «консервант» следует понимать как относящийся к вспомогательному веществу, единственной или основной функцией которого является обеспечение безопасного и постоянного антимикробного действия. Примером консерванта является

5 противомикробный консервант, такой как бензойная кислота и ее соли, сорбиновая кислота и ее соли, метилпарабен, пропилпарабен и тому подобное.

Как уже упоминалось, изобретатели неожиданно обнаружили, что жидкая фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, демонстрирует замечательные характеристики как *in vitro*, так и *in vivo*. Она существенно

10 улучшает пероральную доставку антагониста ВК В2-рецептора, поскольку позволяет его вводить в полностью растворенной (нетвердой) форме без склонности к быстрой кристаллизации при разбавлении водной средой, такой как вода, подкисленная вода или искусственный желудочный сок. Не желая быть связанными теорией, авторы изобретения полагают, что описанные в данном

15 документе жидкие фармацевтические композиции ведут себя как или представляют собой так называемые самоэмульгирующиеся или самомикрoэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS или SMEDDS соответственно). Их можно описать как изотропные жидкие смеси, которые самопроизвольно образуют эмульсии или микроэмульсии масло-в-воде

20 (м/в) при разбавлении водной средой, обычно даже без необходимости механического перемешивания. В контексте настоящего изобретения SEDDS следует понимать как более широкое выражение, охватывающее SMEDDS. SMEDDS характеризуются небольшим средним размером капель <800 нм, иногда даже в диапазоне 100 нм. В одном из предпочтительных вариантов осуществления жидкая фармацевтическая композиция находится в форме SMEDDS. Это общее предпочтение, и его следует понимать как применимое также в сочетании со всеми другими предпочтениями, описанными в данном документе.

25

Несмотря на то, что SEDDS был предложен в качестве потенциальной

30 стратегии создания плохо растворимых лекарственных веществ, на самом деле не многие лекарственные препараты были успешно разработаны как SEDDS и получили одобрение на рынке. Многие составы SEDDS терпят неудачу в том, что они не обеспечивают достаточной лекарственной нагрузки (например, однократная доза лекарства не может быть помещена, например, в одну или две

мягкие желатиновые капсулы) или не включают активный ингредиент таким образом, чтобы он оставался растворенным в (микро)эмульсии, образующейся при разбавлении водой или желудочным соком. Фактически, даже в случае достаточной растворимости активного ингредиента в жидком носителе частой 5 проблемой является быстрое осаждение активного ингредиента, что является одной из причин, почему стратегии составления рецептур SEDDS часто оказываются безуспешными на практике. Кроме того, лекарственные вещества, растворенные в SEDDS, очень часто демонстрируют плохую стабильность и быструю химическую деградацию, что приводит к короткому сроку хранения, 10 что непривлекательно или даже неосуществимо с точки зрения маркетинга и цепочки поставок.

Также в случае антагониста ВК В2-рецептора в соответствии с Формулой 1 изобретатели обнаружили, что многие композиции жидких носителей, которые, как ожидалось, будут обладать самоэмульгирующими или 15 самомикрoэмульгирующими свойствами, несовместимы с этим активным ингредиентом, поскольку они демонстрируют быстрое осаждение лекарственного средства или разделение жидкой фазы при введении соединения Формулы 1. Однако изобретатели неожиданно обнаружили одну конкретную комбинацию вспомогательных веществ, а именно монокаприлата 20 пропиленгликоля, полиоксил касторового масла и пропиленгликоля, которая не приводит ни к осаждению соединения, ни к разделению жидкой фазы в течение нескольких часов после разбавления подкисленной водой при комнатной температуре сразу после производства, как показано в Примерах. Что еще более важно и особенно примечательно, изобретатели обнаружили, что этот жидкий 25 наполнитель обеспечивает превосходную стабильность и позволяет вводить достаточную дозу лекарственного средства. Ни осаждения антагониста ВК В2-рецептора, ни разделения жидкой фазы не наблюдалось после 6 месяцев хранения при повышенной температуре, такой как 40°C, что также показано в Примерах.

30 В дополнение к предпочтительным вариантам осуществления в отношении дополнительных компонентов жидкого наполнителя или жидкой фармацевтической композиции согласно изобретению, как описано выше, изобретатели также обнаружили, что определенные количества соответствующих вспомогательных веществ в жидком наполнителе кажутся

особенно предпочтительными. В частности, авторы изобретения обнаружили, что предпочтительными являются относительно высокие количества монокаприлата пропиленгликоля, например, около 40 масс.% или выше, по отношению к массе жидкого наполнителя, что значительно превышает количества, используемые в некоторых известных составах SMEDDS других лекарственных веществ. Например, в следующем предпочтительном варианте осуществления количество монокаприлата пропиленгликоля в жидком наполнителе составляет около 40-60 масс.%, например, около 45-55 масс.%, например, около 48-52 масс.%, в пересчете на массу жидкого наполнителя. В случае использования более чем одного типа монокаприлата пропиленгликоля количество примерно 40-60 масс.% следует понимать как относящееся к общему количеству всего монокаприлата пропиленгликоля в жидком носителе. В родственном варианте реализации жидкий носитель содержит около 40-60 масс.%, например, около 45-55 масс.%, например, около 48-52 масс.%, монокаприлата пропиленгликоля типа II.

В следующем предпочтительном варианте осуществления количество полиоксил касторового масла в жидкой композиции составляет около 30-50 масс.%, например, около 35-45 масс.%, например, около 38-42 масс.%, в пересчете на массу жидкого наполнителя. Опять же, диапазон относится к общему количеству полиоксил касторового масла в жидком наполнителе в случае, если в наполнителе присутствует более одного типа полиоксил касторового масла. Более того, также является предпочтительным вариантом осуществления, если все 30-50 масс.% полиоксил касторового масла представляют собой полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло. В одном варианте осуществления жидкая композиция содержит около 40-60 масс.%, например, около 45-55 масс.%, например, около 48-52 масс.%, монокаприлата пропиленгликоля (предпочтительно типа II) и 30-50% масс.%, например, около 35-45 масс.%, например, около 38-42 масс.%, полиоксилкасторового масла (предпочтительно полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла).

Что касается количества пропиленгликоля в жидком наполнителе, было обнаружено, что предпочтительными являются относительно низкие количества, такие как около 15 масс.% или менее, в пересчете на общую массу жидкого наполнителя, и предпочтительно в диапазоне примерно 2,5-15 масс.%. Также

предпочтительными являются количества пропиленгликоля в диапазоне примерно 2,5-11 масс.%, например, примерно 3,5-11 масс.% или, например, примерно 4,5-10 масс.%, опять-таки в пересчете на общую массу жидкого наполнителя.

5 В предпочтительном варианте осуществления жидкий наполнитель содержит монокаприлат пропиленгликоля (предпочтительно типа II), полиоксил касторовое масло (предпочтительно полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло), пропиленгликоль в количествах, описанных выше, и, необязательно, дополнительную воду в качестве остальной
10 части. Например, жидкий носитель может содержать около 40-60 масс.% монокаприлата пропиленгликоля (предпочтительно типа II), 30-50 масс.% полиоксил касторового масла (предпочтительно полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла) и 2,5-15 масс.% пропиленгликоля.

Описанная в данном документе жидкая фармацевтическая композиция
15 также может содержать воду. Вода может присутствовать в количестве до 5 масс.%. Например, вода может быть компонентом жидкого наполнителя, например, жидкий наполнитель может содержать воду в количестве до 5 масс.%. В этом контексте следует отметить, что в случае, если жидкая фармацевтическая композиция предназначена для инкапсулирования, например, в мягких
20 желатиновых капсулах, как описано ниже, содержание некоторых компонентов, включая пропиленгликоль и/или воду, может меняться во время хранения с течением времени, отчасти из-за возможности того, что часть инкапсулированного пропиленгликоля и/или воды мигрирует в оболочку капсулы. Например, жидкая фармацевтическая композиция может быть
25 изготовлена таким образом, чтобы содержание пропиленгликоля составляло около 10 масс.%, но после инкапсуляции в мягкие желатиновые капсулы и хранения в течение нескольких месяцев или лет содержание пропиленгликоля в жидком наполнителе мягкой желатиновой капсулы может быть меньше, например, около 8 или 9 масс.%, из-за миграции. И наоборот, стенку капсулы
30 изготавливают таким образом, чтобы она включала пропиленгликоль, мигрировавшее количество пропиленгликоля могло увеличить содержание пропиленгликоля в стенке капсулы после хранения.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления жидкой фармацевтической композиции содержание монокаприлата пропиленгликоля

(предпочтительно типа II) составляет около 50 масс.%, содержание полиоксил
касторового масла (предпочтительно полиоксил 40 гидрогенизированного
касторового масла) составляет около 40 масс. %, а содержание пропиленгликоля
составляет около 10 масс.% в пересчете на общую массу монокаприлата
5 пропиленгликоля, полиоксил касторового масла и пропиленгликоля в жидком
наполнителе. Используемый в данном документе термин «приблизительно»
относится к возможным незначительным вариациям, например, для компенсации
незначительных различий между различными марками вспомогательных
веществ, учитывая, что некоторые из них сами по себе представляют собой
10 смеси различных химических веществ (например, в случае монокаприлата
пропиленгликоля или полиоксил касторового масла) или могут содержать
переменные количества определенных примесей, таких как вода (например, в
случае пропиленгликоля). Например, композицию с относительным отклонением
до 10% (как при 50 ± 5 масс.%), например 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8% или
15 9%, обычно рассматривают как композицию, имеющую по существу ту же
самую функцию.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления жидкой
фармацевтической композиции жидкий наполнитель по существу состоит из
монокаприлата пропиленгликоля, полиоксил касторового масла,
20 пропиленгликоля и не более примерно 10 масс.% других жидких компонентов в
пересчете на совокупную массу всех жидких компонентов в жидком
наполнителе. Как упоминалось выше, жидкий наполнитель может содержать
дополнительный жидкий компонент, такой как необязательно жидкое
поверхностно-активное вещество, вода или органический растворитель, такой
25 как этанол, и согласно этому конкретному варианту осуществления общее
количество их ограничено примерно 10 масс.%. в пересчете на массу жидкого
наполнителя.

Что касается содержания антагониста ВК В2-рецептора Формулы 1 в
жидкой фармацевтической композиции, его следует выбирать с учетом типа
30 субъекта, подлежащего лечению (например, пациент-ребенок, пациент-взрослый
человек), терапевтических показаний и представления композиции (т.е.
представлена ли она, например, в виде жидкости для перорального введения, в
виде мягкой желатиновой капсулы и т.д.). Предпочтительно, относительное
количество соединения находится в диапазоне от примерно 1 мг до примерно

160 мг на г жидкой композиции. В этом контексте количество антагониста ВК В2-рецептора Формулы 1, выраженное в виде массы, следует интерпретировать как относящееся к количеству неионизированной, несольватированной формы активного ингредиента или, другими словами, фармакологически активной части соединения, которая также заявлена как доза. Если, например, для 5 приготовления жидкой фармацевтической композиции используется гидратная форма соединения, масса активного ингредиента исключает воду, входящую в состав гидрата (которая будет частью жидкого наполнителя, как пояснялось выше). В конкретном варианте осуществления количество соединения Формулы 10 1 составляет по меньшей мере около 5 мг на г жидкой композиции, что соответствует около 0,5 масс. %. В другом конкретном варианте осуществления указанное количество составляет по меньшей мере около 10 мг на г жидкой композиции, что соответствует примерно 1 масс. %.

В следующем предпочтительном варианте осуществления жидкая 15 фармацевтическая композиция демонстрирует содержание антагониста ВК В2-рецептора в диапазоне от примерно 5 мг до примерно 100 мг на г жидкой фармацевтической композиции, например, в диапазоне от примерно 20 мг до примерно 70 мг на г. В предпочтительном варианте осуществления его содержание находится в диапазоне от около 5 мг до около 65 мг на г, например, 20 в диапазоне от около 5 мг до около 50 мг на г. Особым преимуществом жидкой фармацевтической композиции согласно изобретению является то, что жидкий наполнитель, идентифицированный изобретателями и описанный в данном документе, способен вмещать такие относительно большие количества активного ингредиента. В дополнительных предпочтительных вариантах 25 осуществления содержание антагониста ВК В2-рецептора находится в диапазоне от около 10 мг до около 65 мг на г, например, в диапазоне от около 20 мг до около 65 мг на г. В конкретных вариантах осуществления указанное содержание составляет около 20, 25, 30, 40 или 50 мг на г, что соответствует примерно 2, 2,5, 3, 4 или 5 масс. % соответственно.

30 Что касается всех количеств антагониста ВК В2-рецептора, обсуждавшихся выше, следует понимать, что эти предпочтения также применимы конкретно к антагонисту ВК В2-рецептора Формулы 1, где R представляет собой дейтерий.

