



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122204** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
A61K 38/00
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 11031	(72) Винахідник(и): Хоук Девід Ренвік (US), Аргавані Мосен (US)
(22) Дата подання заявки: 27.04.2015	(73) Володілець (володільці): НАУРЕКС, ІНК., Morris Corporate Center III, 400 Interpace Parkway, Parsippany, New Jersey 07054, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 13.10.2020	(74) Представник: Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/984,216	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: JOSEPH R MOSKAL ET AL, "GLYX-13, an NMDA receptor glycine site functional partial agonist enhances cognition and produces antidepressant effects without the psychotomimetic side effects of NMDA receptor antagonists", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, UK, (20131120), vol. 23, no. 2, doi:10.1517/13543784.2014.852536, ISSN 1354-3784, pages 243 - 254, XP055380018 [Y] 1-19 * page 244, column 2, paragraph 3 ** page 248, column 1, paragraph 3 * JEFFREY BURGDORF ET AL, "ACCEPTED ARTICLE PREVIEW - GLYX-13, an NMDA Receptor Glycine-Site Functional Partial Agonist, Induces Antidepressant-Like Effects Without Ketamine-Like Side Effects", INTERNET CITATION, (20121203), pages 1 - 46, URL: http://www.nature.com/npp/journal/vaop/naam/pdf/npp2012246a.pdf , (20130130), XP002691138 [Y] 1-19 * page 1, paragraph 1 ** page 5, paragraph 3 - page 6, paragraph 3 ** page 19, paragraph 2 * WO2013188465, A2, 19.12.2013 WO2011100585, A1, 18.08.2011 US20120178695, A1, 12.07.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 25.04.2014	
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.01.2017, Бюл.№ 2	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 12.10.2020, Бюл.№ 19	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2015/027745, 27.04.2015	

(54) СТАБІЛЬНІ КОМПОЗИЦІЇ НЕЙРОАКТИВНИХ ПЕПТИДІВ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується внутрішньовенних препаратів пептидів GLYX для лікування розладів ЦНС, таких як депресія, невропатичний біль або тривожний розлад.

UA 122204 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 61/984216, поданою 25 квітня 2014 року, повний зміст якої включено до даного документу шляхом посилання.

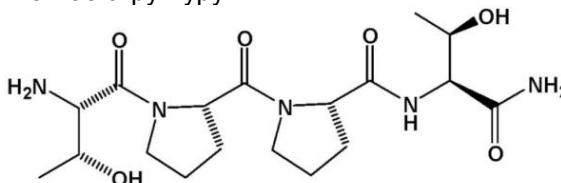
5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Центральна нервова система (ЦНС) ссавців використовує велику кількість нейроактивних пептидів для проведення спеціалізованих сигналів у головному мозку та спинному мозку, зокрема нейроактивні пептиди соматостатин, холецистокінін, VIP (вазоактивний інтестинальний поліпептид), речовина P, енкефалін, нейропептид Y (NPY), нейротензин, TRH, CCK і динорфін. (The Biochemical Basis of Neuropharmacology, Cooper, Bloom i Roth, 5th ed., Oxford University Press, New York, 1986). Ретельне з'ясування складних сигнальних шляхів, що діють в ЦНС, привело до встановлення специфічних рецепторів, що модулюються вказаними нейроактивними пептидами і являють собою важливі терапевтичні мішені для лікування різноманітних розладів, зв'язаних з ЦНС.

15 [0003] N-Метил-D-аспарататний (NDMA) рецептор (NMDAR) є одним з таких рецепторів, які викликають особливий інтерес, оскільки він залучений до широкого спектра розладів ЦНС. NMDAR приймає участь у нейродегенеративних розладах, включаючи зв'язану з інсультом загибель клітин головного мозку, конвульсивні розлади, і у навчанні та запам'ятовуванні. NMDAR відіграє також центральну роль у модулюванні нормальної синаптичної трансмісії, синаптичної пластичності та ексайтотоксичності у центральній нервовій системі. NMDAR додатково приймає участь у довготривалій потенціації (LTP). LTP являє собою постійне зміцнення нейронних зв'язків, яке лежить в основі навчання і пам'яті (див. Bliss and Collingridge, 1993, Nature 361:31-39).

