

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490397 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.03

(22) Дата подачи заявки
2022.08.05

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ РАДИПРОДИЛА

(31) 63/230,331

(32) 2021.08.06

(33) US

(86) PCT/US2022/039543

(87) WO 2023/014956 2023.02.09

(71) Заявитель:

ГРИН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

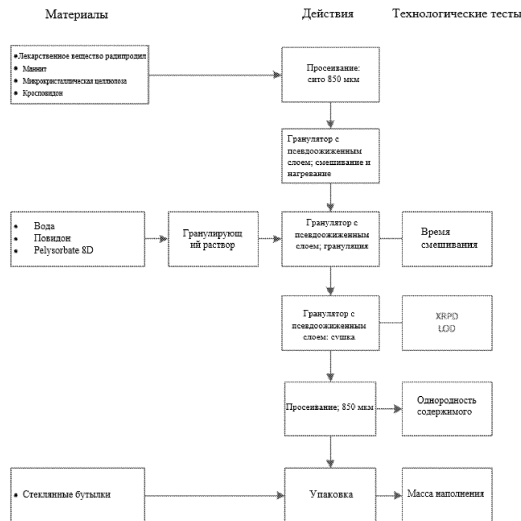
(72) Изобретатель:

Дженин Мари, Мулья Пьерандреа
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение представляет, в частности, фармацевтические композиции, содержащие радипродил и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, а также способы их применения в лечении таких нарушений, как эпилептические нарушения.



202490397

A1

A1

202490397

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580583EA/030

СОСТАВЫ РАДИПРОДИЛА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/230,331, поданной 6 августа 2021 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

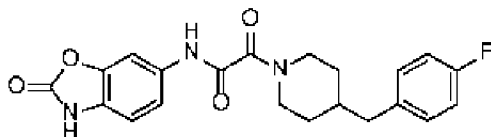
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) представляют собой управляемые лигандом катионные каналы, встроенные в клеточные мембраны нейронов. Чрезмерная активация рецепторов NMDA глутаматом, их естественным лигандом, может привести к кальциевой перегрузке клеток. Это запускает каскад внутриклеточных событий, которые изменяют функцию клетки и в конечном итоге могут привести к гибели нейронов. Модуляторы рецепторов NMDA могут использоваться для лечения многих нарушений, сопровождающихся избыточным высвобождением глутамата, основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе. Например, ожидается, что селективные антагонисты подтипа NR2B рецепторов NMDA будут обладать незначительными или вообще не обладать побочными эффектами, которые обычно вызывают неселективные антагонисты рецепторов NMDA, а именно психотомиметическими эффектами, такими как головокружение, головная боль, галлюцинации, дисфория и нарушения когнитивных и двигательных функций. Существует потребность в модуляторах рецепторов NMDA, которые были бы применимы для лечения нарушений.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет композиции, включающие радипродил, и способы их применения.

[0004] В одном варианте осуществления в данном документе описана фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



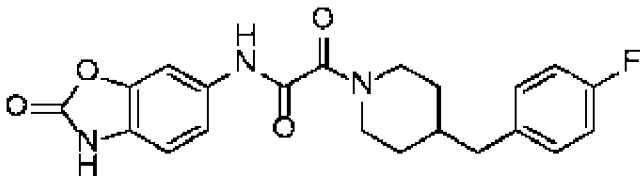
Формула I,

содержащая от около 0,5% по массе до около 15% по массе соединения формулы I от общей массы композиции; по меньшей мере один наполнитель; разрыхлитель; связующее и поверхностно-активное вещество.

[0005] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат форму A соединения формулы I. Форма A может характеризоваться паттерном рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

[0006] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе содержат форму С соединения формулы I. Форма С может характеризоваться паттерном рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

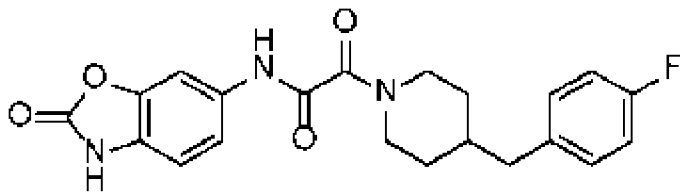
[0007] В одном варианте осуществления в данном документе представлена твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

[0008] В одном варианте осуществления в данном документе описана твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:

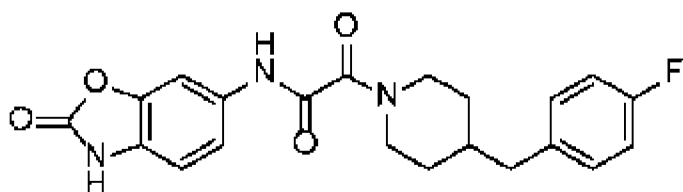


Формула I,

содержащая около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

[0009] В одном варианте осуществления в данном документе описана

фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:

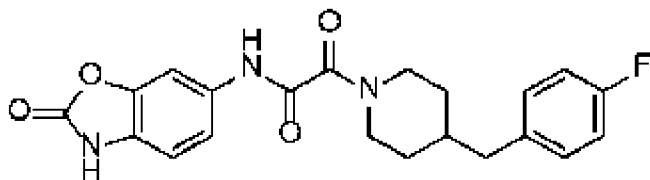


Формула I,

содержащая от около 0,5% до 15% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; не более чем от около 0,1% до 0,5% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолона) по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ; и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[00010] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтически приемлемая водная суспензия, содержащая фармацевтически приемлемую композицию, описанную в данном документе, и водную среду.

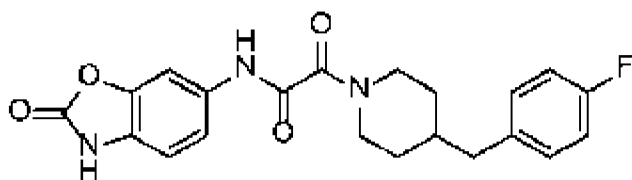
[00011] В одном варианте осуществления в данном документе описана фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,1 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

содержащая: (i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду.

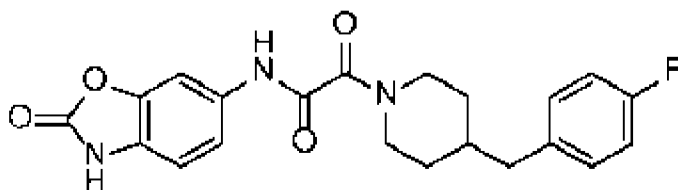
[00012] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,2 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

(i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду. В некоторых вариантах осуществления водная среда содержит суспензию на основе крахмала (например, SYRSPEND® SF).

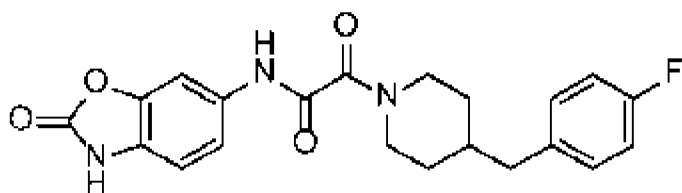
[00013] В одном варианте осуществления в данном документе представлена твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

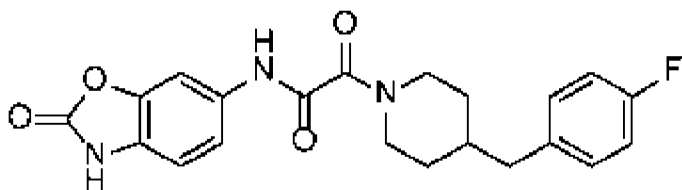
[00014] В одном варианте осуществления в данном документе описана твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : $6,4$, $13,7$ и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

[00015] В одном варианте осуществления в данном документе описана фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:

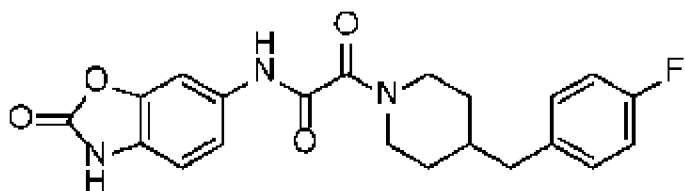


Формула I,

содержащая от около 0,5% до 15% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : $6,4$, $13,7$ и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; не более чем от около 0,1% до 0,5% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолон) по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ; и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[00016] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтически приемлемая водная суспензия, содержащая фармацевтически приемлемую композицию, описанную в данном документе, и водную среду.

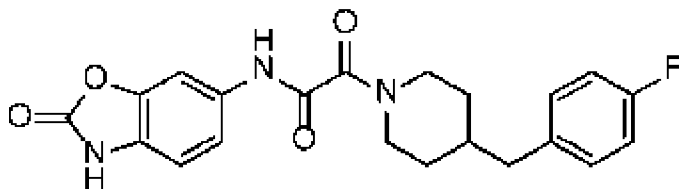
[00017] В одном варианте осуществления в данном документе описана фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,1 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

содержащая: (i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду.

[00018] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,2 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

(i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду. В некоторых вариантах осуществления водная среда содержит суспензию на основе крахмала (например, SYRSPEND® SF).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00019] На **фигуре 1** показан иллюстративный процесс изготовления гранул с 1 масс. % и 10 масс. % радипродила.

[00020] На **фигуре 2** показаны профили растворения иллюстративных образцов радипродила, которые не были восстановлены перед тестированием на растворение.