Еще одна предпочтительная жидкая фармацевтическая композиция может по существу состоять из:

(а) в пересчете на общую массу жидкой фармацевтической композиции, примерно от 0,5 до 6,5 масс.%, например, 5 масс.%, соединения согласно Формуле 1 или его стереоизомера, соли или сольвата, где R представляет собой дейтерий; (б) в пересчете на общую массу жидкой фармацевтической композиции примерно от 93,5 до 99,5 масс.% жидкого наполнителя; где 5 указанный жидкий наполнитель по существу состоит из: (i) примерно 50 частей (по массе) монокаприлата пропиленгликоля, такого как монокаприлат пропиленгликоля типа II; (ii) около 40 частей (по массе) полиоксил касторового масла, такого как полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло; (iii) 10 примерно от 5 до 10 частей (по массе) пропиленгликоля; и (iv) примерно до 5 частей (по массе) воды; и необязательно (в) остальное представляет собой одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ, растворенных или диспергированных в жидком наполнителе. В следующем конкретном варианте осуществления указанная жидкая фармацевтическая композиция содержит около 15 5 масс.% соединения Формулы 1 и никаких дополнительных вспомогательных веществ, растворенных или диспергированных в жидком наполнителе.

Жидкую фармацевтическую композицию согласно изобретению можно использовать как таковую, т.е. как лекарственное средство, составленное и представленное в виде жидкости для перорального введения, или она может 20 быть подвергнута дальнейшей обработке, например, путем включения его в твердую единичную лекарственную форму, такую как капсула. Для выпуска в виде жидкой лекарственной формы она может быть помещена в подходящую первичную упаковку или контейнер, содержащий либо одну дозу, либо несколько доз активного ингредиента. В настоящем документе первичная 25 упаковочная единица представляет собой упаковочное средство или комбинацию упаковочных средств, которые удерживают лекарственный состав таким образом, чтобы находиться с ним в непосредственном контакте. Примером комбинации упаковочных средств, которые вместе образуют первичную упаковочную единицу, является бутылка с навинчивающейся крышкой.

30 Разовая доза может быть помещена, например, в стеклянную или пластиковую бутылку, флакон или ампулу. Альтернативно можно использовать пакетик или стик. В качестве первичной упаковки для хранения нескольких доз жидкой композиции подходят стеклянные или пластиковые бутылки. Для облегчения извлечения отмеренного количества композиции можно

использовать приспособление для дозирования или подачи, которое может быть частью первичной упаковочной единицы или быть отдельным. Согласно одному из таких вариантов осуществления изобретение предлагает первичную упаковочную единицу, содержащую жидкую композицию, как описано выше, и вспомогательное средство для дозирования или подачи. В дополнительном варианте осуществления средство дозирования или подачи представляет собой дозирующий насос. Опционально дозирующий насос может быть напрямую подсоединен к средству первичной упаковки; например, первичный упаковочный контейнер может представлять собой стеклянную или пластиковую бутылку, снабженную крышкой, которую можно отвинтить и заменить навинчивающимся дозирующим насосом.

В следующем предпочтительном варианте жидкая фармацевтическая композиция представлена в виде разовой дозы в форме капсулы, наполненной жидкой фармацевтической композицией. Соответственно, еще одним аспектом изобретения является капсула для перорального введения, содержащая жидкую фармацевтическую композицию, как описано выше. Необязательно капсула может представлять собой твердую капсулу, в частности твердую желатиновую капсулу.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления капсула представляет собой мягкую капсулу, также называемую мягкой желатиновой капсулой или мягкой гелевой капсулой. Более конкретно, мягкая капсула предпочтительно содержит стенку капсулы, содержащую желатин, воду и по меньшей мере один пластификатор. В этом контексте стенка капсулы означает оболочку капсулы, которая окружает или инкапсулирует жидкий наполнительный материал, который в данном случае представляет собой жидкую фармацевтическую композицию, как раскрыто в данном документе. Также в контексте мягких желатиновых капсул «пластификатор» представляет собой фармацевтическое вспомогательное вещество, которое используется для того, чтобы сделать стенки капсулы более эластичными и податливыми, а также свести к минимуму ее хрупкость и риск растрескивания. В некоторой степени вода также оказывает пластифицирующее действие на материал стенок желатиновой капсулы; однако в контексте настоящего изобретения термин «пластификатор» следует понимать как исключаящий воду.

Основным компонентом стенки мягкой желатиновой капсулы обычно является сам желатин. Желатин — общий термин для смеси очищенных белковых фракций, полученных либо частичным кислотным гидролизом (желатин типа А), либо частичным щелочным гидролизом (желатин типа В) животного коллагена, полученного из костей крупного рогатого скота и свиней, 5
кожи крупного рогатого скота (шкуры), свиной кожи и рыбьей кожи. Желатин также может представлять собой смесь обоих типов. Белковые фракции почти полностью состоят из аминокислот, соединенных амидными связями с образованием линейных полимеров, молекулярная масса которых варьируется от 10
20000 до 200000.

Механическая прочность желатинового материала может быть охарактеризована числом Блума, также называемым значением Блума, которое определяется с помощью теста Блума, который выражает массу в граммах, 15
необходимую стандартизованному плунжеру для нажатия на поверхность образца желатинового геля на 4 мм без его разрушения. Обычно образец желатинового геля готовят в виде 6,67% раствора желатина, который затвердевает при температуре около 10°C в течение нескольких часов. Как правило, более высокое число Блума обнаруживается для желатиновых материалов с высокой средней молекулярной массой, и наоборот. Если 20
используется смесь различных типов желатина, значение Блума - в контексте настоящего изобретения - следует интерпретировать как относящееся к смеси.

Авторы изобретения обнаружили, что в принципе для изготовления мягких капсул согласно изобретению можно использовать оба типа желатина, т.е. тип А и тип В. Кроме того, можно также использовать желатин с разной прочностью 25
геля, если он достаточно пластифицирован. В одном варианте осуществления желатин стенки капсулы имеет значение Блума в диапазоне от около 100 до около 250. В другом предпочтительном варианте осуществления значение Блума (или число Блума) желатина находится в диапазоне от около 130 до около 220, и в дополнительных вариантах осуществления значение Блума составляет около 30
150±20 или около 200±20 соответственно. В некоторых дополнительных конкретных вариантах осуществления желатин представляет собой желатин типа А со значением Блума около 195 или желатин типа В со значением Блума около 150 соответственно.

Что касается пластификатора, то он может быть выбран, например, из глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сорбита, сорбитана, мальтита, кукурузного сиропа, эфиров лимонной кислоты, таких как триэтилцитрат, или комбинаций любых из них. В одном предпочтительном варианте осуществления мягкая желатиновая капсула имеет стенку капсулы, содержащую желатин, воду и по меньшей мере один пластификатор, выбранный из пропиленгликоля, глицерина, сорбита, сорбитана, смесей пластификаторов на основе сорбита или любых их комбинаций.

Если используется сорбитан, предпочтительно использовать также сорбит. Например, можно использовать смесь сорбита и сорбитана (в настоящее время продаваемая, например, как Sorbitol Special[®] компанией ISP). Такие смеси сорбита с одним или несколькими дополнительными наполнителями для модификации свойств пластификатора, также называемые смесью пластификаторов на основе сорбита, обычно также имеют то преимущество, что они содержат сорбит в практически некристаллизуемой форме. В этом контексте выражение «некристаллизующийся сорбит» также используется для обозначения смесей пластификаторов на основе сорбита, таких как комбинации сорбит-сорбитан, например, Sorbitol Special[®], в котором сорбит становится некристаллизуемым за счет добавления сорбитана и/или другой добавки. Еще одной предпочтительной смесью пластификаторов на основе сорбита является Polysorb[®] 85/70/00, продаваемый Roquette, который описывается как жидкий, частично дегидратированный сорбит. Точнее, продукт представляет собой смесь сорбита (20-40%), 1,4-ангидро-D-глюцитола (20-30%) и гидрогенизированного кукурузного сиропа (20-25%). Такие продукты также описаны в монографии USP «Раствор сорбита сорбитана» (Sorbitol Sorbitan Solution) (ранее называвшейся «Ангидрированный жидкий сорбит» (Anhydriized liquid sorbitol)) или в Ph.Eur. монографии «Сорбитол жидкий частично дегидратированный» (Sorbitol, liquid, partially dehydrated).

В следующем предпочтительном варианте осуществления стенка капсулы пластифицирована, по меньшей мере, глицерином. Также предпочтительной является композиция стенки капсулы, которая содержит глицерин и по меньшей мере один дополнительный пластификатор. В одном предпочтительном варианте осуществления второй пластификатор выбирают из некристаллизующегося

сорбита (или сорбит-сорбитана, или частично дегидратированного жидкого сорбита) и пропиленгликоля.

Количество пластификатора или, в случае использования более одного пластификатора, общее количество пластификатора в композиции стенки капсулы перед инкапсулированием и сушкой капсул (т.е. количество во влажной гелевой композиции, используемой для процесса инкапсулирования) предпочтительно находится в диапазоне примерно 15-35 масс.% в пересчете на общую массу влажной композиции стенки капсулы. И снова в контексте настоящего изобретения вода исключена из количества пластификатора. В другом предпочтительном варианте осуществления количество пластификатора в композиции стенки капсулы находится в диапазоне примерно 15-30 масс.%, в частности в диапазоне примерно 18-28 масс.%.

Количество пластификатора также можно выразить как отношение (общего) количества желатина к (общему) количеству пластификатора в стенке капсулы. Преимущество использования этого соотношения состоит в том, что оно относительно независимо от содержания воды; оно не сильно отличается между влажной желатиновой массой и высушенной мягкой желатиновой стенкой капсулы после изготовления, хотя со временем может меняться из-за возможной миграции пластификатора из стенки капсулы в наполнитель капсулы или наоборот. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соотношение выбирают в диапазоне примерно от 1,0 до 3,0 или в диапазоне примерно от 1,3 до 2,8 или примерно от 1,3 до 2,5 соответственно.

Если стенка мягкой капсулы помимо глицерина содержит второй пластификатор, которым предпочтительно является пропиленгликоль или сорбит (включая смеси сорбит-сорбитан или частично дегидратированный жидкий сорбит), массовое соотношение глицерина и второго пластификатора может быть выбрано, как общеизвестно в данной области техники. Например, указанное соотношение может находиться в диапазоне примерно 0,1-10 или в диапазоне примерно 0,2-5. В одном из предпочтительных вариантов осуществления соотношение находится в диапазоне примерно 0,5-2.

Авторы изобретения обнаружили, что при соблюдении предпочтений в отношении состава стенки мягкой желатиновой капсулы можно успешно инкапсулировать жидкую композицию и что можно в значительной степени избежать хрупкости капсулы и склеивания капсул.

Количество воды в стенке мягкой капсулы или первоначально во влажной гелевой массе, предназначенной для приготовления капсул, может быть выбрано в типичных диапазонах, необходимых для обеспечения технологичности.

5 Например, влажная желатиновая масса может иметь начальное содержание воды около 20-60 масс.%. В некоторых вариантах осуществления содержание воды
выбрано в диапазоне примерно 25-45 масс.%. Следует отметить, что содержание
10 воды следует рассчитывать с учетом воды, вносимой другими
вспомогательными веществами, такими как глицерин (например, если
используется глицерин 85%) или раствор сорбит-сорбитана. Массовое
15 соотношение (общего) желатина к (общему) количеству воды также может быть
выбрано так, как обычно используется при производстве мягких гелей, т.е. в
диапазоне примерно 0,5-2.

Необязательно, стенка капсулы может содержать один или несколько
дополнительных ингредиентов, таких как одно или несколько вспомогательных
15 веществ, выбранных из красителей, пигментов, замутнителей, ароматизаторов и
смазок. Обычно эти вспомогательные вещества могут быть включены в
относительно низких количествах, чтобы они могли выполнять свои
соответствующие функции. Например, в качестве замутнителя можно
использовать диоксид титана, обычно в количестве до 3 масс.%. Аналогичным
20 образом, если желательна цветная капсула, можно добавить красители, такие как
один или несколько оксидов железа, обычно также в небольших количествах,
например, до примерно 5 масс.%. Стенка капсулы также может содержать
небольшие количества технологических добавок, таких как смазочные
материалы. Примером потенциально подходящей смазки является нейтральное
25 жирное масло (жидкие триглицериды). Необязательно к маслу можно добавить
поверхностно-активное вещество, такое как лецитин.

Согласно следующему аспекту изобретение относится к использованию
жидкой фармацевтической композиции, как описано в данном документе, для
изготовления капсулы, в частности мягкой капсулы, как также описано выше.
30 Говоря языком процесса, изобретение обеспечивает способ изготовления мягкой
капсулы с использованием жидкой фармацевтической композиции, как описано
в данном документе. Способ можно охарактеризовать следующими этапами:

(а) предоставление жидкой композиции, как описано в данном документе;

(б) обеспечение влажного материала стенок капсулы, содержащего желатин, воду, первый пластификатор, которым является глицерин, и второй пластификатор, который выбран из сорбита и пропиленгликоля;

5 (в) инкапсулирование жидкой композиции во влажный материал капсулы, например, с образованием капсулы;

(г) сушка капсулы, полученной на этапе (в); и необязательно

(д) хранение высушенной капсулы.