25 [0004] Встановлено декілька сполук, що чинять подвійний (агоніст/антагоніст) ефект на рецептор NDMA через алостеричні сайти. Вказані сполуки мають назву "частковий агоністи". У присутності головного ліганду сайту частковий агоніст витісняє деякі ліганди, і, отже, знижує потік Ca^{++} через рецептор. За відсутності або при зниженому вмісті головного ліганду сайту частковий агоніст збільшує потік Ca^{++} через рецепторний канал.

30 [0005] Нещодавно описано покращений частковий агоніст NMDAR, що отримав назву GLYX-13 або рапастинель. GLYX-13 має структуру:

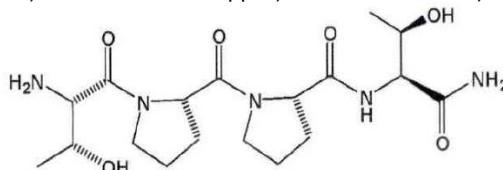


з молекулярною масою 413,47 і хімічною формулою $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$. GLYX-13 демонструє ноотропну, нейропротекторну і антиноцицептивну дію і підсилює здатність до навчання, запам'ятовування і пізнання *in vivo*.

35 [0006] Незважаючи на виявлення ряду терапевтичних ефектів GLYX-13, залишається необхідність у способах ефективної доставки GLYX-13 для забезпечення ефективного проходження GLYX-13 крізь гематоенцефалічний бар'єр і ефективної абсорбції у потрібному центрі дії для удосконаленого лікування розладів ЦНС типу депресії, невропатичного болю або тривожного розладу. Крім того, бажано, щоб лікарська форма, що доставляється, була стабільною (тобто такою, що не піддається розкладу) у водному середовищі.

СУТЬ ВИНАХОДУ

45 [0007] В даному описі наведені стабільні композиції (наприклад, водні композиції), придатні для внутрішньовенної ін'єкції, які містять пептид GLYX, і/або його похідне, і/або його сіль (наприклад, пептид GLYX-13, і/або його похідне, і/або його сіль; наприклад, пептид GLYX, що

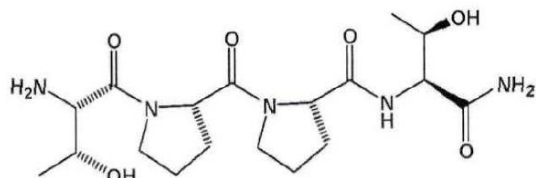


має наступну формулу:

, або його сіль). Варіанти реалізації можуть включати одну або більше наступних переваг. В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть покращувати клінічну доставку або введення пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має формулу, наведену вище, або його солі) у кровоносну систему шляхом

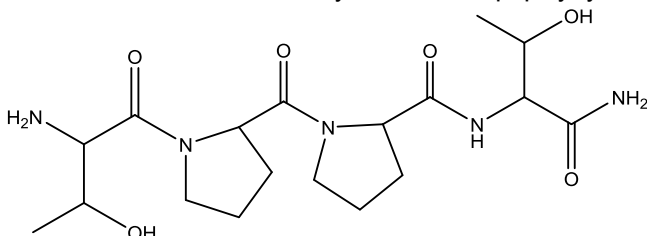
IV ін'єкції, що веде до більш ефективної доставки пептиду GLYX у головний мозок, а отже, до одного або більше активних центрів у головному мозку, зв'язаних з лікуванням розладів ЦНС, таких як депресія, невропатичний біль або тривожний розлад. В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть демонструвати покращену стабільність при зберіганні, наприклад, забезпечуючи меншу сприйнятливості пептидів GLYX до розкладу у водному середовищі. Композиції, описані в даному документі, можуть додатково містити один або більше фармацевтично прийнятних фрагментів (наприклад, включаючи, але не обмежуючись ними, буфер, розчинник, що змішується з водою, допоміжну речовину, фармацевтично прийнятні аніони (наприклад, хлорид-іон) і катіони (наприклад, H⁺)), які забезпечують одну або більше фізичних і/або хімічних властивостей вказаних композицій. Наприклад, один або більше фармацевтично прийнятних фрагментів можуть являти собою кислоту (наприклад, хлоридну кислоту, наприклад, дисоційовану хлоридну кислоту), її спряжену основу (інколи згадується в даному документі як "буфер", наприклад, хлорид-іон) або їх комбінацію, і можуть бути присутніми у кількості, достатній для збереження певного рН. Фахівцям у даній галузі техніки також зрозуміло, що композиції, описані в даному документі, можуть додатково містити, в разі потреби, комбінацію двох або більше активних додаткових інгредієнтів.