[00021] На **фигуре 3** показаны профили растворения иллюстративных образцов радипродила, которые были восстановлены перед тестированием на растворение.

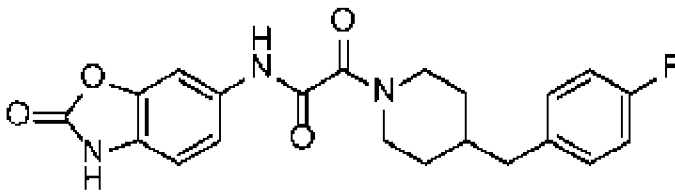
[00022] На **фигуре 4** показаны профили растворения иллюстративных образцов радипродила, которые подверглись экстемпоральному восстановлению перед тестированием на растворение.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00023] Далее будут более подробно описаны признаки и другие детали настоящего изобретения. В данном документе собраны определенные термины, употребляемые в этом описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Эти определения следует рассматривать в свете остальной части настоящего изобретения и так, как их понимает специалист в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники.

Соединения

[00024] В одном варианте осуществления в данном документе представлено соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Фармацевтические композиции

[00025] В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию, содержащая соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит эффективное количество соединения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения.

[00026] Фармацевтические композиции, представленная в данном документе, можно вводить различными путями, включая без ограничения пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (путем инъекции) введение, ректальное введение, трансдермальное введение, внутривенное введение, интратекальное введение, подкожное (SC) введение, внутривенное (IV) введение, внутримышечное (IM) введение и интраназальное введение.

[00027] Композиции для перорального введения могут иметь форму нерасфасованных жидких растворов или суспензий или нерасфасованных порошков. В некоторых вариантах осуществления композиции представлены в виде единичных лекарственных форм для облегчения точного введения дозы. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве разовых дозировок для субъектов-людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее заданное количество активного материала, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. Типичные единичные лекарственные

формы включают предварительно заполненные предварительно отмеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюли, таблетки, капсулы и т. п. в случае твердых композиций. В подобных композициях соединение является обычно микрокомпонентом, при этом остальное представляет собой различные среды-носители или технологические добавки, подходящие для образования желаемой формы введения дозы.

[00028] Подходящие для перорального введения жидкие формы могут включать подходящие водную или неводную среду-носитель с буферами, суспендирующее и диспергирующее средства, красители, вкусоароматические добавки и т. п. Твердые формы могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или соединения схожей природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[00029] Композиции для инъекций обычно основаны на стерильном физиологическом растворе для инъекций или забуференном фосфатом физиологическом растворе или других вспомогательных средствах для инъекций, известных в уровне техники. Как указано выше, активное соединение в таких композициях обычно является микрокомпонентом, при этом остальное представляет собой вспомогательное средство для инъекций и т. п.

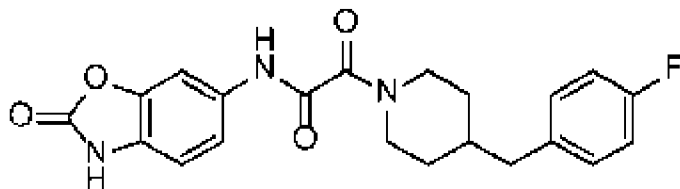
[00030] Трансдермальные композиции обычно составляют в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный(ые) ингредиент(ы). При составлении в виде мази активные ингредиенты обычно будут комбинировать либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. В качестве альтернативы, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема, например, с основой крема типа масло в воде. Такие трансдермальные составы хорошо известны в уровне техники и обычно включают дополнительные ингредиенты для улучшения проникновения через кожу или стабильности активных ингредиентов или состава. Все такие известные трансдермальные составы и ингредиенты включены в объем настоящего изобретения, представленного в данном документе.

[00031] Соединения, представленные в данном документе, также можно вводить с помощью трансдермального устройства. Соответственно, трансдермальное введение может осуществляться с использованием пластыря либо резервуарного типа, либо с пористой мембраной, либо с разновидностью твердой матрицы.

[00032] Описанные выше компоненты для перорально вводимых, инъекируемых или вводимых местно композиций являются исключительно репрезентативными. Другие материалы, а также методики обработки и т. п. изложены в части 8 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17-е издание, 1985, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, которая включена в данный документ посредством ссылки.

[00033] Фармацевтически приемлемые композиции, описанные в данном документе, могут содержать одну или несколько примесей, таких как примеси, описанные в данном документе. Иллюстративные примеси включают соединения, перечисленные в таблице 7, как представлено в данном документе.

[00034] В одном варианте осуществления в данном документе описана фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

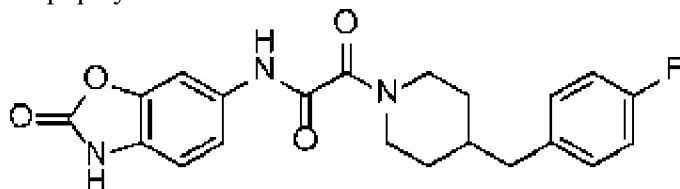
содержащая от около 0,5% по массе до около 15% по массе соединения формулы I от общей массы композиции; по меньшей мере один наполнитель; разрыхлитель; связующее и поверхностно-активное вещество.

[00035] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит около 1% по массе соединения от общей массы фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит около 10% по массе соединения от общей массы фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит безводную кристаллическую форму соединения формулы I. В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 10% по массе до около 80% по массе по меньшей мере одного наполнителя от общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один наполнитель выбран из группы, состоящей из кондитерского сахара, прессуемого сахара, декстратов, декстрина, декстрозы, лактозы, маннита, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, сорбита, сахарозы, талька и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит два наполнителя. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 1% по массе до около 10% по массе разрыхлителя от общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из кросповидона, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята, микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 1% по массе до около 10% по массе связующего от общей массы фармацевтической композиции.

[00036] В некоторых вариантах осуществления связующее выбрано из группы, состоящей из повидона, крахмала (например, кукурузного крахмала и крахмальной пасты),

желатина, сахаров (например, сахарозы, глюкозы, декстрозы, декстрина, патоки, лактозы, лактита, маннита и т. д.), натуральных и синтетических камедей (например, акацииевой камеди, альгината натрия, экстракта ирландского мха, панваровой камеди, камеди гхатти, муцилажа шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, ацетатцеллюлозы, поли(винилпирролидона), силиката алюминия магния (Veegum®) и арабогалактана лиственницы), альгинатов, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, неорганических солей кальция, кремниевой кислоты, полиметакрилатов, восков, воды, спирта и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 0,01% по массе до около 5% по массе поверхностно-активного вещества от общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из стеаратов полиоксиэтилена, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, сложных эфиров жирных кислот и сорбитана, полксамеров, полиоксиэтиленовых производных касторового масла, фосфолипидов, лаурилсульфата натрия, полисорбата (полиоксиэтиленовых сложных эфиров жирных кислот сорбитана) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой гранулу для перорального раствора.

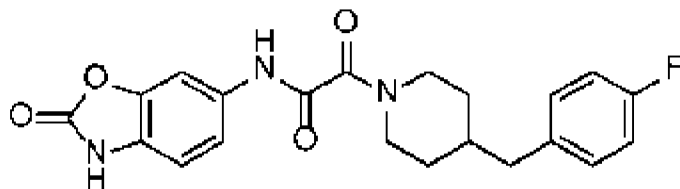
[00037] В одном варианте осуществления в данном документе представлена твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

[00038] В одном варианте осуществления в данном документе описана твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:

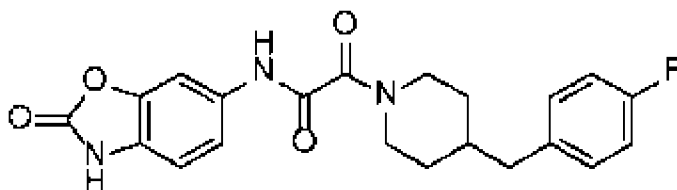


Формула I,

содержащая около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

[00039] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более чем от около 0,1% до 0,5% (например, не более чем 0,05%) примеси по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более чем от около 0,1% до 0,5% 6-амино-2-бензоксазолона по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ.