10 Что касается параметров процесса, способ может быть реализован с использованием стандартного оборудования и настроек. В отношении жидкой фармацевтической композиции, полученной на этапе (а), подчеркивается, что
15 применяются те же необязательные признаки и предпочтения, которые были описаны в контексте этого аспекта настоящего изобретения. Например, это также один из предпочтительных вариантов осуществления способа изготовления мягкой капсулы, в котором на этапе (а) обеспечивают жидкую
композицию, которая по существу состоит из:

- в пересчете на общую массу жидкой композиции, примерно от 0,5 до 6,5 масс.% - например, 5 масс.% - соединения Формулы 1 или его стереоизомера, соли или сольвата, где R представляет собой дейтерий;

20 - в пересчете на общую массу жидкой композиции, примерно от 93,5 до 99,5 масс.% жидкого наполнителя, причем указанный наполнитель по существу состоит из:

(i) приблизительно 50 частей (по массе) монокаприлата пропиленгликоля, такого как монокаприлат пропиленгликоля типа II;

25 (ii) приблизительно 40 частей (по массе) касторового масла, такого как 40 гидрогенизированное касторовое масло;

(iii) приблизительно от 5 до 10 частей (по массе) пропиленгликоля; и необязательно

(iv) до приблизительно 5 частей (по массе) воды;

и необязательно

30 - остальное представляет собой один или несколько дополнительных вспомогательных веществ, растворенных или диспергированных в жидком наполнителе.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение предлагает мягкую капсулу, получаемую способом, характеризуемым этапами

(а)-(д). Учитывая изменения, которых мягкая капсула может претерпеть в течение срока годности, например, из-за миграции пластификатора из стенки капсулы в жидкий наполнитель или миграции ингредиента из жидкого наполнителя в стенку капсулы, что приводит к изменению с течением времени количественного состава как жидкого наполнителя, так и стенки капсулы, вполне уместно определить мягкую капсулу с точки зрения процесса ее производства и исходных (или промежуточных) материалов.

Согласно дополнительному аспекту изобретения жидкая фармацевтическая композиция или капсула, содержащая такую композицию, может быть использована при неотложном или продолжительном лечении субъекта, страдающего любым заболеванием или состоянием, которое реагирует на модуляцию брадикининового В2-рецептора. Примеры заболеваний или состояний, реагирующих на модуляцию ВК В2-рецептора, включают заболевание или состояние, такое как кожное заболевание; болезни глаз; заболевание ушей; заболевание полости рта, горла и дыхательных путей; желудочно-кишечное заболевание; заболевание печени, желчного пузыря и поджелудочной железы; заболевание мочевыводящих путей и почек; заболевание мужских половых органов и женских половых органов; заболевание гормональной системы; метаболическое заболевание; сердечно-сосудистое заболевание; заболевание крови; лимфатическое заболевание; расстройство центральной нервной системы; расстройство головного мозга; заболевание опорно-двигательного аппарата; аллергическое расстройство; боль; инфекционное заболевание; воспалительное заболевание; поражение (травма); иммунологическое расстройство; рак; наследственное заболевание и отек.

Другими словами, один аспект изобретения относится к способу лечения субъекта, страдающего от любого заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию брадикининового В2-рецептора, причем способ включает введение композиции или капсулы, как описано выше. Аналогичным образом, изобретение обеспечивает применение композиции или капсулы, описанных в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения любого заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию брадикининового В2-рецептора, такого как неотложное или продолжительное лечение заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию ВК В2-рецептора.

Используемые в данном документе выражения «лечение», «терапия» и т.п. следует интерпретировать как включающие любой тип профилактического или терапевтического лечения. По существу, оно включает профилактику, лечение или терапию заболевания или его повторного возникновения, или любых 5 симптомов, связанных с таким заболеванием или состоянием. Более того, в контексте изобретения «неотложный» включает любой непродолжительный режим введения, например, однократное введение эффективной разовой дозы композиции или капсулы, описанной в настоящем документе, а также 10 спорадический или регулярный режим дозирования в течение относительно короткого периода времени, например, до четырех недель или до двух недель. В одном из предпочтительных вариантов осуществления жидкую композицию или капсулу по настоящему изобретению применяют для неотложного лечения 15 заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию брадикининового B2-рецептора.

15 Следующие заболевания или состояния можно рассматривать как чувствительные или, по крайней мере, потенциально реагирующие на модуляцию брадикининового B2-рецептора:

20 Кожные заболевания, включая, помимо прочего, такие расстройства, как старение кожи, высыпания на коже (сыпи), включая намины, пролежни, раздраженную, чувствительную и дизестезическую (болезненную) кожу, эритему, сыпь, отек кожи, псориаз, экзему, синдром Нетертона, лишай, 25 бактериальные, вирусные кожные инфекции, кожные инфекции, вызванные грибками и паразитами, включая фурункул, абсцесс, флегмону, рожу, фолликулит и импетиго, вши, чесотку и простой герпес, угри (акне), экзантему, дерматит, включая атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, 30 нейродермит, радиационное поражение, солнечные ожоги, пруриг (почесуха), зуд, холестатический зуд, хронический зуд, хроническое пруриго, узелковое пруриго, крапивницу, хроническую спонтанная крапивницу, хроническую индуцируемую крапивницу, холодовую крапивницу, криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), FXII-ассоциированный холодовой аутовоспалительный синдром (FACA), псориаз, микоз, изъязвление тканей, 35 буллезный эпидермолиз, раны, включая аномальное заживление ран, ожоги,

обморожения, воспаления кожи и отеки, вызванные ядами, алопецию, чешуйки волос, мозоли, бородавки и панариций.

5 Заболевания глаз, включая, помимо прочего, воспалительные заболевания, такие как склерит, конъюнктивит, хемоз, ирит, иридоциклит, увеит, хориоретинит, а также такие нарушения, как ретинохориоидальные нарушения кровообращения, бактериальные инфекции глаз, неспецифический конъюнктивит и раздражения глаз, ретинопатия недоношенных, пролиферативная витреоретинопатия, дегенерация желтого пятна (включая возрастную дегенерацию желтого пятна, включающую как влажную, так и сухую 10 формы), заболевания роговицы, включая отторжение трансплантата роговицы, повреждение роговицы, рубцевание роговицы, изъязвление роговицы, помутнение роговицы, кератоконус, глаукома (предпочтительно открытоугольная глаукома), близорукость (миопия), глазная глаукома, глазная гипертензия, повреждение глазных сосудов, ангиогенез, фиброз глаза (например, 15 передний субкапсулярный фиброз, задние субкапсулярные помутнения, задние капсульные помутнения, помутнение роговицы после лазерной хирургии, субконъюнктивальные рубцы после операции по поводу глаукомы), пролиферативная витреоретинопатия (ПВР), бактериальные глазные инфекции, включая ячмень и птилос (выпадение ресниц).

20 Заболевания ушей, включая, помимо прочего, такие расстройства, как болезнь Меньера, воспаление среднего уха, воспаление наружного слухового прохода и острая потеря слуха.

25 Заболевания полости рта, горла и дыхательных путей, включающие, помимо прочего, такие расстройства, как воспаление слизистой оболочки полости рта и десен, включая афту и стоматит, пародонтит, эпиглоттит, фарингит, ларинготрахеит, тонзиллит, простуду, ангину, ринит, включая сезонный аллергический ринит или круглогодичный аллергический ринит, ринорея, синусит любого типа, этиологии или патогенеза, или синусит, 30 выбранный из группы, состоящей из гнойного или негнойного синусита, острого и хронического синусита и этмоидального (решетчатой кости), лобного, верхнечелюстного или сфеноидального синусита, отхаркивания, пневмокониоза любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, сидероз, силикоз, табакоз и, в частности, биссиноз, бронхит, кашель, трахеит, застойные явления, пневмонию, эозинофильный инфильтрат легких,

хроническую эозинофильную пневмонию, идиопатический фиброз легких и другие фиброзные заболевания легких, связанные с лечением фиброзные заболевания легких, например, связанные с радиацией, лечением метотрексатом, химиотерапией, лечением амиодароном или нитрофурантоином, саркоидоз, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), бронхоспазм, астма любого типа, этиологии или патогенеза, или астма, выбранная из группы атопической астмы, неатопической астмы, аллергической и неаллергической астмы, внешней астмы, вызванной факторами окружающей среды, внутренней астмы, вызванной патофизиологическими нарушениями, бронхиальной астмы, IgE-опосредованной астмы, эссенциальной астмы и эссенциальной астмы неизвестной или непонятной причины, истинной астмы, эмфизематозной астмы, астмы из-за физической нагрузки, профессиональной астмы, инфекционной астмы, вызванной бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, начинающейся астмы, синдром одышки у младенцев, гиперреактивность бронхов, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ХОБЛ, которая характеризуется необратимой прогрессирующей обструкцией дыхательных путей, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и обострением гиперреактивности дыхательных путей в результате применения других лекарственных средств, одышка, гипероксическое альвеолярное повреждение, эмфизема легких, плеврит, туберкулез, пребывание на большой высоте, т.е. острая горная болезнь, и предпочтительно высокогорный отек легких (HARE), стойкий кашель, гипореактивность бронхов.

Желудочно-кишечные заболевания, включая, помимо прочего, расстройства, включая эзофагит, гастрит, раздраженный желудок, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, непроходимость кишечника, раздраженную толстую кишку, воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, энтерит, гипертоническую гастро- и колопатию, колит, перитонит, аппендицит, ректит, желудочно-кишечные кровотечения, вызванные портальной гипертензией, коллатеральным кровообращением или гиперемией, постгастрэктомический демпинг-синдром, дискомфорт пищеварения, диарея, геморрой, глистные заболевания, брюшные колики и колики отделов желудочно-кишечного тракта.

Заболелания печени, желчного пузыря и поджелудочной железы, включая, помимо прочего, такие заболелания, как гепатит, цирроз печени, фиброз печени (например, вследствие вирусных (HBV/HCV) инфекций, токсинов (алкоголя), жировой дистрофии печени, застоя желчи, гипоксии), портальная гипертензия, гепаторенальный синдром, гепатогенный отек, доброкачественный асцит, холангит, холецистит, острый и хронический панкреатит и желчная колика.

Заболелания мочевыводящих путей и почек, включая, помимо прочего, инфекции мочевыводящих путей, такие как острый и хронический цистит, интерстициальный цистит, раздраженный мочевой пузырь, гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи, включая, помимо прочего, стрессовое, ургентное и рефлекторное недержание мочи, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хроническая почечная недостаточность, уретрит, воспалительные заболелания почек, в том числе гломерулонефрит, клубочковые заболелания почек, интерстициальный нефрит, пиелонефрит, диурез, протеинурия, натрийурез, кальциурез, нарушения водного баланса, нарушения электролитного баланса, нарушения кислотно-щелочного баланса и почечная колика, почечный фиброз, хроническая дисфункция почечного аллотрансплантата, контраст-индуцированная нефропатия.

Заболелания мужских и женских половых органов, включая, помимо прочего, изменение подвижности сперматозоидов, мужское бесплодие, орхит, простатит, увеличение предстательной железы, мастит, воспалительные заболелания органов малого таза, вагинальные инфекции и боли, аднексит, кольпит, язвы мягких тканей, сифилис, гонорея и синдром гиперстимуляции яичников.

Заболелания гормональной системы, включая, помимо прочего, нарушения менструального цикла и боли, климактерические нарушения, рвоту, преждевременные сокращения матки, преждевременные роды, эндометриоз, эндометрит, миому, преэклампсию.

Метаболические заболелания, включая, помимо прочего, такие нарушения, как диабет, включая инсулиннезависимый сахарный диабет, диабетическую ретинопатию, диабетический макулярный отек, диабетическую нефропатию и диабетическую нейропатию, инсулинорезистентность и диабетические язвы, заболелания протео- и пуринового обмена, такие как подагра и нарушение жирового обмена, гипогликемию.

Сердечно-сосудистые заболевания, включая, помимо прочего, нарушения проницаемости сосудов, вазодилатацию, гиперемия, нарушения периферического кровообращения, перегрузку сердечного объема, нарушения артериального кровообращения, включая аневризму аорты, аневризму брюшной аорты, аневризму аорты головного мозга, гипертонию, интрадиалитическую индуцированную гипотензию и гипотензию, связанную с сепсисом, рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, атеросклероз, включая отрыв атеросклеротической бляшки, гемангиому, ангиофибром, венозные заболевания, такие как тромбоз, варикозное расширение вен, флебит, тромбофлебит, флеботромбоз, кардиопатию, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, карциноидный синдром, стенокардию, сердечные аритмии, воспалительные заболевания сердца, включая эндокардит, перикардит и констриктивный перикардит, миокардит, инфаркт миокарда, постинфарктный синдром, дилатацию левого желудочка, постишемическое реперфузионное повреждение, шок и коллапс, включая септический, аллергический, посттравматический и гемодинамический шок, эмболию околоплодными водами, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), включая ССВО, вызванный шунтированием сердца во время операции, сепсисом и внутренними и внешними осложнениями во время операции по искусственному кровообращению (включая, помимо прочего, неблагоприятные гемодинамические эффекты после отмены гепарина с помощью протаминасульфата).