[0008] В одному аспекті даний опис стосується стабільної водної композиції, яка придатна для внутрішньовенної ін'єкції, що містить сполуку, представлену формулою:



, або її фармацевтично прийнятну сіль. Такі композиції можуть додатково містити одну або більше кислот, один або більше буферів і/або одну або більше допоміжних речовин.

[0009] В одному аспекті даний опис стосується стабільної водної композиції, придатної для внутрішньовенної ін'єкції, яка містить: (i) від 60 мг/мл до близько 200 мг/мл (наприклад, від близько 125 мг/мл до близько 175 мг/мл; наприклад близько 150 мг/мл або близько 75 мг/мл) фармацевтично активної сполуки, що має формулу:

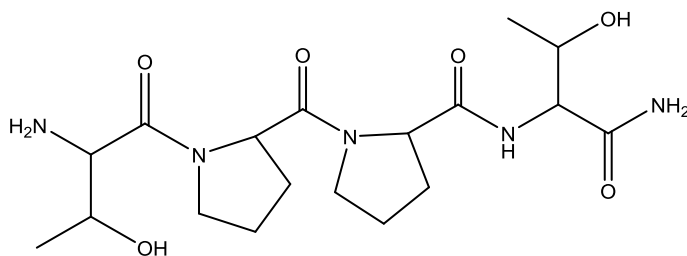


; або її фармацевтично прийнятної солі; (ii) воду для ін'єкцій; і (iii) кислоту; де стабільна водна композиція має рН від близько 3,9 до близько 5,5 при 25 °C.

[0010] В іншому аспекті даний опис стосується контейнеру (наприклад, попередньо заповненого шприца або пробірки), що містить певну кількість будь-якої зі стабільних водних композицій, описаних в даному документі. В деяких варіантах реалізації вказана кількість є такою, що можна отримати щонайменше одну однократну дозу. В деяких варіантах реалізації однократна доза може мати об'єм від близько 1 мл до близько 4 мл (наприклад, 3 мл).

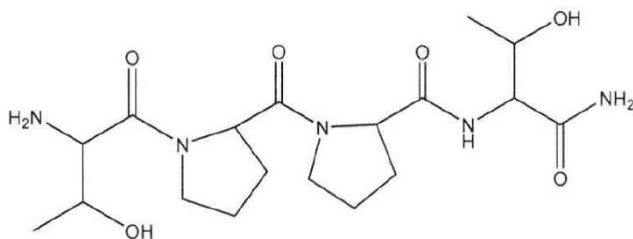
[0011] В додатковому аспекті даний опис стосується попередньо заповненого шприца, що містить однократну дозу будь-якої зі стабільних водних композицій, описаних в даному документі. В деяких варіантах реалізації однократна доза може мати об'єм від близько 1 мл до близько 4 мл (наприклад, 3 мл).

[0012] В одному аспекті даний винахід стосується композиції, яка містить: (i) близько 150 мг/мл сполуки, представлені формулою:



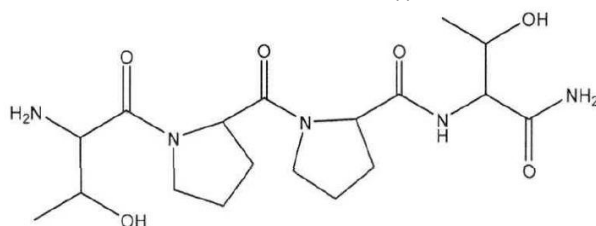
; (ii) воду для ін'єкції; і (iii) хлоридну кислоту, де вказана композиція має рН від близько 4,1 до близько 4,7 при 25 °С.

[0013] В одному аспекті даний опис стосується фармацевтично прийнятної дози, придатної для ін'єкції, що містить: (i) близько 450 мг сполуки, представленої формулою:



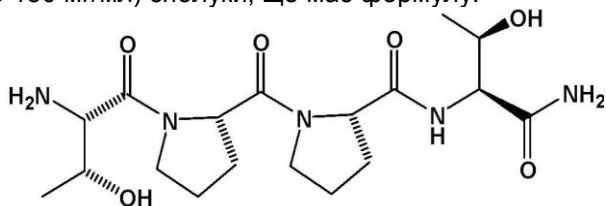
5 ; (ii) воду; і кислоту, що забезпечує хлорид-іони у водній композиції, де вказана доза має рН близько 4,5 і об'єм близько 3 мл. В деяких варіантах реалізації доза може знаходитися в шприці або пробірці.