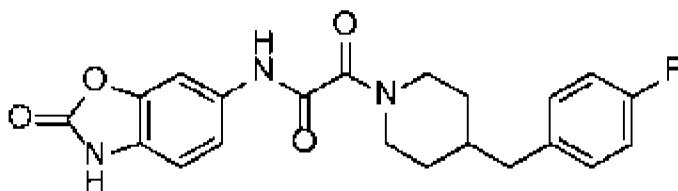
[00040] В одном варианте осуществления в данном документе описана фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая от около 0,5% до 15% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; не более чем от около 0,1% до 0,5% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолона) по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ; и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

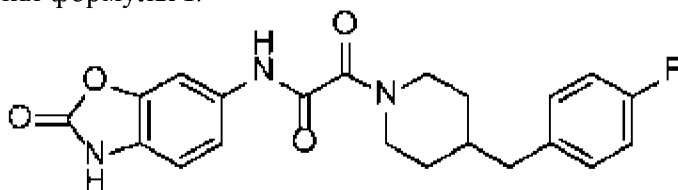
[00041] В одном варианте осуществления в данном документе представлена твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

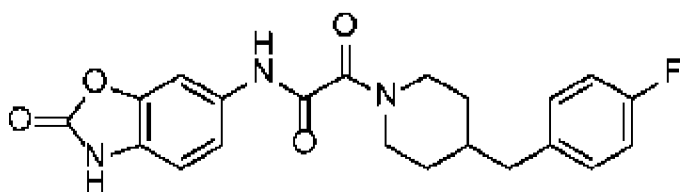
[00042] В одном варианте осуществления в данном документе описана твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

[00043] В одном варианте осуществления в данном документе описана фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:

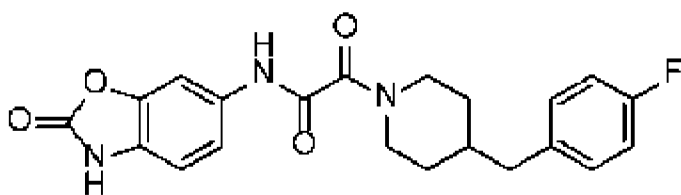


Формула I,

[00044] содержащая от около 0,5% до 15% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; не более чем от около 0,1% до 0,5% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолон) по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ; и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более чем около 0,5% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолон) по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более чем около 0,05% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолон) по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более чем около 0,5% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолон) при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение около 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более чем около 0,05% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолон) при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение около 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более чем около 0,5% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолон) при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение около 36 месяцев. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не более чем около 0,05% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолон) при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение около 36 месяцев. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит около 10% безводной кристаллической формы от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит около 1% безводной кристаллической формы от общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция высвобождает по меньшей мере 80% соединения через 30 минут при тестировании композиции в 900 мл раствора лаурилсульфата натрия в воде с использованием устройства с лопастной мешалкой USP II при 37°C со скоростью вращения лопастной мешалки 75 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления композиция высвобождает по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%) соединения при перемешивании композиции в водной среде в течение от по меньшей мере 1 минуты до около 24 часов после восстановления. В некоторых вариантах осуществления водная среда содержит суспензию на основе крахмала. В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтически приемлемая водная суспензия, содержащая фармацевтически приемлемую композицию, описанную в данном документе, и водную среду. В некоторых вариантах осуществления водная среда содержит суспензию на основе крахмала (например, SYRSPEND® SF).

[00045] В одном варианте осуществления в данном документе описана

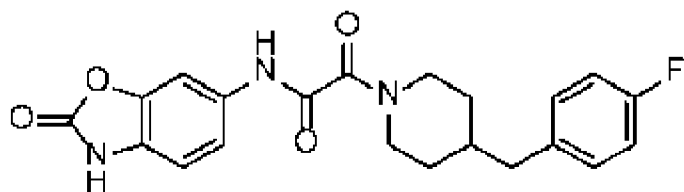
фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,1 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

содержащая: (i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду.

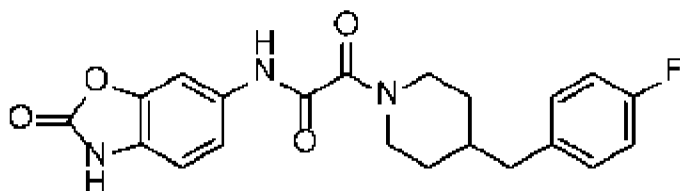
[00046] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,2 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

(i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду. В некоторых вариантах осуществления водная среда содержит суспензию на основе крахмала (например, SYRSPEND® SF).

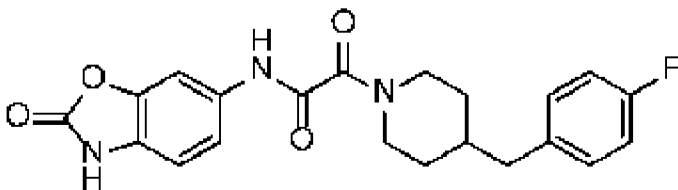
[00047] В одном варианте осуществления в данном документе описана фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,1 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

содержащая: (i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду.

[00048] В одном варианте осуществления в данном документе представлена фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,2 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

(i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду. В некоторых вариантах осуществления водная среда содержит суспензию на основе крахмала (например, SYRSPEND® SF).

Способы применения

[00049] В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет способы лечения нарушений у субъекта, включающие введение субъекту радипродила или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъект

представляет собой педиатрического субъекта.

[00050] В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой эпилептическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой синдром инфантильных спазмов. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой нарушение головного мозга, характеризующееся признаком или состоянием гиперактивной глутаматергической передачи, что включает генетические нарушения, характеризующиеся мутациями в субъединицах рецептора глутамата NMDA GRIN2B, GRIN2A, GRIN1 и GRIN2D, или другие эпилептические нарушения, обусловленные пороком развития коры головного мозга (например, фокальная кортикальная дисплазия и комплекс туберозного склероза), характеризующиеся сверхэкспрессией субъединицы NR2B рецептора NMDA.

[00051] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения судорожного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, описанной в данном документе, или фармацевтически приемлемой суспензии, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления судорожное нарушение представляет собой эпилепсию. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой педиатрического субъекта. В некоторых вариантах осуществления судорожное нарушение представляет собой синдром инфантильных спазмов.

Определения

[00052] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т. п. и являются соразмерными с разумным соотношением пользы/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в уровне техники. Например, Berge *et al.*, подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66: 1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные с использованием других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают соли адипата, альгината, аскорбата, аспартата, бензолсульфоната, бензоата, бисульфата, бората, бутирата, камфората, камфорсульфоната, цитрата, циклопентанпропионата, диглюконата, додецилсульфата, этансульфоната, формиата, fumarата, глюкогептоната, глицерофосфата, глюконата, гемисульфата, гептаноата, гексаноата, гидройодида, 2-

гидроксиэтансульфоната, лактобионата, лактата, лаурата, лаурилсульфата, малата, малеата, малоната, метансульфоната, 2-нафталенсульфоната, никотината, нитрата, олеата, оксалата, пальмитата, памоата, пектината, персульфата, 3-фенилпропионата, фосфата, пикрата, пивалата, пропионата, стеарата, сукцината, сульфата, тартрата, тиоцианата, п-толуолсульфоната, ундеканоата, валерата и т. п. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммониевые и $N^+(C_{1-4}\text{алкильные})_4$ соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это уместно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[00053] «Субъект», которому предполагается введение, включает без ограничения людей (*т. е.* мужчину или женщину любой возрастной группы, *например*, педиатрического субъекта (*например*, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (*например*, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или отличное от человека животное, *например*, млекопитающего, такого как приматы (*например*, яванских макаков, макаков-резус), крупный рогатый скот, свиней, лошадей, овец, коз, грызунов, кошек и/или собак. В определенных вариантах осуществления субъект субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой отличное от человека животное. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[00054] Заболевание, нарушение и состояние используются в данном документе взаимозаменяемо.

[00055] Как используется в данном документе, и если не указано иное, термины «лечить», «лечащий» и «лечение» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает определенным заболеванием, нарушением или состоянием, которое уменьшает тяжесть заболевания, нарушения или состояния или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, нарушения или состояния («терапевтическое лечение»), а также предусматривает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать определенным заболеванием, нарушением или состоянием («профилактическое лечение»).

[00056] В общем «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Квалифицированным специалистам в данной области техники будет понятно, что эффективное количество соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, а также возраст, здоровье и состояние субъекта.

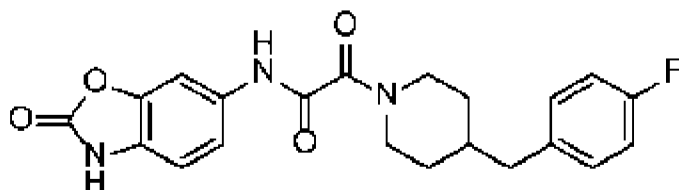
[00057] Как используется в данном документе, если не указано иное,

«терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической пользы при лечении заболевания, нарушения или состояния, или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в сочетании с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении заболевания, нарушения или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Альтернативные варианты осуществления

[00058] В альтернативном варианте осуществления описанные в данном документе соединения могут также содержать одну или несколько изотопных замен. Например, водород может представлять собой ^2H (D или дейтерий) или ^3H (T или тритий); углерод может представлять собой, например, ^{13}C или ^{14}C ; кислород может представлять собой, например, ^{18}O ; азот может представлять собой, например, ^{15}N и т. п. В других вариантах осуществления конкретный изотоп (*например*, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O или ^{15}N) может составлять по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,9% от общего содержания изотопов элемента, который занимает определенное положение в соединении.

[00059] «Радипродил» относится к соединению формулы I, описанному в данном документе, и имеет структуру



Радипродил представляет собой отрицательный аллостерический модулятор рецептора NMDA (N-метил D-аспартата). «Лекарственное вещество радипродил», описанное в данном документе, относится к дигидрату радипродила.

ПРИМЕРЫ

[00060] Предлагаемые в данном документе соединения могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с использованием следующих общих способов и процедур. Будет понятно, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия

процесса (*m. e.* температуры реакции, время, мольные отношения реагентов, растворители, давления и т. д.), могут быть использованы и другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области путем стандартной оптимизации.

[00061] *Сокращения.* ACN: ацетонитрил; LOQ: предел количественного определения; NMT: не более чем.

Пример 1. Синтез радипродила

[00062] Иллюстративный синтез радипродила приведен в WO2003/010159, которая включена в данный документ посредством ссылки.

Пример 2. Получение формы А радипродила

[00063] Иллюстративное получение формы А радипродила приведено в публикации патентного документа США № 2012/0059034, который включен в данный документ посредством ссылки.