Заболевания крови, включая, помимо прочего, такие нарушения, как коагуляция, диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, кровотечения, геморрагический диатез, гиперхолестеринемия и гиперлипемия, гиповолемический шок, пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Лимфатические заболевания, включая, помимо прочего, спленомегалию, лимфангит, лимфаденит и гиперпластические аденоиды.

Заболевания центральной нервной системы, включая, помимо прочего, такие расстройства, как воспалительные заболевания центральной нервной системы, включая энцефалит, менингит, энцефаломиелит, менингоэнцефалит, гидроцефалию, боковой амиотрофический склероз, травму спинного мозга, отек спинного мозга, демиелинизирующие заболевания нервной системы, рассеянный склероз, острые и хронические нейродегенеративные расстройства, включая

старение, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости, неврит и периферическую невропатию, депрессии, анорексию, тревогу и шизофрению, нарушения сна.

5 Заболевания головного мозга, включая, помимо прочего, такие расстройства, как ноотропное или когнитивное усиление, церебральная амилоидная ангиопатия, инсульт, травма головы и головного мозга, черепно-мозговая травма, опухоль головного мозга, тепловое повреждение головного мозга, ишемия головного мозга, кровоизлияние в мозг, посттравматическое и постишемическое поражение головного мозга, общий отек мозга, острая горная болезнь и предпочтительно высотный отек головного мозга (ВОГМ), цитотоксический отек мозга, вазогенный отек мозга, послеоперационный отек мозга, отек мозга, связанный с метаболическими заболеваниями, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера или гематоэнцефалического опухолевого барьера.

10

15

 Заболевания опорно-двигательного аппарата, включая, помимо прочего, такие нарушения, как воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата, артроз, остеоартроз, остеоартрит, хондропороз после травмы сустава или относительно длительной иммобилизации сустава после травм мениска или надколенника или разрыва связок, ревматоидный артрит любого типа, этиологии или патогенеза, включая острый артрит, острый подагрический артрит, хронический воспалительный артрит, дегенеративный артрит, инфекционный артрит, артрит Лайма, пролиферативный артрит, вертебральный артрит (артрит позвоночника), септический артрит, псориатический артрит, хронический полиартрит, ревматизм, синдром Шегрена, системная красная волчанка, люмбаго, спондилит, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, остеомиелит, растяжение связок, теносиновит, вызванная воспалением резорбция кости, перелом или тому подобное, остеопороз, скелетно-мышечная боль и затвердение, дискогенная радикулопатия.

20

25

30 Аллергические расстройства, включая, помимо прочего, такие расстройства, как общие аллергические реакции, пищевая аллергия, анафилактический шок, аллергическая контактная гиперчувствительность, аллергические кожные реакции, аллергическая астма, весенний конъюнктивит и сезонный или круглогодичный аллергический ринит.

Боль, включая, помимо прочего, центральную и периферическую боль, сосудистую боль, висцеральную боль, боль, опосредованную воспалением, невралгическую боль, отраженную (иррадирующую) боль, ноцицептивную боль, рефлекторную боль, психосоматическую боль, острую боль, например, вызванную острым поражением, травмой или хирургическим вмешательством в кости, мышцы, ткани, мягкие ткани, органы, гипералгезию, вызванную опиоидами, боль после укусов насекомых, постинсультный болевой синдром, послеоперационную боль, боль, связанную с прогрессирующим заболеванием, хроническую боль, например, вызванную нейропатическими болевыми состояниями (включая, но не ограничиваясь перечисленными, комплексный регионарный болевой синдром, каузалгию, болезнь Зудека, рефлекторную симпатическую дистрофию, диабетическую периферическую невропатию, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, боль, связанную с раком, боль, связанную с ревматоидным артритом, остеоартритом, теносиновитом, подагрой, менструацией и стенокардией, фибромиалгию, боль в глазах, боль в спине, головную боль, кластерную головную боль, головную боль напряжения, мигрень, воспалительную боль, которая может быть связана с острым воспалением или хроническим воспалением. Воспалительная боль включает, помимо прочего, нейропатическую боль, ишемическую боль, боль, вызванную артритом, мышечную боль, вызванную острым или хроническим воспалением, невралгию, вызванную острым или хроническим воспалением, гипералгезию. Также вызванная химиотерапией периферическая невропатия, гипералгезия, гипералгезия, вызванная опиоидами, и лихорадка. Кроме того, соединения согласно изобретению полезны в качестве анальгетиков для применения во время общей и контролируемой анестезии.

Инфекционные заболевания, включая, помимо прочего, заболевания, в том числе опосредованные бактериями, вирусами, грибами, паразитами, простейшими, прионами или микобактериальными инфекциями. В частности, настоящее изобретение полезно для лечения бактериальных инфекций, вызванных стрептококком (*Streptococcus*), эшерихией (*Escherichia*), сальмонеллой (*Salmonella*), стафилококком (*Staphylococcus*), клебсиеллой (*Klebsiella*), моракселлой (*Moracella*), гемофильной бактерией (*Haemophilus*) и иерсинией (*Yersinia*). Примеры бактериальных инфекций, включенных в объем настоящего изобретения, включают, помимо прочего, такие заболевания, как

чума, сепсис, эпидемический тиф, пищевое отравление, столбняк, скарлатину, коклюш, дифтерию. Примеры вирусных инфекций, включенных в объем настоящего изобретения, включают, помимо прочего, такие заболевания, как ветряная оспа и опоясывающий герпес, СПИД, грипп, лихорадка, вызванная вирусом денге, болезнь SARS-CoV-2 (COVID-19), хантавирусная инфекция, оспа и детские заболевания, такие как корь, краснуха, эпидемический паротит, острый передний полиомиелит. Настоящее изобретение полезно для лечения инфекций, вызванных простейшими и паразитами, вызванных *Schistosoma mansoni*, *Dermatofagoides Farinae*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* и *Plasmodium*, вызывающими малярию. Примеры прионных инфекций, включенных в объем настоящего изобретения, включают, помимо прочего, такие заболевания, как губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота (BSE), болезнь Крейтцфельдта-Якоба и куру, лихорадка денге, геморрагическая лихорадка.

Воспалительные нарушения, включая, помимо прочего, такие расстройства, как реакция острой фазы, местное и системное воспаление и воспаление, вызванное другими заболеваниями любого типа, этиологии или патогенеза и вызванное воспалительными заболеваниями, указанными в настоящей заявке.

Травмы: В настоящей заявке термин «травмы» включает, помимо прочего, множественные травмы, травмы головы и головного мозга, гипертоническое повреждение тканей, повреждения легких, внешние, внутренние и хирургические раны, ожоговые травмы, включая, помимо прочего, термические травмы, электрические травмы, химические ожоги, холодовые травмы, поражения после ионизирующего излучения и солнечные ожоги.

Иммунологические нарушения, включая, помимо прочего, такие расстройства, как гиперестезия, аутоиммунные нарушения, отторжение трансплантата при трансплантации, токсичность трансплантата, гранулематозное воспаление/ремоделирование тканей, миастения, иммуносупрессия, иммунно-комплексные заболевания, избыточная и недостаточная продукция антител, васкулит, задержка функции трансплантата, волчанка.

Раковые заболевания, включая, помимо прочего, такие заболевания, как солидные опухоли, включая рак молочной железы, рак легких (немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких), рак предстательной железы, рак полости рта и глотки (губ, языка, рта, глотки), рак

пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, кишечника, прямой кишки, желчного пузыря и желчных путей, поджелудочной железы, гортани, легких, кости, остеосаркома, рак соединительной ткани, рак кожи, включая синдром Капоши, меланому и метастазы в кожу, эпидермоидный рак, базальноклеточная карцинома, рак шейки матки, тела эндометрия, рак яичника, яичка, мочевого пузыря, мочеточника и уретры, рак почек, глаз, головного мозга и центральной нервной системы, псевдоопухоль головного мозга, саркома, саркоид, рак щитовидной железы и других эндокринных желез (включая, помимо прочего, карциноидные опухоли), болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, злокачественные новообразования кроветворной системы, включая лейкозы, и лимфомы, включая лимфоцитарные, гранулоцитарные и моноцитарные лимфомы, опухолевая инвазия, метастазы, асцит, рост опухоли и ангиогенез.

Наследственные заболевания, включая, помимо прочего, такие расстройства, как наследственный (врожденный) ангиоотек и ангионевротический отек, хондрокальциноз, болезнь Хантингтона, муковисцидоз.

Отек, как используется в настоящем документе, включает, помимо прочего, общий отек, включая любую форму и/или тип ангионевротического отека (АЕ), и отек, вызванный воспалением, отек, вызванный дефицитом фактора XII, другими лекарственными средствами, например, ангионевротический отек, вызванный лекарственным средством, включая, помимо прочего, ангионевротический отек, вызванный ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, ангионевротический отек, вызванный лекарственным средством, ангионевротический отек, вызванный тромболитической терапией, инфекцией, ожогом, поражением, травмой, обморожением, хирургическими операциями, деформацией, переломом, воздействием большой высоты (например, высотный отек легких (НАРЕ) и высотный отек мозга (НАСЕ)), наследственные, аутоиммунные и другие заболевания и расстройства, в частности, но не ограничиваясь ими, расстройства, указанные в настоящей заявке, стресс-индуцированный отек (выраженный отек) кишечника.

Синдром(ы) повышенной проницаемости капилляров (синдром капиллярной утечки), включая, помимо прочего, синдром системной капиллярной утечки при сепсисе, ожогах, аллергии, состояниях, вызванных

лекарственными средствами/токсинами, трансплантации органов и терапии цитокинами IL-2.

В предпочтительном варианте осуществления жидкую фармацевтическую композицию или капсулу применяют при неотложном или продолжительном
5 лечении ангионевротического отека (АЕ), включая наследственный ангионевротический отек (НАЕ), приобретенный ангионевротический отек (ААЕ), опосредованный брадикинином негистаминэргический идиопатический ангионевротический отек, аллергический ангионевротический отек или ангионевротический отек, вызванный лекарственными препаратами, или
10 брадикинин-опосредованный ангионевротический отек неустановленной причины. Наследственный ангионевротический отек (НАЕ) представляет собой заболевание, которое проявляется повторяющимися приступами сильного отека. Отек часто поражает руки, ноги, лицо, кишечный тракт, а также дыхательные пути. При поражении кишечного тракта могут возникнуть боли в животе и
15 рвота. Отек дыхательных путей может привести к их бронхиальной обструкции и затруднению дыхания. Острые приступы обычно длятся несколько дней, а у пациентов с НАЕ приступы возникают примерно каждые две недели. НАЕ может быть любого типа, включая НАЕ типа I, НАЕ типа II или НАЕ типа III, предпочтительно НАЕ типа I или НАЕ типа II.

20 Согласно следующему предпочтительному варианту осуществления жидкую фармацевтическую композицию или капсулу используют для лечения предвестника заболевания или острого приступа ангионевротического отека у субъекта, страдающего, например, наследственным ангионевротическим отеком. Как упоминалось ранее, жидкая фармацевтическая композиция согласно
25 изобретению демонстрирует поразительную скорость высвобождения антагониста брадикининового В2-рецептора Формулы 1, несмотря на большой размер молекулы соединения и плохую растворимость в физиологических жидкостях. Благодаря такой быстрой доставке активного ингредиента в кровоток пациента композиция особенно выгодна для применения при лечении острых
30 приступов или эпизодов сильного отека, которые требуют быстрого начала действия лекарственного средства.

В дополнительном варианте осуществления жидкую фармацевтическую композицию или капсулу используют при лечении, включающем пероральное введение соответствующей композиции или капсулы один или два раза в день,

предпочтительно в течение периода по меньшей мере двух недель. Хотя композиция обеспечивает быстрое высвобождение лекарственного средства, почти как инъекция, ее пероральное введение гораздо удобнее, чем инъекция, что делает такой режим особенно предпочтительным.

5 Дальнейшие аспекты изобретения, варианты осуществления, дополнительные признаки и предпочтения станут понятны на основании Примеров и Формулы изобретения.

Дополнительные определения

10 Для ясности даны некоторые дополнительные определения терминов, которые используются в описании и Формуле изобретения. Определения следует использовать для определения значения соответствующих выражений, если контекст не требует иного значения.

15 Термины в форме единственного числа не исключают множественного числа, т. е. формы единственного числа следует понимать как включающие формы множественного числа, если контекст явно не указывает или не требует иного. Другими словами, все ссылки на характеристики или ограничения настоящего изобретения в единственном числе должны включать соответствующую характеристику или ограничение во множественном числе, и наоборот, если явно не указано иное или явно не подразумевается обратное из

20 контекста, в котором сделана ссылка. Термины в единственном числе, следовательно, имеют то же значение, что и «по меньшей мере один» или «один или несколько», если не указано иное. Например, ссылка на «ингредиент» включает смеси ингредиентов и т.п.