[0014] В одному аспекті даний опис стосується фармацевтично прийнятної дози, придатної для ін'єкції, що містить: (i) близько 225 мг сполуки, представленої формулою:



10 ; (ii) воду для ін'єкції; і хлоридну кислоту, де вказана доза має рН близько 4,5 і об'єм близько 3 мл. В деяких варіантах реалізації доза може знаходитися в шприці або пробірці.

[0015] В іншому аспекті даний опис стосується стабільної водної композиції, придатної для внутрішньовенної ін'єкції, що містить від близько 100 мг/мл до близько 200 мг/мл (наприклад, від близько 125 мг/мл до близько 175 мг/мл, від близько 140 мг/мл до близько 160 мг/мл або близько 150 мг/мл) сполуки, що має формулу:



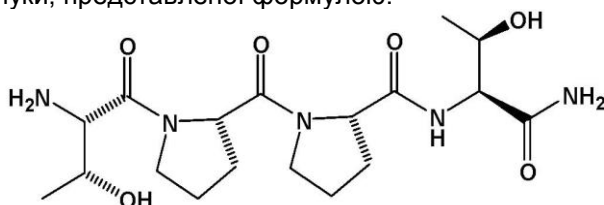
20 , або її фармацевтично прийнятної солі; де вказана композиція має рН від близько 3,5 до близько 6,5 (наприклад, від близько 3,5 до близько 5,5, від близько 3,9 до близько 5,5, від близько 4,0 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 4,8, близько 4,0, близько 4,5) при 25 °С. В деяких варіантах реалізації винаходу водна композиція може додатково містити кислоту (наприклад, хлоридну кислоту), і/або буфер (наприклад, хлорид-іон), і/або одну або більше допоміжних речовин.

25 [0016] Варіанти реалізації можуть включати одну або більше наступних характерних особливостей. Стабільна водна композиція може містити від близько 200 мг до близько 500 мг (наприклад, близько 450 мг; близько 375; або близько 225 мг) фармацевтично активної сполуки. Стабільна водна композиція може мати рН близько 4,5 при 25 °С. Стабільна водна композиція може містити щонайменше одне з: H⁺, протонованої форми фармацевтично активної сполуки і/або їх комбінацію. Кислота може бути вибрана з групи, що складається з фумарової кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, хлоридної кислоти, бромідної кислоти, оцтової кислоти, лимонної кислоти, фосфатної кислоти, нітратної кислоти, сульфатної кислоти і аскорбінової
30 кислоти. В деяких варіантах реалізації кислота забезпечує хлорид-іони у водній композиції (наприклад, хлоридна кислота). В деяких варіантах реалізації при введенні пацієнту дози

стабільної водної рідкої композиції, що містить близько 150 мг/мл фармацевтично активної сполуки і має об'єм близько 3 мл, у вказаного пацієнта досягається фізіологічна осмоляльність, яка становить від близько 800 мОсмоль/кг до близько 900 мОсмоль/кг. В інших варіантах реалізації при введенні пацієнту дози стабільної водної рідкої композиції, що містить близько 75 мг/мл фармацевтично активної сполуки і має об'єм близько 3 мл, у вказаного пацієнта досягається фізіологічна осмоляльність, яка становить від близько 375 мОсмоль/кг до близько 475 мОсмоль/кг. Композиція може мати мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з циклопролінтреоніну (дикетопіперазину), Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 10 днів при кімнатній температурі або через 20 днів при кімнатній температурі. Композиція може мати мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з дикетопіперазину, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 1 місяць при 0 °C або нижче. Композиція може містити менше ніж близько 2 % дикетопіперазину і/або Pro-Thr-NH₂ відносно площі піка GLYX-13, отриманої за допомогою ВЕРХ, через 3 місяці при 40 °C. Композиція може містити менше ніж близько 1 % або менше ніж близько 0,5 % дикетопіперазину і/або Pro-Thr-NH₂ відносно площі піка GLYX-13, отриманої за допомогою ВЕРХ, через 3 тижні при 40 °C. Композиція може бути отримана способом, який включає: (i) отримання першої комбінації, яка містить фармацевтично активну сполуку і воду; і (ii) приведення в контакт першої комбінації з хлоридною кислотою або її джерелом у кількості, достатній для досягнення рН від близько 3,9 до близько 5,5.