Пример 3. Гранулы лекарственного средства радипродил

[00064] Состав для педиатрического применения разрабатывали в виде составной единичной пероральной лекарственной формы. Подход заключался в разработке высокодисперсной гранулы с помощью процесса влажной грануляции в грануляторе с псевдооживленным слоем, которая подлежала восстановлению перед введением.

[00065] Процесс изготовления гранул радипродила для пероральной суспензии состоит из грануляции в грануляторе с псевдооживленным слоем и последующего наполнения бутылки готовыми гранулами. Гранулы радипродила производили в соответствии с действующей надлежащей производственной практикой (сGMP). Описанное оборудование может быть заменено любым оборудованием с аналогичной характеристикой. Блок-схема процесса изготовления гранул радипродила для пероральной суспензии представлена на фигуре 1.

[00066] Различные прототипы гранул изготавливали с использованием различных качественных композиций в отношении наполнителя, поверхностно-активного вещества, связующего и разрыхлителя, всегда с использованием подходящих вспомогательных веществ для педиатрического состава. В ходе разработки состава наблюдали, что все прототипы гранул, изготовленные путем грануляции в псевдооживленном слое, содержали форму А радипродила. Поэтому процесс изготовления оптимизировали таким образом, чтобы обеспечить полное преобразование дигидратной формы в форму А с помощью стадии сушки в конце процесса грануляции.

[00067] Приведенная ниже производственная рецептура соответствует теоретическому размеру партии в 1 кг гранул. Для других размеров партий количество всех ингредиентов будет пропорционально изменено.

[00068] Рецептуры партий по 1 кг для гранул лекарственного средства, содержащих 1% радипродила и 10% радипродила, приведены в таблицах 1 и 3 ниже, соответственно. Стадии наполнения бутылок гранулами лекарственного средства,

содержащими 1% радипродила и 10% радипродила, приведены в таблицах 2 и 4, соответственно.

Таблица 1. Производственная рецептура - загрузка 1% лекарственного средства

Сырьевой материал	Количество (г)
Лекарственное вещество радипродил	10,9
Маннит (Pearlitol 100 SD)	709,1
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	180,0
Кросповидон (Kollidon CL)	50,0
Повидон (Kollidon 30)	40,0
Полисорбата 80 (Tween 80)	10,0
Очищенная вода ^a	300,0
Всего (гранулы)	1000,0

^a Удаляется в ходе процесса.

Таблица 2. Производственная рецептура для загрузки 1% лекарственного средства - стадия заполнения бутылок

Сырьевой материал	Количество
Загрузка гранул, содержащих 1% лекарственного средства	1000 мг ^b
Бутылка, 60 мл, круглая, стеклянная, тип III, оранжевого цвета	1
Колпачок, с защитой от вскрытия детьми, полипропиленовый, белый	1

^b Массу подбирают на основе анализа гранул.

Таблица 3. Производственная рецептура - загрузка 10% лекарственного средства

Сырьевой материал	Количество (г)
Лекарственное вещество радипродил	109,0
Маннит (Pearlitol 100 SD)	631,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	160,0
Кросповидон (Kollidon CL)	50,0
Повидон (Kollidon 30)	40,0
Полисорбат 80 (Sorbitol 80 T 80 PH)	10,0
Очищенная вода ^a	300,0
Всего (гранулы)	1000,0

^a Удаляется в ходе процесса.

Таблица 4. Производственная рецептура - стадия заполнения бутылок

Сырьевой материал	Количество
--------------------------	-------------------

Загрузка гранул, содержащих 10% лекарственного средства	1000 мг ^b
Бутылка, 60 мл, круглая, стеклянная, тип III, оранжевого цвета	1
Колпачок, с защитой от вскрытия детьми, полипропиленовый, белый	1

^bМассу подбирают на основе анализа гранул.

[00069] Проводили масштабирование процесса грануляции в грануляторе с псевдооживленным слоем и изготавливали гранулы в масштабе 1 кг. Условия процесса устанавливали с целью получения полного превращения дигидратной формы (лекарственного вещества радипродил) в форму А с проверкой паттерна XRPD конечных гранул. Испытания продемонстрировали целесообразность такой процедуры для получения конечного продукта, содержащего только форму А.

[00070] Наконец, успешно изготавливали одну GMP партию с загрузкой 10% лекарственного средства в масштабе 1 кг для исследования стабильности в рамках ICH с применением условий процесса, полученных в ходе испытаний по масштабированию.

Пример 3. Гранулы с 1% радипродила

[00071] В результате процессов, описанных в примере 3, лекарственный продукт радипродил поставляется в виде гранул в бутылках для пероральной суспензии. Гранулами с нагрузкой 1% лекарственного средства радипродил наполняли круглые стеклянные бутылки типа III оранжевого цвета объемом 60 мл с полипропиленовыми колпачками с защитой от вскрытия детьми.

[00072] Количественная композиция компонентов, используемых в гранулах лекарственного продукта, содержащего 1% радипродила, приведена в таблице 5. Все используемые вспомогательные вещества являются стандартными фармакопейными вспомогательными веществами, обычно применяемыми в процессах грануляции.

Таблица 5

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество (мг)
Гранулы			
Лекарственное вещество радипродил	Внутренняя спецификация	Лекарственное вещество	10,9
Маннит (Pearlitol 100 SD)	Евр. Фарм.	Совместный наполнитель	709,1
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-101)	Евр. Фарм.	Наполнитель	180,0
Кросповидон (Kollidon CL)	Евр. Фарм.	Разрыхлитель	50,0
Повидон (Kollidon 30)	Евр. Фарм.	Связующее	40,0
Полисорбата 80 (Tween 80)	Евр. Фарм.	Поверхностно-активное вещество	10,0

Всего (гранулы)	1000,0
Продукт	
	1000 мг гранулы в бутылке из оранжевого стекла объемом 60 мл

Пример 4. Гранулы с 10% радипродила

[00073] В результате процессов, описанных в примере 3, лекарственный продукт радипродил поставляется в виде гранул в бутылках для пероральной суспензии. Гранулами с нагрузкой 10% лекарственного средства радипродил наполняли круглые стеклянные бутылки типа III оранжевого цвета объемом 60 мл с полипропиленовыми колпачками с защитой от вскрытия детьми.

[00074] Количественная композиция используемых компонентов в лекарственном продукте, содержащем 10% радипродила, представлена в таблице 6. Все используемые вспомогательные вещества являются стандартными фармакопейными вспомогательными веществами, обычно применяемыми в процессах грануляции.

Таблица 6

Компонент	Стандарт качества	Функция	Количество (мг)
Гранулы			
Лекарственное вещество радипродил	Внутренняя спецификация	Лекарственное вещество	109,0
Маннит (Pearlitol 100 SD)	Евр. Фарм.	Совместный наполнитель	631,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	Евр. Фарм.	Наполнитель	160,0
Кросповидон (Kollidon CL)	Евр. Фарм.	Разрыхлитель	50,0
Повидон (Kollidon 30)	Евр. Фарм.	Связующее	40,0
Полисорбат 80 (Sorbitol 80 T 80 PH)	Евр. Фарм.	Поверхностно-активное вещество	10,0
Всего (гранулы)			1000,0
Продукт			
			1000 мг гранулы в бутылке из оранжевого стекла объемом 60 мл

Пример 5. Суспензии гранул, содержащих 1% и 10% радипродила

[00075] Гранулами с нагрузкой 1% и 10% лекарственного средства радипродил

(примеры 2 и 3, соответственно) подлежат восстановлению в виде суспензии, приготовленной экстенпорально путем добавления 40 мл разбавителя (4 мл питьевой воды и 36 мл SYRSPEND® SF).

Пример 6. Анализ примесей и стабильности гранул лекарственного средства радипродил

[00076] Анализировали примеси в лекарственном веществе радипродил и гранулах.

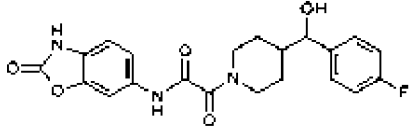
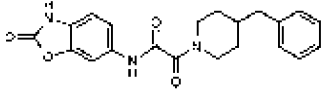
[00077] Для идентификации радипродила использовали способ ВЭЖХ-ДМД. Время удерживания и спектр ДМД должны иметь те же характеристики, что и у эталонного стандарта радипродила.

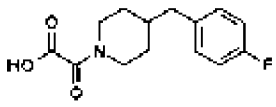
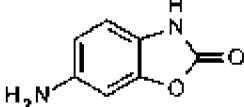
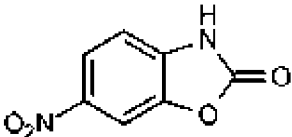
[00078] Способ ВЭЖХ использовали для анализа радипродила и определения продуктов разложения в гранулах радипродила для пероральной суспензии. Количественное определение лекарственного вещества проводили путем сравнения площадей пиков образца с соответствующими пиками эталонного раствора (способ внешнего стандарта). Количественное определение продуктов разложения проводили по процентам площади, взяв сумму всех пиков, которые составляли $\geq 0,05\%$ и которые не содержатся в хроматограмме холостого раствора или не образуются от вспомогательных веществ.

[00079] Способ ВЭЖХ использовали для определения уровня примеси 6-амино-2-бензоксазолона в гранулах радипродила для пероральной суспензии. Количественное определение проводили путем сравнения площади пиков образца с пиком эталонного раствора (способ внешнего стандарта).