25 Термины «около» или «примерно» будут компенсировать изменчивость, допустимую в фармацевтической промышленности и присущую фармацевтическим продуктам, например, различия в содержании из-за производственных изменений и/или разложения продукта, вызванного временем. Этот термин допускает любые вариации, которые в фармацевтической практике позволили бы считать оцениваемый продукт биоэквивалентным с учетом

30 описанной активности заявленного продукта.

Термины «активный агент», «терапевтический агент», «активный фармацевтический ингредиент (АФИ)», «активное начало», «лекарственное средство», «биоактивный агент» используются как синонимы и относятся к

соединению или комбинации соединений, которые являются фармацевтически активными против нежелательного состояния.

5 Термин «композиция» относится к любому типу композиции, в которую могут быть включены указанные ингредиенты, необязательно вместе с любыми дополнительными компонентами.

10 Термин «соединение» относится к химическому веществу, которое представляет собой материал, состоящий из молекул, имеющих по существу одинаковую химическую структуру и свойства. Молекулы низкомолекулярных соединений обычно идентичны по атомному составу и структурной конфигурации. Молекулы макромолекулярного или полимерного соединения очень похожи, но не все из них обязательно идентичны.

15 Термины «содержат», «содержит» и «содержащий» и подобные выражения должны толковаться в открытом и инклюзивном смысле, как «включающий, но не ограничивающийся ими».

20 Термины «практически», «около», «приблизительно», «по существу» и т.п. в связи с характеристикой или значением включают точную характеристику или точное значение, а также любую характеристику или значение, которое обычно считается подпадающим под нормальный диапазон или изменчивость, принятые в соответствующей области техники. Например, «практически не содержит воды» означает, что в композицию намеренно не включается вода, но это не исключает присутствия остаточной влаги.

25 Термин «по существу состоящий из» относится к композициям или лекарственным формам, в которые не добавляются никакие дополнительные компоненты, кроме перечисленных. Тем не менее, потенциально могут присутствовать очень небольшие количества других материалов, например, присущих материалу примесей. Кроме того, когда речь идет, например, о «по существу состоящем из А, В, С и необязательно D», это означает, что к композиции или лекарственной форме не добавляются никакие дополнительные компоненты, кроме А, В, С и D, причем D является опциональным компонентом (т.е. не обязательным) в указанной композиции или лекарственной форме.

30 Термин «по существу не содержащий» относится к композиции, которая содержит меньше функционального количества соответствующего ингредиента, обычно менее 1% по массе, предпочтительно менее 0,1% или даже 0,01%, и включает ноль процентов по массе соответствующего ингредиента.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Жидкие композиции А-Н

Несколько жидких композиций на основе монокаприлата пропиленгликоля, полиоксил касторового масла и пропиленгликоля (см. **Таблицы 1А и 1В**) были
 5 приготовлены путем взвешивания и смешивания соответствующих жидких компонентов, а затем объединения жидкой смеси с указанным количеством активного ингредиента, например, для обеспечения растворения активного
 10 ингредиента (АФИ) в жидкой смеси. В качестве АФИ используют соединение (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида моногидрат. Количество или содержание АФИ указано в виде моногидрата. Соответственно, жидкие композиции содержали заданное количество моногидрата АФИ. В качестве монокаприлата пропиленгликоля использовали
 15 коммерческий монокаприлат пропиленгликоля типа II (Carpyol[®] 90). В качестве полиоксил касторового масла использовали коммерческую марку полиоксил 40 гидрогенированного касторового масла (Kolliphor[®] RH40).

Таблица 1А

Ингредиент	A	B	C	D
АФИ [мг/г]	30	20	20	20
Монокаприлат пропиленгликоля	20	20	30	40
[частей по массе]				
Полиоксил касторовое масло	70	70	60	50
[частей по массе]				
Пропиленгликоль	10	10	10	10
[частей по массе]				

Таблица 1В

Ингредиент	E	F	G	H
АФИ [мг/г]	50	20	50	50
Монокаприлат пропиленгликоля	50	50	60	50
[частей по массе]				
Полиоксил касторовое масло	40	40	30	30
[частей по массе]				
Пропиленгликоль	10	10	10	20
[частей по массе]				

В результате было обнаружено, что эти композиции А-Н включали активный ингредиент в полностью растворенной форме, образуя прозрачный, опалесцирующий или мутный раствор без каких-либо твердых остатков, которые могли бы указывать на нерастворенный АФИ.

5 Пример 2: Разбавление жидких композиций А-Н в водной среде

Композиции А-Н тестировали на их способность сохранять АФИ в растворенном состоянии при разбавлении водной средой. Для этого к образцам композиций добавляли простой заменитель желудочной жидкости (желудочного сока), т.е. воду, подкисленную до рН 3 раствором соляной кислоты, чтобы
10 разбавить их в 10 раз, т.е. до 10-кратной массы. Разбавленные образцы хранили при комнатной температуре в течение 3 часов.

При разбавлении все композиции А-Н образовывали эмульсии или микроэмульсии, которые были физически стабильными, как можно было наблюдать визуально, без какого-либо разделения двух жидких фаз.

15 Соответственно, было обнаружено, что композиции представляют собой SEDDS или SMEDDS, как определено в данном документе. Более того, в разбавленных образцах не было обнаружено признаков осаждения лекарственного средства. Другими словами, композиции были способны стабилизировать активный
20 ингредиент в полностью растворенной форме даже при разбавлении значительным избытком воды.

Более того, разбавленный образец, полученный из композиции Е, хранился при комнатной температуре в течение еще нескольких дней и был удивительно стабилен: даже через 5 дней образец все еще оставался в форме опалесцирующей
25 микроэмульсии с очень небольшим количеством осадка, что показывает, что эта композиция особенно предпочтительна и способна солюбилизировать активный ингредиент, обеспечивая быструю абсорбцию и быстрое начало действия.

Пример 3: Функциональная устойчивость жидкой композиции

Поскольку известно, что многие первоначально многообещающие составы SMEDDS различных лекарственных веществ в конечном итоге терпят неудачу во
30 время разработки коммерческого продукта из-за непостоянных характеристик или плохой устойчивости характеристик, репрезентативную жидкую композицию согласно изобретению, то есть композицию Е Примера 1, подвергали серии тестов на функциональную устойчивость.

Разбавление в FaSSIF-V2

При терапевтическом введении жидкой композиции (например, посредством мягкой капсулы) возможно, что композиция сначала будет разбавлена желудочно-кишечной жидкостью. Для моделирования этого варианта образцы композиции смешивали с FaSSIF-V2 (искусственный кишечный сок V2 натошак), широко признанным биологически значимым заменителем желудочно-кишечной жидкости, например, для достижения соотношений разбавления 1/10 и 1/100 соответственно. Для сравнения еще одну серию образцов разбавляли водой в тех же соотношениях разбавления. Разбавленные образцы, которые представляли собой непрозрачные микроэмульсии (также называемые наноэмульсиями из-за субмикронных размеров капель), хранились при температуре 37°C. Размеры капель эмульсии измеряли сразу после разбавления и через 6 часов с использованием Malvern Zetasizer Nano ZS.

В результате было обнаружено, что все образцы разбавления представляют собой субмикронные эмульсии со z-средним диаметром частиц в диапазоне примерно от 50 до 200 нм. Незначительные различия наблюдались в том, что образцы с соотношением разбавления 1/10 демонстрировали немного больший размер капель, чем при соотношении разбавления 1/100, как первоначально, так и через 6 часов (например, 197 нм против 119 нм для FaSSIF-V2). Более того, хранение в течение 6 часов приводило к некоторому увеличению размера капель для всех разбавлений. Хотя этот эффект был немного более выражен в случае FaSSIF-V2 по сравнению с водой в качестве разбавителя, было неожиданно обнаружить, что даже через 6 часов при 37°C разведения в FaSSIF-V2 представляли собой субмикронные эмульсии, что указывает на поразительную устойчивость состава с точки зрения его эффективности, особенно с учетом того факта, что FaSSIF-V2 представляет собой не только буферную систему, но также содержит поверхностно-активные вещества таурохолат натрия и лецитин. Z-средние значения капель, измеренные в этой серии экспериментов, суммированы в Таблице 2 ниже.

Таблица 2

Разбавитель (соотношение разбавления)	Размер капли (нм) при t_0	Размер капли (нм) через 6 ч
Вода (1/10)	93	102
Вода (1/100)	50	64
FaSSIF-V2 (1/10)	80	197
FaSSIF-V2 (1/100)	58	119

Дисперсия в различных средах

Три-пять капель композиции Е отдельно добавляли к 10 мл каждой из
 5 следующих сред при 37°C: вода, соляная кислота 0,01 н, фосфатный буфер рН
 6,8, искусственный кишечный сок (SGF), искусственный кишечный сок натошак
 (FaSSIF) и искусственный кишечный сок после приёма пищи (FeSSIF). Образцы
 визуально проверяли на наличие признаков осаждения лекарственного средства
 сразу после смешивания, после вращения и после хранения в течение от 2 до 6
 часов. В результате никаких признаков осадков не наблюдалось.

10 *Циклическое переключение температуры*

Аликвоты примерно по 5 г жидкой композиции Е разливали во флаконы и
 хранили при охлаждении (от 2°C до 8°C) в течение приблиз. 24 часов. Затем
 флаконы проверяли визуально, в частности, на предмет осаждения
 лекарственного средства или разделения фаз. Далее флаконы хранили при
 15 повышенной температуре (от 30°C до 40°C) еще в течение периода прибрл. 24
 часов и снова проверяли. Циклическое переключение между двумя
 температурными режимами осуществлялось в течение шести дней. Ни в какой
 момент времени визуальный осмотр не выявил каких-либо изменений состава, в
 частности не было осаждения лекарственного средства или разделения фаз.

20 *Пример 4: Жидкие композиции I-N*

Дальнейшую серию жидких композиций на основе монокаприлата
 пропиленгликоля, полиоксил касторового масла, пропиленгликоля и других
 жидких вспомогательных веществ (см. Таблицу 2) готовили, как описано в
 Примере 1. И снова соединение (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-
 25 4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-
 (дифторметокси)ацетамида моногидрат использовали в качестве АФИ, а также
 те же марки монокаприлата пропиленгликоля и полиоксил касторового масла. В
 качестве вспомогательного вещества использовали каприлокапроилполиоксил-8-
 глицериды, также называемые каприлокапроилмакрогол-8-глицеридами,
 30 коммерчески доступной марки (Labrasol®).

Таблица 3

Ингредиент	I	K	L	M	N
АФИ [мг/г]	20	50	50	50	50
Монокаприлат пропиленгликоля	20	50	50	60	50
[частей по массе] Полиоксил касторовое масло	59,5	30	30	30	30
[частей по массе] Пропиленгликоль	10	10	20	10	20
[частей по массе] Каприлокапроил полиоксил-8 глицериды [частей по массе]	10,5	0	0	0	0
Этанол [частей по массе]	0	5	5	7,5	7,5

При визуальном осмотре было обнаружено, что эти композиции I-N также способны включать активный ингредиент в полностью растворенной форме, образуя прозрачный, опалесцирующий или мутный раствор без каких-либо твердых остатков, которые могли бы указывать на нерастворенный АФИ. Этот пример также показывает, что в дополнение к монокаприлату пропиленгликоля, полиоксил касторовому маслу и пропиленгликолю могут быть добавлены дополнительные вспомогательные вещества, такие как дополнительный органический растворитель (представленный этанолом) и дополнительное поверхностно-активное вещество (представленное каприлокапроил полиоксил-8 глицеридами).

Пример 5: Стабильность жидкой композиции

Аликвоты жидкой композиции E помещали в стеклянные флаконы и хранили при различных условиях температуры и влажности, включая 25°C/60% относительной влажности. Пробы отбирались и тестировались через разные промежутки времени до 36 месяцев, в том числе на содержание лекарственного средства (анализ) и химических примесей, а также на внешний вид, содержание воды и состояние эмульсии.

В результате не наблюдалось никаких существенных химических или физических изменений. Даже через 36 месяцев композиция представляла собой прозрачный, слегка коричневатый раствор в форме эмульсии, но не было осаждения или разделения фаз после разбавления водой. Примечательно, что содержание лекарственного средства через 36 месяцев было почти идентично исходному значению (94,1% против 94,5% заявленного на этикетке), а общее содержание примесей увеличилось лишь незначительно (с 1,65% до 2,00%). Эти

результаты не только обещают коммерчески привлекательный срок хранения продукта, но также очень неожиданны, учитывая тот факт, что жидкие составы SMEDDS, которые содержат активный ингредиент в полностью растворенной, аморфной форме в смеси высокофункциональных вспомогательных веществ, обычно гораздо более склонны к разложению лекарственного средства, чем традиционные фармацевтические составы.