[0017] Варіанти реалізації можуть включати одну або більше наступних характерних особливостей. Композиція може додатково містити кислоту, вибрану з групи, що складається з хлоридної кислоти, фосфатної кислоти і сульфатної кислоти. Композиція може додатково містити буфер. В деяких варіантах реалізації буфер вибраний з групи, що складається з хлорид-іону, іону натрію, іону калію і іону амонію. В інших варіантах реалізації буфер вибраний з групи, що складається з ацетату, цитрату, фосфату, сукцинату, карбонату, гідрокарбонату і малеїнової кислоти та її солей. Композиція може мати рН від близько 3,9 до близько 5,5 (наприклад 4,5) при 25 °C. В деяких варіантах реалізації при введенні композиції досягається фізіологічна осмоляльність від близько 500 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг (наприклад, від близько 600 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг або від 850 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг). Композиція може містити мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з циклопролінтреоніну (тобто дикетопіперазину), пролін-треонін-дикетопіперазину, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 10 днів при кімнатній температурі. Композиція може містити мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з циклопролінтреоніну, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 20 днів при кімнатній температурі. Композиція може містити мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з циклопролінтреоніну, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 1 місяць при 0 °C або нижче. Композиція може містити мінімальну кількість дикетопіперазину і/або Pro-Thr-NH₂.

[0018] В додатковому аспекті даний опис стосується попередньо заповненого шприца, що містить стабільну водну композицію, яка містить від близько 350 мг до близько 800 мг (наприклад, від близько 400 мг до близько 750 мг, від близько 350 мг до близько 500 мг, від близько 350 мг до близько 450 мг, від близько 400 мг до близько 500 мг, близько 400 мг, близько 450 мг, від близько 600 мг до близько 800 мг, від близько 700 мг до близько 800 мг, близько 750 мг) сполуки, представленої формулою:



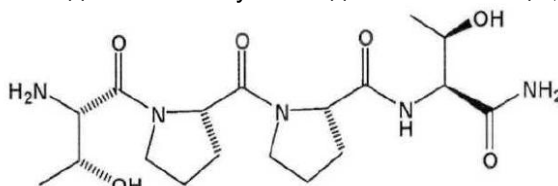
, або її фармацевтично прийнятної солі;

у водному розчині об'ємом від близько 2 мл до близько 6 мл (наприклад, від близько 2,5 мл до близько 5 мл, від близько 2 мл до близько 4 мл, від близько 2,5 мл до близько 3,5 мл, близько 2,7 мл, близько 3 мл, від близько 4 мл до близько 6 мл, від близько 4,5 мл до близько 5,5 мл, близько 5 мл). В деяких варіантах реалізації водна композиція може додатково містити кислоту (наприклад, хлоридну кислоту), і/або буфер (наприклад, хлорид-іон), і/або одну або більше

допоміжних речовин.

[0019] Варіанти реалізації можуть включати одну або більше наступних характерних особливостей. В деяких варіантах реалізації водна композиція може містити від близько 400 мг до близько 750 мг сполуки або солі і необов'язково мати від близько 2,5 мл до близько 5 мл водного розчину. В деяких варіантах реалізації водна композиція може містити від близько 350 мг до близько 500 мг (наприклад, від близько 350 мг до близько 450 мг або від близько 400 мг до близько 500 мг) сполуки або солі і необов'язково мати від близько 2 мл до близько 4 мл водного розчину. Наприклад, водна композиція може містити близько 400 мг сполуки або солі у водному розчині об'ємом близько 2,7 мл. Як інший приклад, водна композиція може містити близько 450 мг сполуки або солі у водному розчині об'ємом близько 3 мл. В інших варіантах реалізації водна композиція може містити від близько 600 мг до близько 800 мг (наприклад, від близько 700 мг до близько 800 мг) сполуки або солі і необов'язково мати від близько 4 мл до близько 6 мл водного розчину. Наприклад, водна композиція може містити близько 750 мг сполуки або солі у водному розчині об'ємом близько 5 мл. Водна композиція може мати pH від близько 3,9 до близько 5,5 (наприклад, 4,5) при 25 °C. Композиція може містити мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з дикетопіперазину, пролін-треонін-дикетопіперазину, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 10 днів при кімнатній температурі. Композиція може містити мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з пролін-треонін-дикетопіперазину, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 20 днів при кімнатній температурі. Композиція може містити мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з дикетопіперазину, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 1 місяць при 0 °C або нижче. Композиція може містити мінімальну кількість пролін-треонін-дикетопіперазину і/або Pro-Thr-NH₂.