[00080] Потенциальные и наблюдаемые органические примеси в партиях лекарственного вещества радипродил приведены в таблице 7.

Таблица 7. Примеси, относящиеся к лекарственному веществу радипродил

Примесь	Вещество/формула/молекулярная масса	Источник
Примесь 1	 $C_{21}H_{20}FN_3O_5$ 413,41	Синтез
Примесь 2	 $C_{21}H_{21}N_3O_4$ 379,42	Синтез

Примесь 3 ([4-(4-фторбензил)- пиперидин-1-ил]- оксо-уксусная кислота)	 $C_{14}H_{16}FNO_3$ 265,29	Исходный материал
Примесь 4 (6-амино-2- бензоксазолон)	 $C_7H_6N_2O_2$ 150,14	Исходный материал
Примесь 5 (6-нитро-2- бензоксазолон)	 $C_7H_4N_2O_4$ 180,12	Предшественник исходного материала

[00081] Проводили анализы стабильности и примесей для гранул с 1% и 10%, таких как описанные в примерах 3 и 4, соответственно, и восстановленных составов. В таблице 8 представлены данные по стабильности и профили примесей для гранул с 1% радипродила, хранившихся при 25°C/60% относительной влажности (RH), в различные моменты времени. В таблице 9 представлены данные по стабильности и профили примесей для гранул с 1% радипродила, хранившихся при 40°C/75% RH, в различные моменты времени.

Таблица 8. Данные при 25°C/60% RH (гранула с 10% радипродила)

Тест	Критерии приемлемости	Моменты времени (месяцы)		
		0	3	6
Внешний вид	Гранулы от белого до почти белого цвета	Белые гранулы	Белые гранулы	Белые гранулы
Анализ: радипродил	90,0-110,0% от заявленного содержания	94,9%	93,6%	93,0
Содержание воды	Сообщаемое значение	1,3%	1,4%	1,8%
Характеристика твердого состояния	Паттерн XRPD, подлежащий	Форма А	Форма А	Форма А

гранул	сообщению			
Характеристика твёрдого состояния после ресуспендирования	Паттерн XRPD, соответствующий эталонному паттерну XRPD	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Тест восстановление суспензии	на критерию 2.9.40 Евр. Фарм.	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Продукты разложения ^a				
6-Амино-2- бензоксазолон	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)
Примесь 2	NMT 0,5%	0,06%	0,06%	0,06%
Примесь 1	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)
Примесь 3	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)
Любой неустановленный продукт	NMT 0,2%	0,07%	0,06%	0,05%
Общие неустановленные продукты разложения	NMT 1,0%	0,06%	0,07%	0,05%
Общие продукты разложения более чем 0,05% (6-амино- 2-бензоксазолон не включен)	NMT 2,5%	0,13%	0,12%	0,11%

^a Продукты разложения выражены в % от заявленных

Таблица 9. Данные при 40°C/75% RH (гранула с 10% радипродила)

Тест	Критерии приемлемости	Моменты времени (месяцы)			
		0	1	3	6
Внешний вид	Гранулы от белого до почти белого цвета	Белые гранулы	Белые гранулы	Белые гранулы	Белые гранулы
Анализ: радипродил	90,0-110,0% от заявленного содержания	94,9%	92,9%	92,1%	91,9%
Содержание воды	Сообщаемое	1,3%	1,8%	2,0%	2,2%

	значение				
Характеристика твердого состояния гранул	Паттерн XRPD, подлежащий сообщению	Форма А	Форма А	Форма А	Форма А
Характеристика твердого состояния после ресуспендирования	Паттерн XRPD, соответствующий эталонному паттерну XRPD	Соответствует т	Соответствует т	Соответствует т	Соответствует т
Тест на восстановление суспензии	Соответствует критерию 2.9.40 Евр. Фарм.	Соответствует т	Соответствует т	Соответствует т	Соответствует т
Продукты разложения ^a					
6-Амино-2-бензоксазолон	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)
Примесь 2	NMT 0,5%	0,06%	0,06%	0,08%	0,06%
Примесь 1	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	0,05%
Примесь 3	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)
Любой неустановленный продукт	NMT 0,2%	0,07%	0,07%	0,06%	0,06%
Общие неустановленные продукты разложения	NMT 1,0%	0,07%	0,07%	0,06%	0,06%
Общие продукты разложения более чем 0,05% (6-амино-2-бензоксазолон не включен)	NMT 2,5%	0,13%	0,13%	0,14%	0,17%

^a Продукты разложения выражены в % от заявленных

[00082] В таблице 10 представлены данные по стабильности и профили примесей для гранул с 10% радипродила, хранившихся при 40°C/75% RH, в различные моменты времени.

Таблица 10. Данные при 40°C/75% RH (гранула с 10% радипродила)

Тест	Критерии приемлемости	Моменты времени (месяцы)
------	-----------------------	--------------------------

		0	1
Внешний вид	Гранулы от белого до почти белого цвета	Белые гранулы	Белый порошок
Анализ: содержание радиопродила	90,0-110,0% от заявленного содержания	92,9%	91,0%
Содержание воды	Сообщаемое значение	1,2%	1,7%
Характеристика твердого состояния гранул	Паттерн XRPD, подлежащий сообщению	Форма А	Форма А
Характеристика твердого состояния после ресуспендирования	Паттерн XRPD, соответствующий эталонному паттерну XRPD	Соответствует	Соответствует
Тест на восстановление суспензии	Соответствует критерию 2.9.40 Евр. Фарм.	Соответствует	Соответствует
Продукты разложения ^a			
6-Амино-2-бензоксазолон	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)
Примесь 2	NMT 0,5%	0,05%	0,05%
Примесь 1	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)
Пиперидинил-оксоуксусная кислота	NMT 0,5%	< LOQ (0,05%)	< LOQ (0,05%)
Любой неустановленный продукт	NMT 0,2%	0,06%	0,07%
Общие неустановленные продукты разложения	NMT 1,0%	0,06%	0,07%
Общие продукты разложения более чем 0,05% (6-амино-2-бензоксазолон не включен)	NMT 2,5%	0,11%	0,12%

^a Продукты разложения выражены в % от заявленных

Пример 7. Профили растворения композиций радипродила

[00083] В данном исследовании кратко описаны эксперименты по растворению, выполняемые на лекарственном веществе радипродил и на лекарственном продукте, включающие две загрузки лекарственного средства, с восстановлением и без восстановления в SYRSPEND® и воде перед тестом на растворение.

[00084] Все эксперименты по растворению проводили в шести сосудах и строили сравнительные кривые с использованием их среднего значения.

[00085] Некоторые эксперименты по растворению проводили с использованием перед растворением восстановления в Syrpnd® и воде. В этом случае осуществляли

восстановление и оставляли при перемешивании на 1 ночь перед тестом на растворение. Для имитации клинического фармацевтического руководства проводили дополнительный тест с экстемпоральной суспензией (15 минут при перемешивании до растворения).

[00086] Параметры растворения и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), использованные в экспериментах, представлены ниже в таблицах 11 и 12, соответственно.

Таблица 11. Параметры растворения

Описание	Значение
Устройство	USPII (устройство с лопастной мешалкой с Copley)
Среда растворения	Раствор 0,5% лаурилсульфата натрия в воде
Объем среды растворения (мл)	900
Температура среды растворения (°C)	37 +/- 0,5°C
Скорость вращения (обороты в минуту)	75
Время забора образца (минуты)	5, 10, 15, 30, 45 и 60
Объем забора образца (мл)	NA (автоматизированный забор образца)
Техника разделения	Полнопоточные фильтры (45 мкм)

Таблица 12. Параметры ВЭЖХ

Описание	Значение
Тип колонки	Symmetry Shield RP-18 (15 мм*4,6 мм - 3,5 мкм)
Подвижная фаза	Смесь фазы А/фазы В=45/55% об./об.
Подвижная фаза (фаза А)	Вода/ацетонитрил (ACN)/1 М ТЕАР (900:90:10 об./об./об.)
Подвижная фаза (фаза В)	Вода/ACN/1 М ТЕАР (90:900:10 об./об./об.)
Скорость потока (мл/минута)	1,0
Температура колонки (°C)	30
Тип детектора	УФ
Длина волны (нм)	255
Объем впрыскивания (мкл)	20

Эксперименты по растворению без восстановления в SYRSPEND® SF и воде перед тестами на растворение

[00087] Радипродил в виде дигидрата и формы А, а также формы А, содержащей гранулы (1% и 10%, как описано выше) и смеси дигидрата и формы А (смеси 1% и 10% дигидратной формы и формы А), подвергали тестам на растворение в лаурилсульфате натрия (0,5% в воде).

[00088] Иллюстративные профили растворения представлены на фигуре 2. Профиль

растворения дигидратной формы в водной среде более быстрый, чем профиль растворения безводной формы А. Это наблюдение подтверждает результаты исследования стабильности, которые показывают, что безводная форма А более стабильна, чем дигидрат, даже в присутствии воды.

Эксперименты по растворению с восстановлением в SYRSPEND® SF и воде перед тестами на растворение

[00089] Радипродил в виде дигидрата и формы А, а также формы А, содержащей гранулы (1% и 10%, как описано выше) и смеси дигидрата и формы А (смеси 1% и 10% дигидратной формы и формы А), сначала восстанавливали в смеси SYRSPEND® и воды и перемешивали в течение 24 часов. Затем суспензии подвергали тестам на растворение.