Пример 6: Разбавление жидких композиций I-N в водной среде

По аналогии с Примером 2 композиции I-N проверяли на способность сохранять АФИ в растворенном состоянии при разбавлении водной средой. Опять же, все композиции самопроизвольно образовывали эмульсии или микроэмульсии, которые были физически стабильными и не демонстрировали разделения жидкой фазы. Также было обнаружено, что эти композиции представляют собой SEDDS или SMEDDS. Ни в одном из разбавленных образцов не было обнаружено никаких признаков осаждения лекарственного средства.

Сравнительные примеры

Несколько других вспомогательных веществ и комбинаций вспомогательных веществ, которые обычно используются для приготовления составов SEDDS или SMEDDS с другими активными ингредиентами, были протестированы с антагонистом брадикининового В2-рецептора в соответствии с Формулой 1, но безуспешно. Например, включение (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида моногидрата в смеси:

(а) глицерил каприлат/капрат (Carmul® MCM) и каприлокапроил полиоксил-8 глицериды (Labrasol®) с массовым соотношением 50:50;

(б) глицерил каприлат/капрат (Carmul® MCM), каприлокапроил полиоксил-8 глицериды (Labrasol®) и этанол с массовым соотношением 50:40:10;

(в) монокаприлат пропиленгликоля типа II (Capryol® 90) и каприлокапроил полиоксил-8 глицериды (Labrasol®) с массовым соотношением 20:80; и

(г) монокаприлат пропиленгликоля типа II (Capryol® 90), каприлокапроил полиоксил-8 глицериды (Labrasol®) и пропиленгликоль при различных массовых соотношениях,

приводило не только к быстрому осаждению действующего вещества при разбавлении подкисленной водой, но и к разделению фаз жидкость-жидкость, т.е. физическому разрушению эмульсионной или микроэмульсионной системы и превращению ее в две отдельные недиспергированные жидкие фазы.

5 Более того, растворение того же соединения Формулы 1 в других обычно используемых смесях вспомогательных веществ:

(д) монокаприлат пропиленгликоля типа II (Capryol® 90) и полиоксил 40 гидрогенированное касторовое масло (Kolliphor® RH40) с массовым соотношением 40:60;

10 (е) каприлокапроил полиоксил-8 глицериды (Labrasol®) и глицерил каприлат/капрат (Capmul® MCM) с массовым соотношением 95:5; и

(ё) полиоксил 40 гидрогенированное касторовое масло (Kolliphor® RH40); монокаприлат пропиленгликоля типа II (Capryol® 90) и этанол с массовым соотношением 70:20:10,

15 при этом не демонстрируя разделения фаз жидкость-жидкость, показало быстрое осаждение активного ингредиента.

Пример 7: Приготовление мягких желатиновых капсул

20 Композицию Е Примера 1 использовали в качестве жидкого наполнителя при производстве мягких желатиновых капсул с использованием стандартного оборудования и технологий инкапсуляции.

25 Два прототипа капсульных композиций (прототип Е-1 и Е-2) были приготовлены с использованием влажной композиции оболочки желатиновой капсулы, показанной в Таблице 4. Использовали коммерчески доступную марку сиропа сорбита или жидкий, частично дегидратированный сорбит, Polysorb® 85/70/00 (Roquette).

Таблица 4

Ингредиент	Е-1	Е-2
	(масс.%)	(масс.%)
Желатин 195 Bloom (кислотный костный)	44,83	
Желатин 150 Bloom (известковый/щелочной костный)		39,14
Сироп сорбита	12,81	
Пропиленгликоль		14,68
Глицерин 99,5%	12,81	12,47
Очищенная вода	28,08	31,55
Диоксид титана	1,48	1,13
Красный оксид железа		0,49
Желтый оксид железа		0,54
Раствор лецитина (0,3 масс.%) в средних насыщенных триглицеридах	q.s.*	q.s.

*q.s. – в достаточном количестве

При визуальном осмотре опытным техническим специалистом было обнаружено, что внешний вид мягких капсул для обоих составов капсул был очень хорошим. Имелись гладкие поверхности и хорошо сформированные участки соединения (герметизации). Никакого растяжения желатина и каких-либо особых дефектов не наблюдалось, так что композиции оболочек капсул оказались пригодными для капсулирования жидкой композиции Е.

Твердость капсул тестировали и контролировали при хранении при различных условиях температуры и влажности (25°C/60% относительной влажности; 30°C/65% относительной влажности; 40°C/75% относительной влажности) в течение трех месяцев. Было обнаружено, что произошли лишь незначительные изменения, не влияющие на общие свойства капсул.

Пример 8: Фармакокинетическое исследование однократной дозы на обезьянах

Фармакокинетические свойства жидкой композиции согласно изобретению после однократного перорального введения яванским макакам изучали и сравнивали со свойствами суспензии того же АФИ в водном носителе, включающем метилцеллюлозу (1 масс.%). Тестируемый Состав был основан на композиции Е Примера 1, за исключением того, что концентрация АФИ составляла 5 мг/мл по существу в том же жидком носителе, что и композиция Е. Сравнительный Состав содержал тот же АФИ в концентрации 2 мг/мл, составленный в виде водной суспензии лекарственного средства, дополнительно содержащей метилцеллюлозу (1 масс.%).

Материалы и способы:

Исследование проводили на 3 животных в 2 фазы, разделенные минимум 5-дневным периодом выведения, следующим образом:

Фаза 1:

	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Конц. АФИ (мг/мл)
Сравнительный состав	10	5	2

После завершения Фазы 1 обезьян перераспределили на Фазу 2 в том же порядке.

Фаза 2:

	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Конц. АФИ (мг/мл)
Тестируемый состав	10	2	5

Для фармакокинетической оценки использовали номинальные уровни доз.

Приматы, отличные от человека, были особенно подходящим видом для этого исследования, поскольку фармакологические испытания *in vitro* показали, что АФИ обладает одинаково высокой антагонистической активностью в отношении В2-рецепторов человека и обезьяны, но имеет низкую антагонистическую активность в отношении В2-рецепторов собак, крыс и мышей.

Образцы крови для фармакокинетической оценки брали у всех животных на обеих фазах перед введением дозы, а также через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Все образцы крови были собраны в интервале, строго меньшем 20 % номинального времени отбора проб, а теоретическое время отбора проб учитывалось для фармакокинетической оценки.

Фармакокинетические параметры определяли по индивидуальным концентрациям в плазме с помощью некомпартментного анализа с использованием Kinetica™ 4.4.1 (Thermo Fisher). Концентрации в плазме ниже LLOQ (т.е. <1,2 нг/мл для тестируемого объекта) принимали за 0. Графики зависимости индивидуальной концентрации от времени в линейном и полулогарифмическом масштабе строили с использованием Kinetica™ 4.4.1 (Фигуры 1А-1D).

Фармакокинетические параметры, соотношения, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации CV (или дельта %) сообщались до 3 значащих цифр для чисел меньше 100 и до ближайшего целого числа для всех чисел больше или равных 100, за исключением значений времени и n.

Основные фармакокинетические параметры

На основании наблюдений определяли максимальную концентрацию в плазме (C_{max}), время отбора проб C_{max} (T_{max}) и время отбора последней концентрации в плазме $>LLOQ$ (T_{last}). Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента введения дозы до последней поддающейся количественному определению концентрации рассчитывали с использованием линейно-логарифмического метода трапеций (AUC_{last}). Для расчета AUC должны были быть доступны как минимум 3 последовательные количественно определяемые концентрации.

Вторичные фармакокинетические параметры

Коэффициент линейной регрессии (R) логарифмической конечной фазы профиля концентрация-время рассчитывали с помощью Kinetica™ 4.4.1, где были доступны как минимум 3 точки данных, кроме C_{max}. Коэффициент регрессии (R) представляли в абсолютном значении, а период определяли как промежуток времени, используемый для расчета линейной регрессии логарифмической терминальной фазы. Когда абсолютное значение R было больше или равно 0,8, а период в два раза превышал период полураспада, значение константы скорости выведения (k) линейной регрессии можно было использовать для дальнейших расчетов и, таким образом, рассчитывали t_{1/2} после однократного введения, используя уравнение ln2/k.

Процент экстраполированной AUC от T_{last} до бесконечности был рассчитан с помощью Kinetica™ 4.4.1 с использованием следующего уравнения:

$$AUC_{\text{extra}} (\%) = (C_{\text{last}} / k) \times 100 / AUC_{\text{inf}}$$

Когда эта экстраполяция была ниже 20 % и были выполнены 2 вышеупомянутых условия (R и период), после однократного введения представлены следующие параметры:

AUC_{inf}: расчетная площадь под кривой от момента введения дозы до бесконечности, рассчитанная по следующему уравнению:

$$AUC_{\text{inf}} = AUC_{\text{last}} + AUC_{\text{extra}}$$

Эффект дозы и сравнение аналитов или составов

Пропорциональность дозы: этот эффект оценивали графически и путем расчета индивидуальной дозы, нормированной C_{max} и AUC_{last}.

Сравнение состава: этот эффект оценивали путем расчета индивидуальных соотношений C_{max} и AUC_{last} между Сравнительным составом и Тестируемым Составом.

Результаты

Фармакокинетические параметры приведены в Таблице 5. Кроме того, на **Фигуре 1** показаны отдельные концентрации АФИ в плазме в зависимости от времени в линейной и полулогарифмической шкале. На Фигурах 1А и 1В показаны концентрации АФИ в плазме после введения АФИ в водном носителе, содержащем метилцеллюлозу (1 масс.%). На фигурах 1С и 1D показаны концентрации АФИ в плазме после введения АФИ в композицию согласно изобретению.

Таблица 5: Средние фармакокинетические параметры

Аналит	Доза (мг/кг)	Состав	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (нг.ч/мл)	T _{max} (ч)
АФИ	10	Сравнительный состав (Суспензия АФИ в 1 % метил-целлюлозе)	303	1237	0,5 - 1
		Тестируемый состав (АФИ в составе Kolliphor RH40/ Capryol 90/PG 40:50:10 (масс./масс./масс.))	551	3296	4

Воздействие АФИ было продемонстрировано у всех животных.

5 Рассчитанные параметры сильно различались между животными: 67 % значений имели CV или дельта % выше 30 %.

10 Концентрации АФИ в плазме поддавались количественному определению через 24 часа после введения, за исключением одного животного, получавшего Тестируемый Состав, у которого через 24 часа соединение не было обнаружено (Таблицы 6 и 7). Максимальные концентрации АФИ в плазме наблюдались между 0,5 и 3 часами после введения Сравнительного Состава и между 1 и 4 часами после введения Тестируемого Состава (Таблицы 6 и 7).

Таблица 6: Средние фармакокинетические параметры после введения обезьянам

Доза (мг/кг)	Состав		C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	AUC _{last} (нг.ч/мл)	AUC _{inf} (нг.ч/мл)	t _{1/2} (ч)
10	Сравнительный состав (суспензия АФИ в 1% метилцеллюлозе)	Среднее	303	1 [0,5 - 1]	1237	NA	NA
		SD	64,6	NA*	440	NA	NA
		CV	21,3	NA	35,5	NA	NA
		% n	3	3	3	0	0
	Тестируемый Состав (АФИ состав сгеморфог RH40/ Capryol 90/PG 40:50:10 (масс./масс.))	Среднее	551	4 [4 - 4]	3296	4330	2,76
		SD	299	NA	1918	NA	NA
		CV	54,3	NA	58,2	35,1	2,84
		% n	3	3	3	2	2

15 *NA – данные отсутствуют

20 Для Сравнительного Состава не удалось указать значения периода полураспада, поэтому невозможно сделать вывод о выведении. Для Тестируемого Состава значения периода полувыведения были относительно одинаковыми независимо от дозы: индивидуальные значения находились в диапазоне от 2,72 до 4,57 часов (Таблица 7).

Таблица 7: Индивидуальные фармакокинетические параметры после введения обезьянам

Доза (мг/кг)	Состав	Идентифик. Номер животного	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (ч)	T_{last} (ч)	AUC_{last} (нг.ч/мл)	AUC_{extra} (%)
10	Сравнительный состав (суспензия АФИ в 1% метилцеллюлозе)	M2151	346	0,5	24	1516	41,2
		M2152	334	1	24	1466	NA*
		M2153	228	1	24	731	11,7
		среднее	303	1	NA	1237	NA
		SD	64,6	NA	NA	440	NA
	Тестируемый Состав (состав АФИ сгеморфог RH40/ Capryol 90/PG 40:50:10 (масс./масс.))	M2157	675	4	24	5069	0,420
		M2158	768	4	24	3557	0,361
		M2159	210	4	12	1261	29,2
		Среднее	551	4	NA	3296	NA
		SD	299	NA	NA	1918	NA
		M2154	529	1	24	2033	25,0

*NA – данные отсутствуют

5

Таблица 7 (продолжение)

Состав	Идентифик. Номер животного	R	Период (ч)	AUC_{inf} (нг.ч/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	$C_{max}/$ дозу	$AUC_{last}/$ дозу
Сравнительный состав (суспензия АФИ в 1% метилцеллюлозе)	M2151	1,00	16,0	NA*	NA	34,6	152
	M2152	NA	NA	NA	NA	33,4	147
	M2153	0,993	16,0	NA	NA	22,8	73,1
	Среднее	NA	NA	NA	NA	30,3	124
	SD	NA	NA	NA	NA	6,46	44,0
Тестируемый Состав (состав АФИ сгеморфог RH40/ Capryol 90/PG 40:50:10 (масс./масс.))	M2157	0,996	18,0	5090	2,72	67,5	507
	M2158	0,996	16,0	3570	2,80	76,8	356
	M2159	0,962	6,00	NA	NA	21,0	126
	Среднее	NA	NA	4330	2,76	55,1	330
	SD	NA	NA	NA	NA	29,9	192
	M2154	0,519	22,0	NA	NA	5,29	20,3

*NA – данные отсутствуют

10 *Сравнение составов:* Системное воздействие АФИ было намного выше при использовании Тестируемого Состава, чем при использовании Сравнительного Состава. Средние соотношения C_{max} и AUC_{last} (Сравнительный Состав к Тестируемому составу) составляли 0,679 и 0,430 соответственно (Таблица 8). Другими словами, степень биодоступности при пероральном приеме, достигнутая с помощью Тестируемого Состава, была более чем в два раза выше, чем у Сравнительного Состава.

Таблица 8: Соотношения C_{max} и AUC_{last} Сравнительного состава / Тестируемого Состава

Аналит	Доза (мг/кг)	Идентифик. животного	C_{max} соотношение Сравнительного состава/ Тестируемого состава	AUC_{last} соотношение Сравнительного состава/ Тестируемого состава
АФИ	10	M2151 / M2157	0,512	0,299
		M2152 / M2158	0,435	0,412
		M2153 / M2159	1,09	0,579
		<i>Среднее</i>	<i>0,679</i>	<i>0,430</i>
		<i>SD</i>	<i>0,357</i>	<i>0,141</i>

Смертность. Во время этого исследования смертности не наблюдалось.

5 Пример 9: Пероральная биодоступность у людей

Оценивали биодоступность при пероральном приеме, фармакокинетические свойства и безопасность жидкой композиции согласно изобретению после однократного перорального введения. Композиция была идентична композиции Е Примера 1.

10 Способы: Композицию вводили в виде перорального раствора в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с однократной возрастающей дозой, впервые проводившемся на людях, на здоровых добровольцах. В **Таблице 9** показан экспериментальный план исследования.

Таблица 9: Экспериментальный план

Доза	Часть 1 (PK)	Часть 2 (PD)
1 мг *	N=6	
2 мг *	N=6	
4,5 мг *	N=6	
12 мг *	N=6	N=8
22 мг *	N=6	N=8
22 мг §	N=6	
Плацебо	N=12	N=4
* в условиях натошак § после высококалорийного / с высоким содержанием жира (HCHF) завтрака		

15 Безопасность оценивалась путем физического осмотра, показателей жизненно важных функций, нежелательных явлений, лабораторных исследований безопасности и электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 72 часов после введения дозы. Фармакокинетические (ФК) параметры плазмы оценивали
20 в течение 72 часов после введения дозы.

Результаты фармакокинетики:

Композиция очень быстро всасывалась и достигала пиковых уровней в плазме через 30-60 минут после введения у всех субъектов натощак. Системное воздействие было пропорциональным дозе со средним интервалом $t_{1/2}$ от 3,5 до 5,6 часов между дозами. Уровни АФИ в плазме достигли терапевтически эффективной пороговой концентрации (расчетная EC_{50} 2,4 нг/мл и EC_{85} 13,8 нг/мл) в течение 15 минут для всех доз и поддерживались в течение примерно 12 часов при дозах 12 и 22 мг (**Фигура 2**).

Прием дозы 22 мг во время НСНФ завтрак приводил к снижению C_{max} на 32%, повышению AUC_{last} на 49% и задержке медианы t_{max} примерно на 2 часа. Уровни в плазме все еще достигали уровней, которые, как ожидается, будут терапевтически эффективными в течение 15 минут и поддерживались более 12 часов (**Фигура 3**). Сводная информация о наблюдаемых фармакокинетических параметрах представлена в **Таблице 10**.

Таблица 10: Фармакокинетические параметры у людей. Для C_{max} , $C_{0,25ч}$, $C_{12ч}$, AUC_{last} , $T_{1/2}$, V_z/F и CL/F указанные значения являются средними, стандартные отклонения показаны в скобках. Для T_{max} указанные значения являются медианами, диапазоны указаны в скобках. * указывает на состояние натощак. § указывает на состояние после НСНФ.

Доза	1 мг *	2 мг *	4,5 мг *	12 мг *	22 мг *	22 мг §
	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6
C_{max} , нг/мл	11,1 (4,03)	19,8 (3,70)	32,9 (7,66)	97,3 (28,1)	213 (49,5)	145 (56,2)
T_{max} , ч	0,50 (0,25-1,00)	0,75 (0,25-1,02)	1,00 (0,50-1,00)	0,50 (0,25-1,00)	0,75 (0,25-1,02)	3,00 (2,00-3,00)
$C_{0,25h}$, нг/мл	5,99 (4,28)	12,9 (8,10)	13,0 (7,00)	60,3 (40,6)	143 (85,9)	48,3 (53,9)
C_{12h} , нг/мл	0,528 (0,670)	0,810 (0,619)	1,93 (1,87)	5,58 (5,66)	8,34 (4,24)	19,6 (10,7)
AUC_{last} , нг·ч/мл	33,0 (25,9)	66,0 (27,0)	129 (56,5)	369 (194)	681 (113)	1015 (490)
$T_{1/2}$, ч	3,49 (1,32)	4,26 (1,91)	4,36 (1,29)	4,25 (0,831)	5,61 (0,707)	5,31 (1,54)
V_z/F , л	190 (95,7)	181 (34,3)	222 (43,7)	235 (96,3)	252 (30,9)	180 (51,8)
CL/F , л/ч	42,3 (25,4)	33,8 (11,9)	37,6 (11,1)	40,9 (20,7)	31,5 (5,60)	25,3 (9,77)

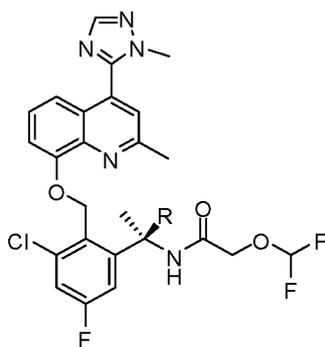
Эти результаты не только подтверждают замечательные характеристики композиции, на которые уже указывали результаты Примера 8, показывая, что терапевтически значимые уровни в плазме надежно достигаются, но они также демонстрируют удивительно быструю абсорбцию активного ингредиента в системный кровоток, несмотря на его очень низкую растворимость в воде. При

таких фармакокинетических характеристиках композиция явно полезна для перорального лечения пациентов, страдающих от заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию брадикининового В2-рецептора в целом, и даже для лечения острых приступов или симптомов, которые требуют немедленного эффективного вмешательства.

5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая антагонист брадикининового (BK) В2-рецептора, имеющий химическую структуру согласно Формуле 1, или его стереоизомер, соль или сольват:



(Формула 1)

в которой R представляет собой дейтерий или водород; где антагонист BK В2-рецептора растворен в жидком наполнителе, содержащем монокаприлат пропиленгликоля, полиоксил касторовое масло, и пропиленгликоль.

2. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, в которой антагонист BK В2-рецептора представляет собой соединение Формулы 1 или его соль или сольват, где R представляет собой дейтерий.

3. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, в которой количество монокаприлата пропиленгликоля в жидком наполнителе составляет около 40-60 масс.%, в пересчете на массу жидкого наполнителя.

4. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой количество полиоксил касторового масла в жидком наполнителе составляет около 30-50 масс.% в пересчете на массу жидкого наполнителя.

5. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой количество пропиленгликоля составляет около 2,5-15 масс.%, в пересчете на массу жидкого наполнителя.

6. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой монокаприлат пропиленгликоля представляет собой монокаприлат пропиленгликоля типа II (USP/NF).

7. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой полиоксил касторовое масло представляет собой полиоксил 40 гидрогенированное касторовое масло (USP/NF).

5 8. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой содержание монокаприлата пропиленгликоля составляет около 50 масс.%, содержание полиоксил касторового масла составляет около 40 масс.% и содержание пропиленгликоля составляет около 10 масс.%, в пересчете на объединенную массу монокаприлата пропиленгликоля, полиоксил касторового масла и пропиленгликоля в жидком наполнителе.

10 9. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, показывающая содержание антагониста ВК В2-рецептора в интервале от приблизительно 5 мг до приблизительно 100 мг на г, например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 65 мг на г, или, например, от приблизительно 20 мг до 70 мг на г, жидкой фармацевтической композиции.

15 10. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, которая по существу состоит из:

(а) в пересчете на общую массу жидкой фармацевтической композиции, примерно от 0,5 до 6,5 масс.%, например, 5 масс.%, соединения Формулы 1 или его стереоизомера, соли или сольвата, где R представляет собой дейтерий;

20 (б) в пересчете на общую массу жидкой фармацевтической композиции, примерно от 93,5 до 99,5 масс.% жидкого наполнителя, причем указанный наполнитель по существу состоит из:

25 (i) приблизительно 50 частей (по массе) монокаприлата пропиленгликоля, такого как монокаприлат пропиленгликоля типа II (USP/NF);

(ii) приблизительно 40 частей (по массе) полиоксил касторового масла, такого как 40 гидрогенизированное касторовое масло;

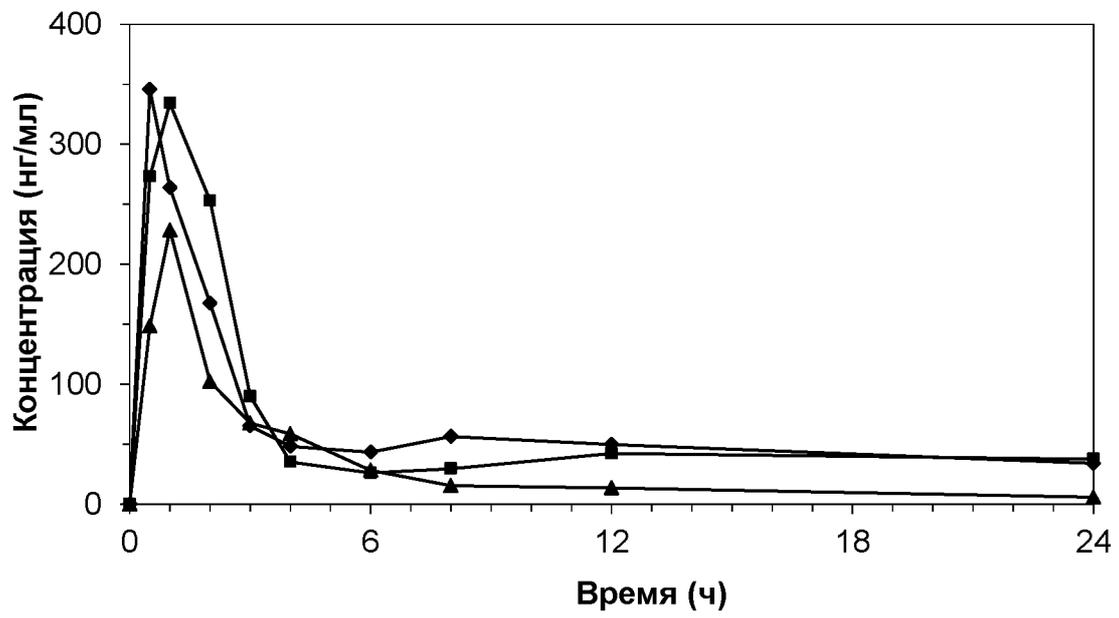
30 (iii) приблизительно от 5 до 10 частей (по массе) пропиленгликоля; и необязательно

(iv) до приблизительно 5 частей (по массе) воды;

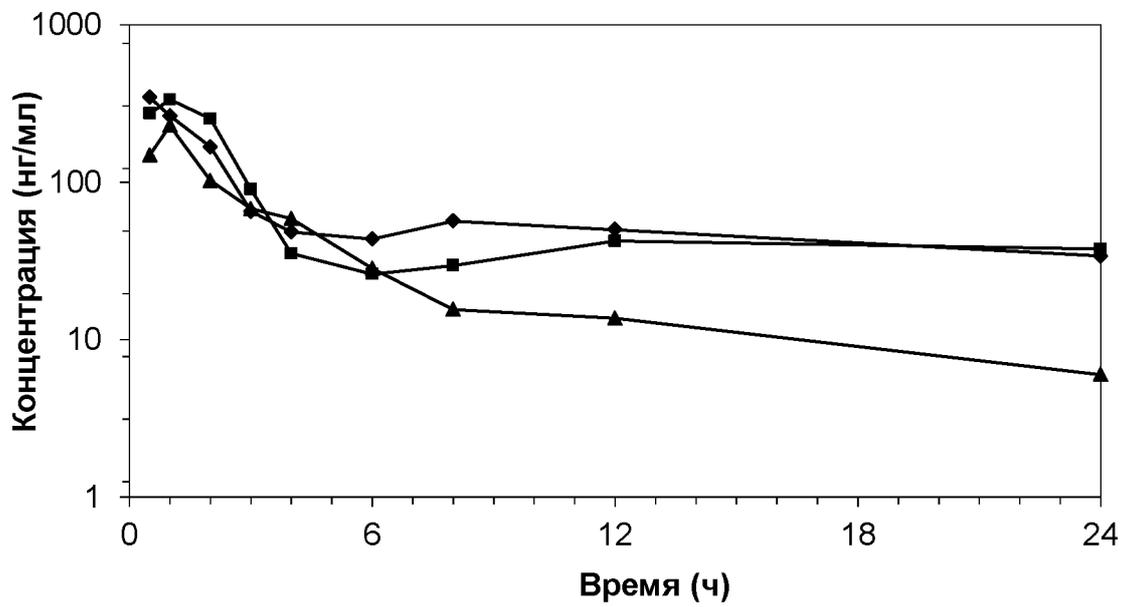
и необязательно

(в) остальное представляет собой один или несколько дополнительных вспомогательных веществ, растворенных или диспергированных в жидком наполнителе.