[00090] Иллюстративные профили растворения представлены на фигуре 3. Для смесей, восстановленных в смеси SYRSPEND® и воды перед тестом на растворение (1 ночь при перемешивании), не наблюдали разницы между 10% смесями, имеющими дигидратную форму или безводную форму А. Это наблюдение показывает, что восстановление в SYRSPEND® и воде позволяет сгладить разницу с твердой формой лекарственного вещества радипродил (возможно, из-за лучшей смачиваемости и гомогенности).

Эксперименты по растворению с экстемпоральным восстановлением в SYRSPEND® SF и воде перед тестами на растворение

[00091] Чтобы оценить влияние времени восстановления раствора, экстемпоральный раствор гранул с 1% формы А радипродила в SYRSPEND® и воде готовили за 15 минут до теста на растворение и сравнивали с гранулами с 1% формы А радипродила, восстановленными в SYRSPEND® и воде в течение 24 часов. Иллюстративные профили показаны на фигуре 4. Различий в профилях растворения между гранулами, восстановленными экстемпорально или восстановленными в течение 24 часов до теста на растворение, не наблюдали.

Пример 8. Получение формы С радипродила

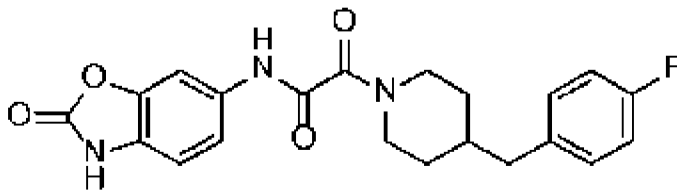
[00092] Иллюстративное получение формы С радипродила приведено в публикации патентного документа США № 2012/0010044, который включен в данный документ посредством ссылки.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00093] Специалистам в данной области будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных конкретно в данном документе. Такие эквиваленты попадают в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая:

от около 0,5% по массе до около 15% по массе соединения формулы I от общей массы композиции;

по меньшей мере один наполнитель;

разрыхлитель;

связующее и

поверхностно-активное вещество.

2. Фармацевтически приемлемая композиция по п. 1, содержащая около 1% по массе соединения от общей массы фармацевтически приемлемой композиции.

3. Фармацевтически приемлемая композиция по п. 1, содержащая около 10% по массе соединения от общей массы фармацевтически приемлемой композиции.

4. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-3, содержащая безводную кристаллическую форму соединения формулы I.

5. Фармацевтически приемлемая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 10% по массе до около 80% по массе по меньшей мере одного наполнителя от общей массы фармацевтической композиции.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что по меньшей мере один наполнитель выбран из группы, состоящей из кондитерского сахара, прессуемого сахара, декстратов, декстрина, декстрозы, лактозы, маннита, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, сорбита, сахарозы, талька и их комбинаций.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что композиция содержит два наполнителя.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 1% по массе до около 10% по массе разрыхлителя от общей массы фармацевтической композиции.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что

разрыхлитель выбран из группы, состоящей из кросповидона, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята, микрокристаллической целлюлозы, прежелатинизированного крахмала и их комбинаций.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 1% по массе до около 10% по массе связующего от общей массы фармацевтической композиции.

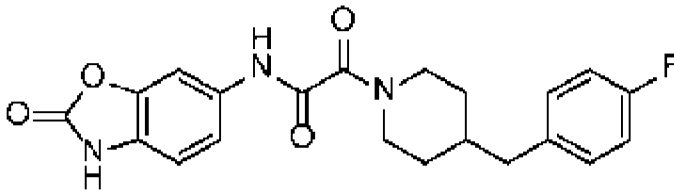
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что связующее выбрано из группы, состоящей из повидона, крахмала, желатина, сахаров, натуральных и синтетических камедей, альгинатов, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, неорганических солей кальция, кремниевой кислоты, полиметакрилатов, восков, воды, спирта и их комбинаций.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от около 0,01% по массе до около 5% по массе поверхностно-активного вещества от общей массы фармацевтической композиции.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из стеаратов полиоксиэтилена, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, сложных эфиров жирных кислот и сорбитана, полоксамеров, полиоксиэтиленовых производных касторового масла, фосфолипидов, лаурилсульфата натрия, полисорбата (полиоксиэтиленовых сложных эфиров жирных кислот и сорбитана) и их комбинаций.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что композиция представляет собой гранулу для перорального раствора.

16. Твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая:

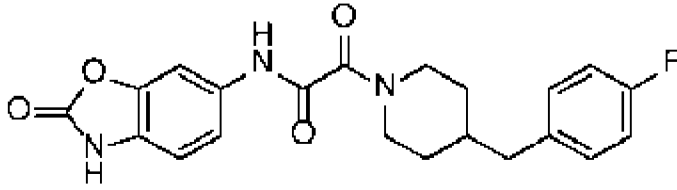
около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, причем безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$;

от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции;

около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции;

около 4% повидона от общей массы композиции; и
около 1% полисорбата от общей массы композиции.

17. Твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая:

около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, причем безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$;

от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции;

около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции;

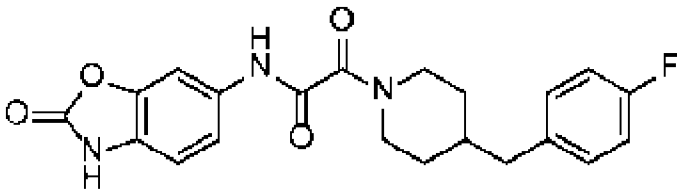
около 4% повидона от общей массы композиции; и

около 1% полисорбата от общей массы композиции.

18. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-17, содержащая не более чем от около 0,1% до 0,5% примеси по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ.

19. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-18, содержащая не более чем от около 0,1% до 0,5% 6-амино-2-бензоксазолона по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ.

20. Фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая:

от около 0,5% до 15% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, причем безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая

следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$;

не более чем от около 0,1% до 0,5% примеси по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ; и

одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

21. Фармацевтически приемлемая композиция по п. 20, содержащая не более чем около 0,5% примеси по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ.

22. Фармацевтически приемлемая композиция по п. 20 или п. 21, содержащая не более чем около 0,05% примеси по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ.

23. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-22, содержащая не более чем около 0,5% примеси при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение около 6 месяцев.

24. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-23, содержащая не более чем около 0,05% примеси при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение около 6 месяцев.

25. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-24, содержащая не более чем около 0,5% примеси при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение около 36 месяцев.

26. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 1-25, содержащая не более чем около 0,05% примеси при воздействии относительной влажности 60% при 25°C в течение около 36 месяцев.

27. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 18-26, содержащая около 10% безводной кристаллической формы от общей массы композиции.

28. Фармацевтически приемлемая композиция по любому из пп. 18-26, содержащая около 1% безводной кристаллической формы от общей массы композиции.

29. Композиция по любому из пп. 1-28, отличающаяся тем, что композиция высвобождает по меньшей мере 80% соединения через 30 минут при тестировании композиции в 900 мл раствора лаурилсульфата натрия в воде с использованием устройства с лопастной мешалкой USP II при 37°C со скоростью вращения лопастной мешалки 75 оборотов в минуту.

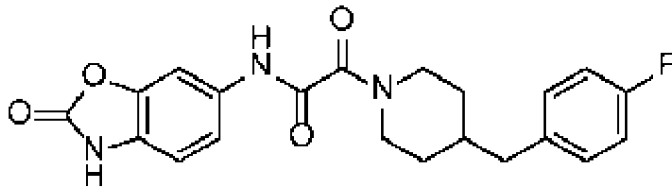
30. Композиция по любому из пп. 1-29, отличающаяся тем, что композиция высвобождает по меньшей мере 80% соединения при перемешивании композиции в водной среде в течение от по меньшей мере 1 минуты до около 24 часов после восстановления.

31. Композиция по п. 30, отличающаяся тем, что водная среда содержит суспензию на основе крахмала.

32. Фармацевтически приемлемая водная суспензия, содержащая фармацевтически приемлемую композицию по любому из пп. 1-31 и водную среду.

33. Фармацевтически приемлемая суспензия по п. 32, отличающаяся тем, что водная среда содержит суспензию на основе крахмала.

34. Фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,1 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

содержащая:

(i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую:

около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, причем безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$;

от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции;

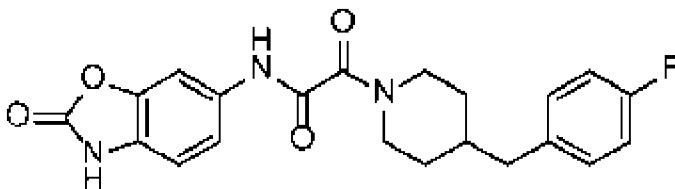
около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции;

около 4% повидона от общей массы композиции; и

около 1% полисорбата от общей массы композиции; и

(ii) водную среду.

35. Фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,2 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

(i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую:

около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, причем безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 и $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$;

от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции;

около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции;

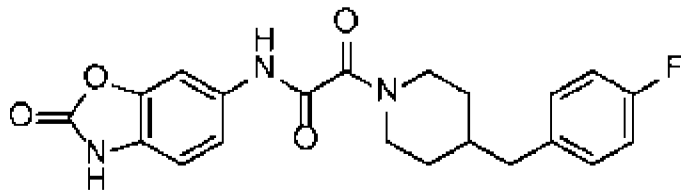
около 4% повидона от общей массы композиции; и

около 1% полисорбата от общей массы композиции; и

(ii) водную среду.