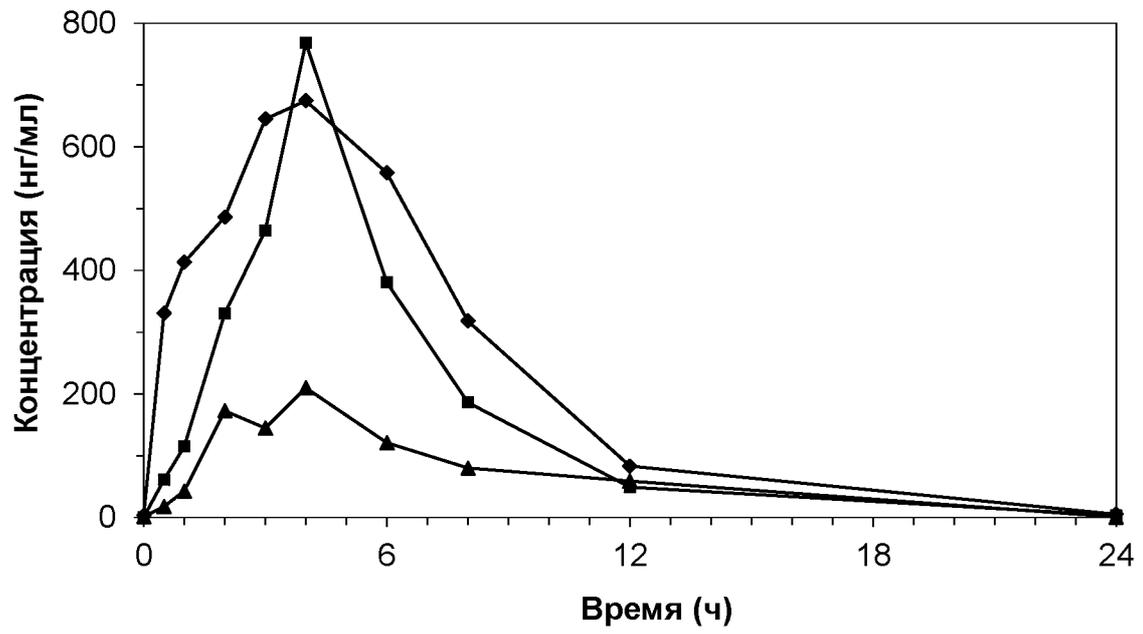
- 5 11. Капсула для перорального применения, содержащая жидкую фармацевтическую композицию по любому из предыдущих пунктов.
12. Капсула по п. 11, где капсула представляет собой мягкую капсулу.
13. Мягкая капсула по п. 12, содержащая стенку капсулы, которая содержит желатин, воду и по меньшей мере один пластификатор, выбранный из пропиленгликоля, глицерина, сорбита, сорбитана, смесей пластификаторов на основе сорбита или любых их комбинаций.
- 10 14. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1 - 10, или капсула по любому из п.п. 11 - 13, для применения при неотложном или длительном лечении субъекта, страдающего заболеванием или состоянием, которое реагирует на модуляцию ВК В2-рецептора.
- 15 15. Жидкая фармацевтическая композиция для применения по п. 14, или капсула для применения по п. 14, причем заболевание или состояние, которое реагирует на модуляцию ВК В2-рецептора, представляет собой отек, такой как наследственный ангионевротический отек.
- 20 16. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, которое реагирует на модуляцию ВК В2-рецептора, у субъекта, включающий пероральное введение субъекту с заболеванием или состоянием, которое реагирует на модуляцию ВК В2-рецептора:
- (i) эффективного количества жидкой фармацевтической композиции по любому из п.п. 1 - 10; или
- 25 (ii) по меньшей мере одной капсулы по любому из п.п. 11 - 13.
17. Применение жидкой фармацевтической композиции по любому из п.п. 1 - 10, или капсулы по любому из п.п. 11 - 13, в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, которое реагирует на модуляцию ВК В2-рецептора.
- 30 18. Способ по п. 16, или применение по п. 17, причем заболевание или состояние, которое реагирует на модуляцию ВК В2-рецептора, представляет собой отек, такой как наследственный ангионевротический отек.



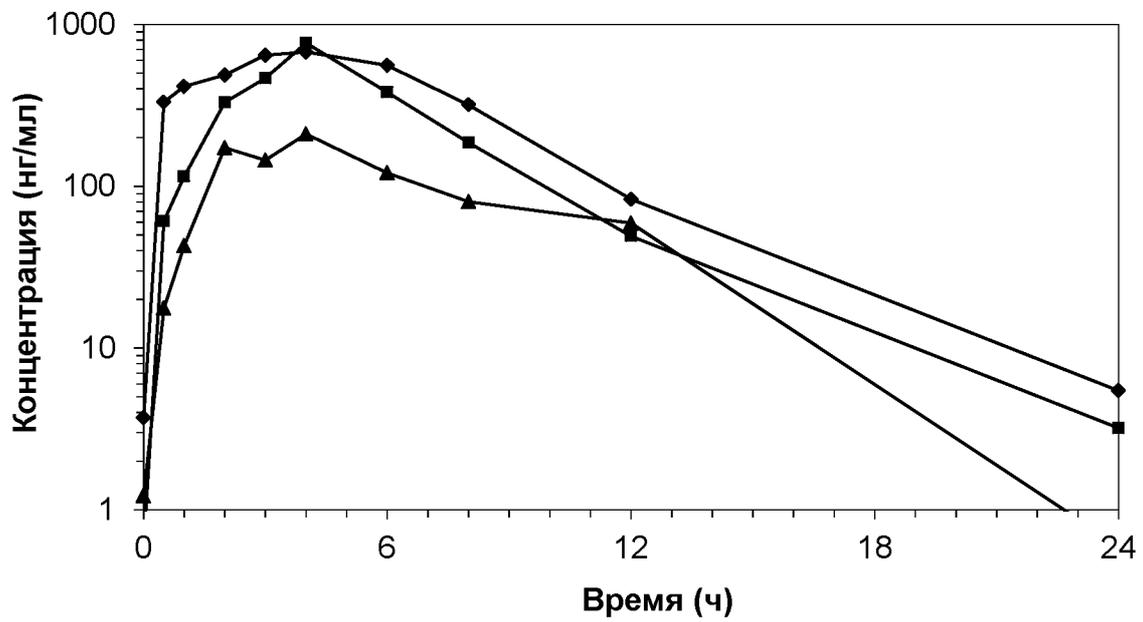
ФИГ. 1А



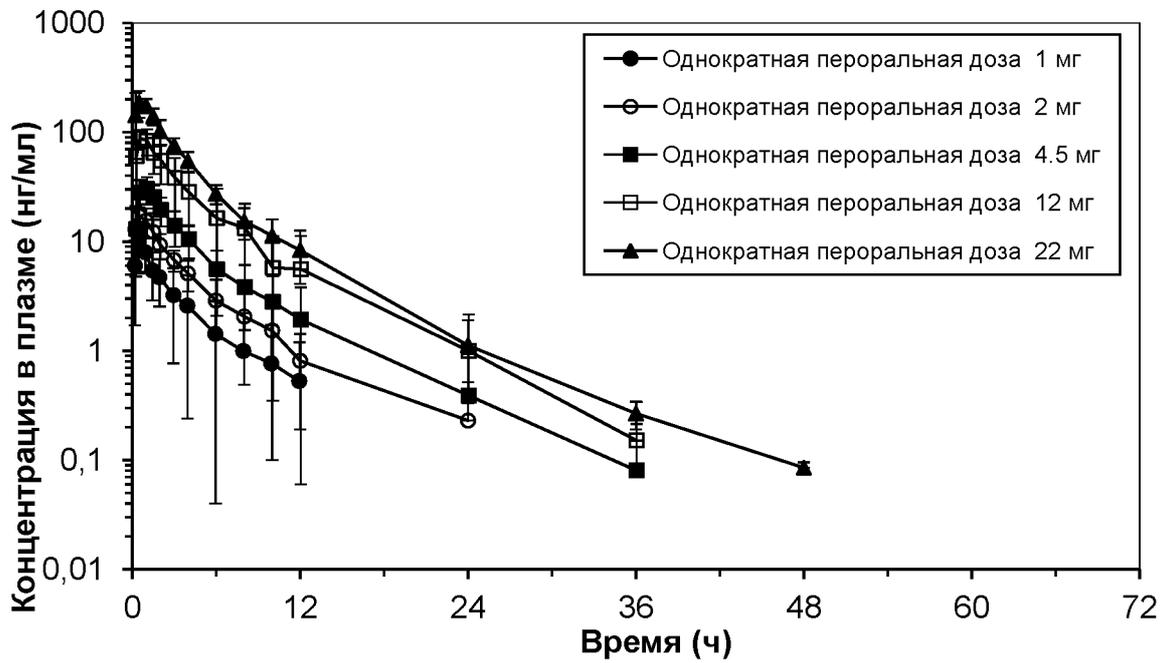
ФИГ. 1В



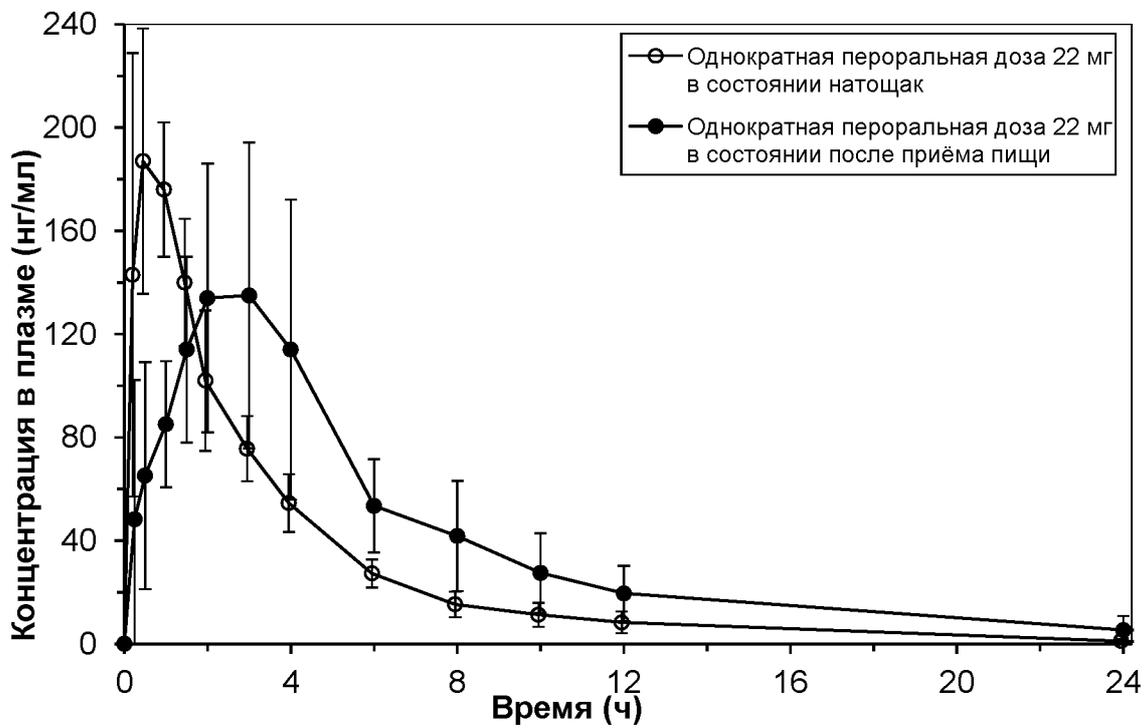
ФИГ. 1С



ФИГ. 1D



ФИГ. 2



ФИГ. 3