36. Фармацевтически приемлемая суспензия по п. 34 или п. 35, отличающаяся тем, что водная среда содержит суспензию на основе крахмала.

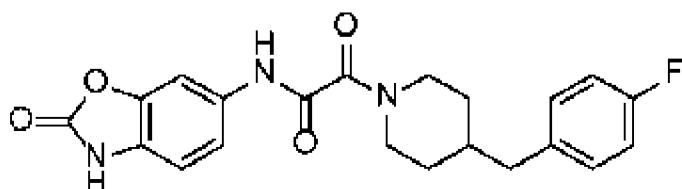
37. Твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : $6,4$, $13,7$ и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

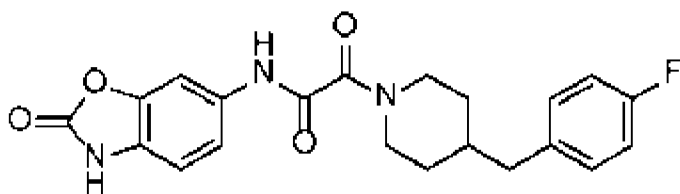
38. Твердая фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая около 1% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : $6,4$, $13,7$ и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции.

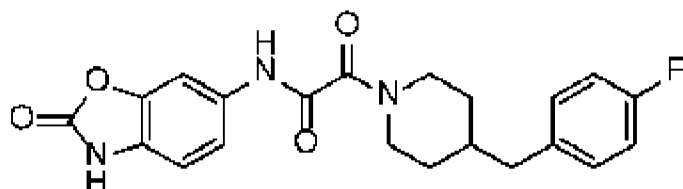
39. Фармацевтически приемлемая композиция, составленная для перорального введения соединения формулы I:



Формула I,

содержащая от около 0,5% до 15% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; не более чем от около 0,1% до 0,5% примеси (например, 6-амино-2-бензоксазолона) по отношению к количеству соединения, измеренному с помощью ВЭЖХ; и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

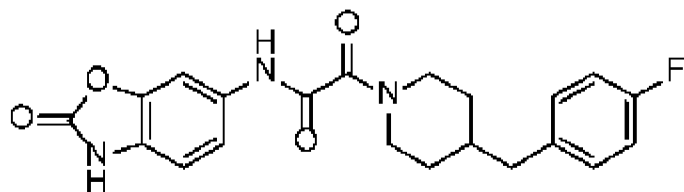
40. Фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,1 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

содержащая: (i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 10% по массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 50% до 80% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду.

41. Фармацевтически приемлемая водная суспензия для пероральной доставки от около 0,2 мг/кг до 2 мг/кг соединения формулы I:



Формула I,

(i) твердую фармацевтически приемлемую композицию, содержащую около 1% по

массе безводной кристаллической формы соединения формулы I от общей массы композиции, где безводная кристаллическая форма имеет паттерн рентгеновской порошковой дифракции с характерными пиками между и включая следующие значения в градусах 2θ : 6,4, 13,7 и $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; от около 70% до 89% по массе наполнителя, выбранного из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинации, от общей массы композиции; около 5% по массе кросповидона от общей массы композиции; около 4% повидона от общей массы композиции и около 1% полисорбата от общей массы композиции; и (ii) водную среду.

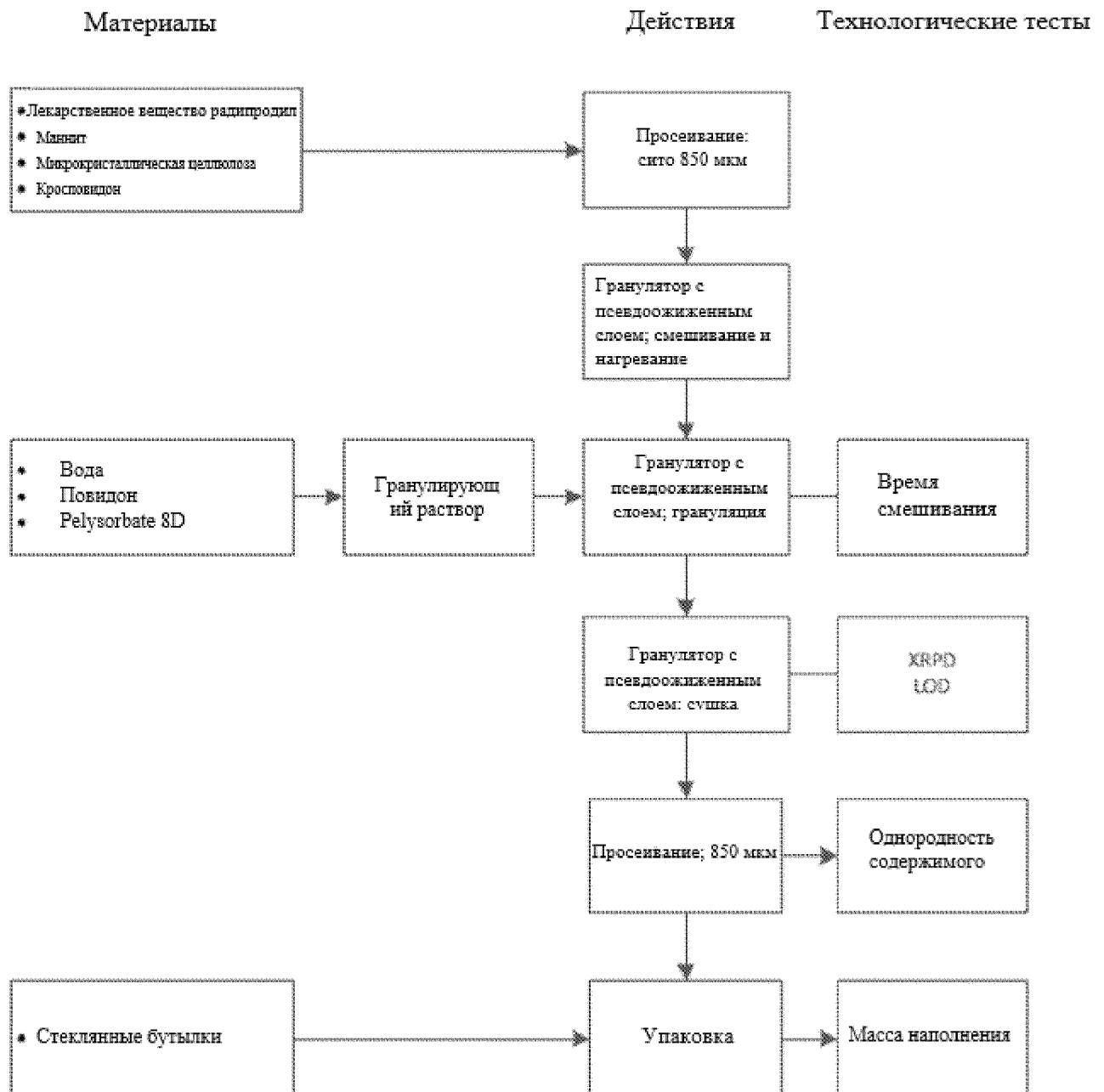
42. Способ лечения судорожного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-31 и 37-39 или суспензии по любому из пп. 32-36 и 40-41.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что судорожное нарушение представляет собой эпилепсию.

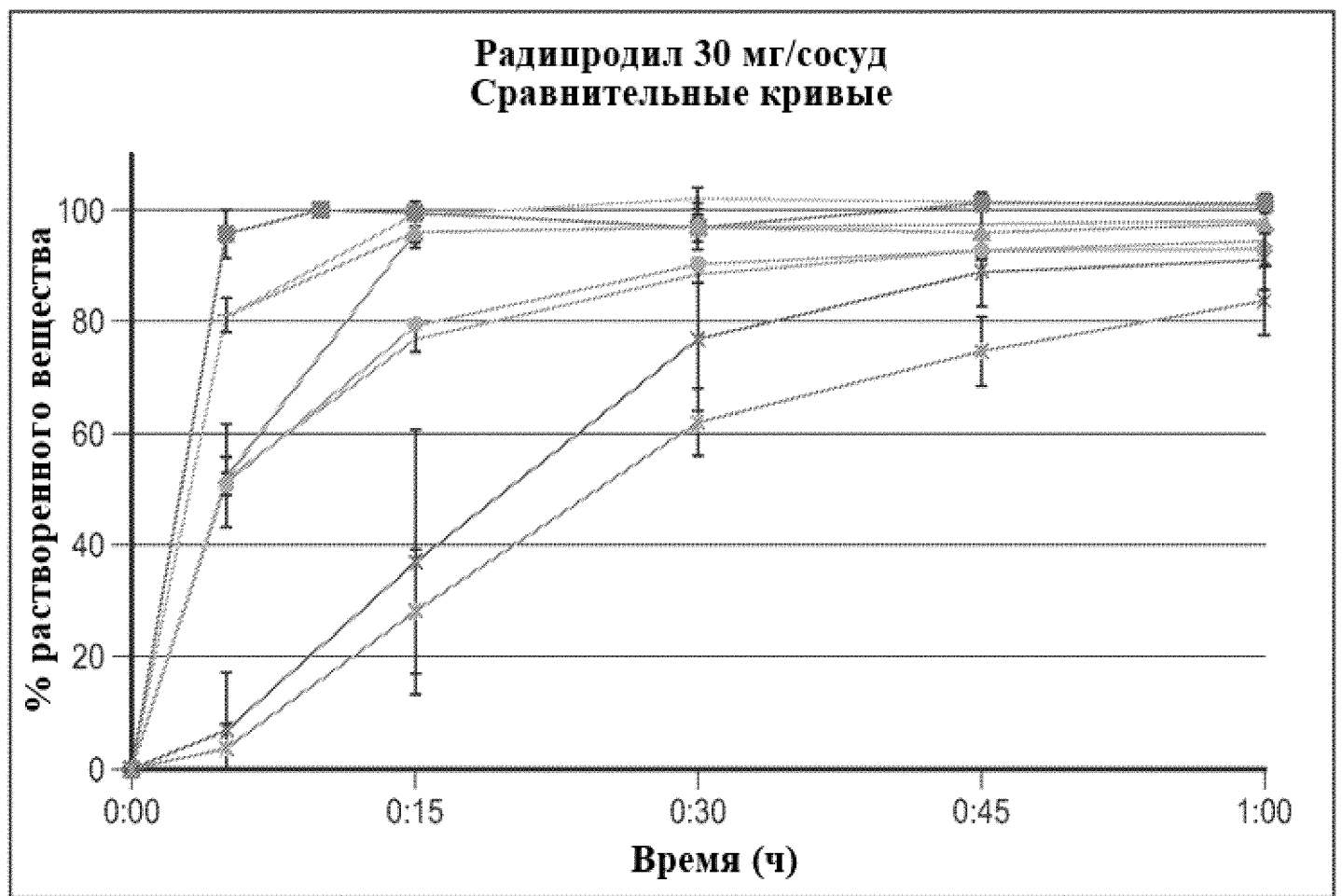
44. Способ по п. 42 или п. 43, отличающийся тем, что субъект представляет собой педиатрического субъекта.

45. Способ по любому из пп. 42-44, отличающийся тем, что судорожное нарушение представляет собой синдром инфантильных спазмов.

По доверенности

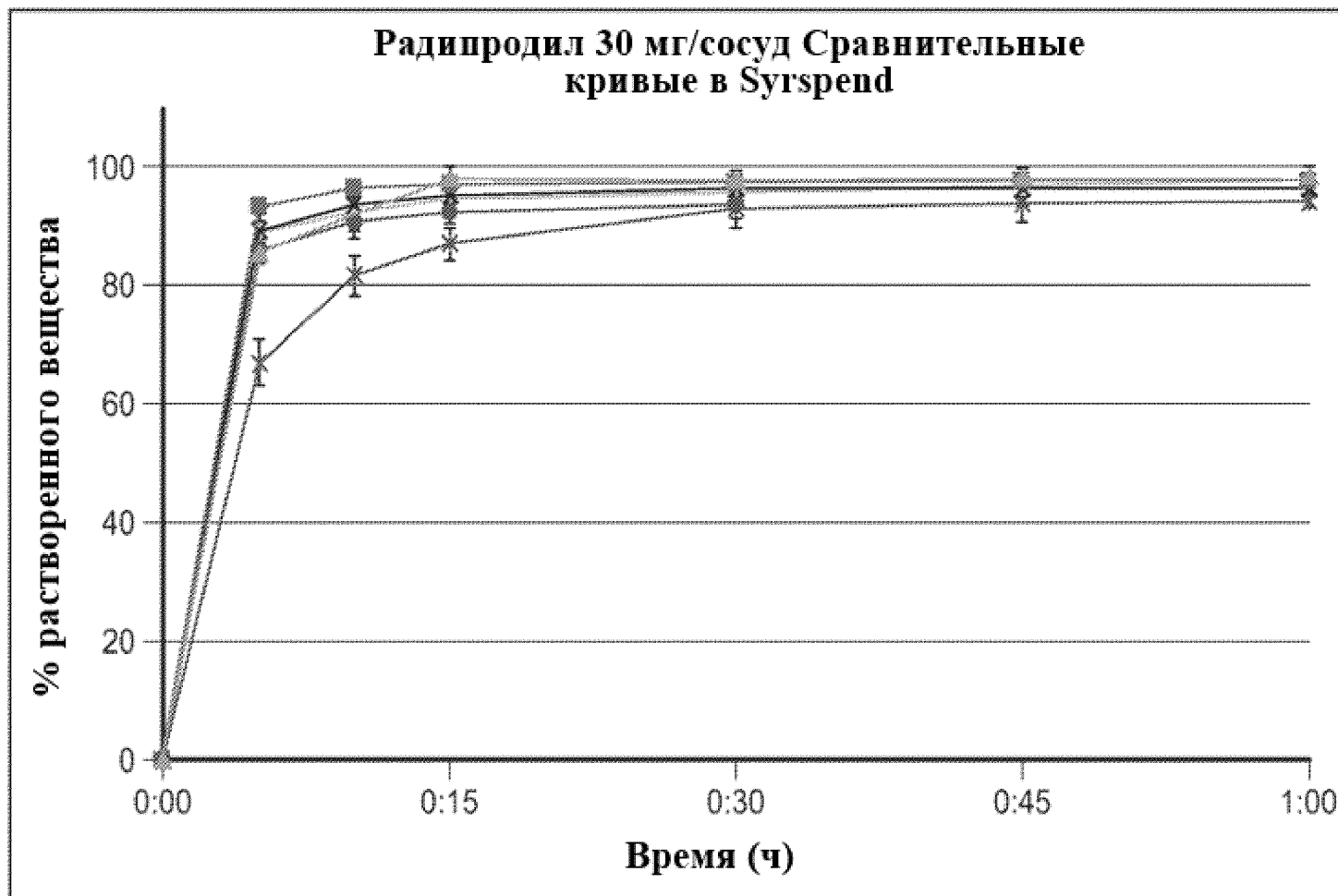


Фигура 1



А: Форма А; DH: Дигидрат

Фигура 2

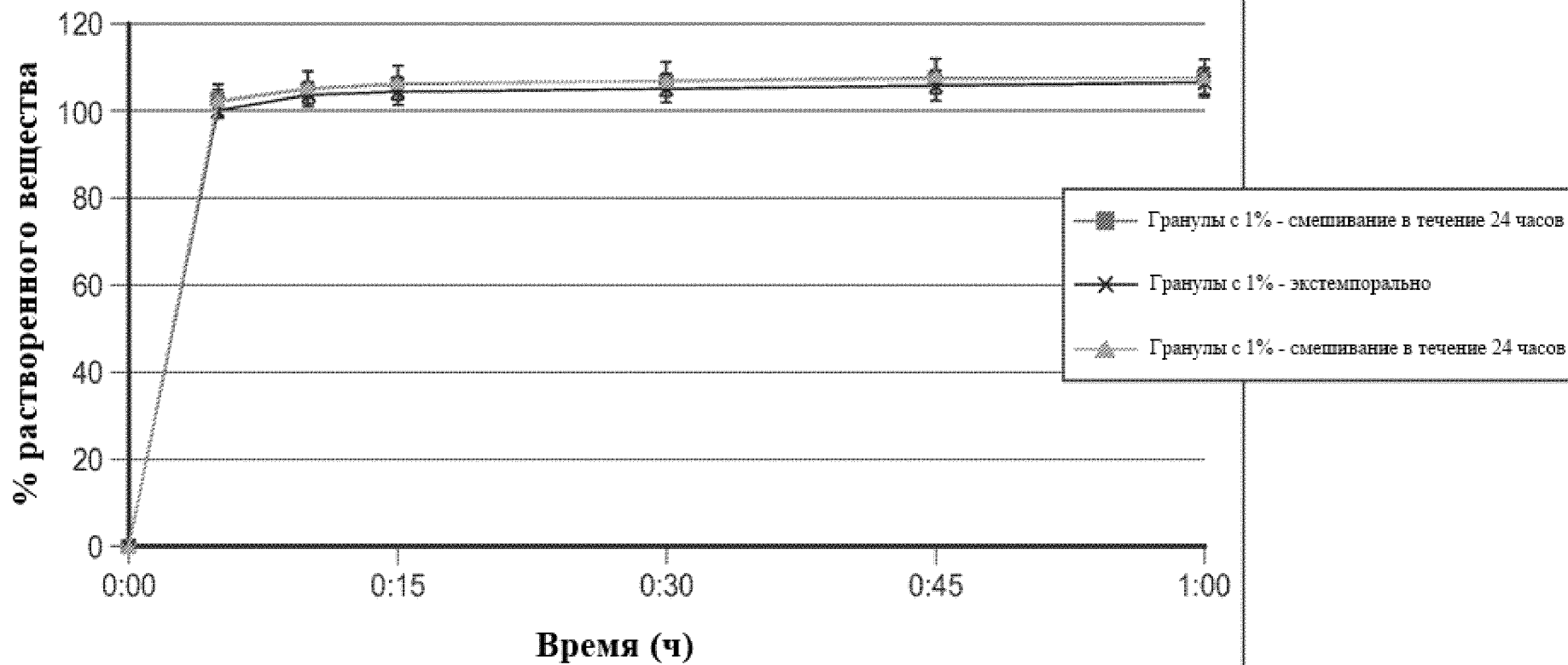


3/4

А: Форма А; ДН: Дигидрат

Фигура 3

Радипродил 30 мг/сосуд
Сравнительные кривые в
Syrspend



Фигура 4