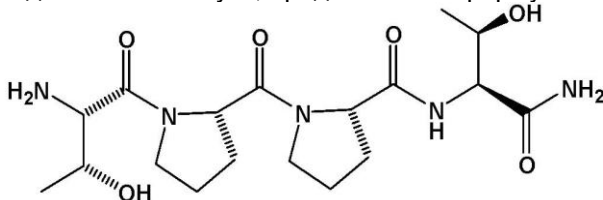
[0020] В одному аспекті даного опису наведена композиція, що містить сполуку,



представлену формулою:

; воду (наприклад, воду для ін'єкцій); і хлорид-іон, де вказана композиція має pH від близько 3,5 до близько 6,5 (наприклад, від близько 3,5 до близько 5,5, від близько 3,9 до близько 5,5, від близько 3,5 до близько 4,5, від близько 4,0 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 4,8, близько 4,0, близько 4,5 при кімнатній температурі). Варіанти реалізації можуть включати одну або більше наступних характерних особливостей. Композиція може містити від близько 100 мг/мл до близько 200 мг/мл (наприклад, 150 мг/мл) сполуки. В деяких варіантах реалізації розкладається менше ніж 2 % сполуки через 21 день при 40 °C. В деяких варіантах реалізації композиція містить мінімальну кількість дикетопіперазину. В інших варіантах реалізації композиція містить мінімальну кількість пролін-треонінаміду. Вода може являти собою воду для ін'єкцій. Катіонний протиіон може являти собою H⁺, протоновану форму сполуки або їх комбінацію.

[0021] В іншому аспекті даного опису наведена композиція, що переважно складається з і/або складається зі сполуки, представленої формулою:

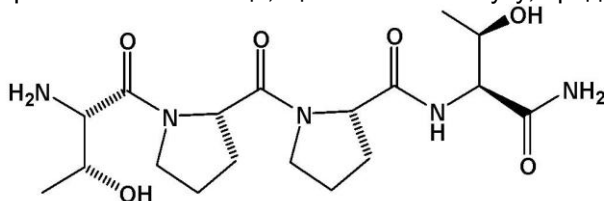


; води (наприклад, води для ін'єкцій); і

хлорид-іона, де вказана композиція має pH від близько 3,5 до близько 6,5 (наприклад, від близько 3,5 до близько 5,5, від близько 3,9 до близько 5,5, від близько 3,5 до близько 4,5, від близько 4,0 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 4,8, близько 4,0, близько 4,5 при кімнатній температурі). Варіанти реалізації можуть включати одну або більше наступних характерних особливостей. Композиція може містити від близько 100 мг/мл до близько 200 мг/мл (наприклад, 150 мг/мл) сполуки. В деяких варіантах реалізації розкладається менше ніж 2 % сполуки через 21 день при 40 °C. В деяких варіантах реалізації

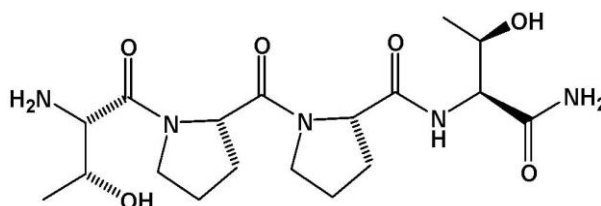
композиція містить мінімальну кількість дикетопіперазину. В інших варіантах реалізації композиція містить мінімальну кількість пролін-треонінамідів. Вода може являти собою воду для ін'єкцій. Катіонний протиіон може являти собою H^+ , протоновану форму сполуки або їх комбінацію.

- 5 [0022] В одному аспекті даного опису наведена стабільна водна композиція, яка придатна для внутрішньовенної ін'єкції, що містить: сполуку, представлену формулою:



, або її фармацевтично прийнятну сіль; і від близько 0,5 до близько 1,2 молярного відсотка (наприклад, від близько 0,6 до близько 1,0 молярного відсотка) солі, такої як хлорид натрію, у водному розчині.

- 10 [0023] В іншому аспекті даного опису наведена стабільна водна композиція, яка придатна для внутрішньовенної ін'єкції, що містить:



сполуку, представлену формулою: , або її фармацевтично прийнятну сіль; буфер і необов'язково співрозчинник, що змішується з водою.

- 15 [0024] Варіанти реалізації можуть включати одну або більше з наступних характеристик особливостей. В деяких варіантах реалізації буфер може бути вибраний з групи, що складається з ацетату, цитрату, фосфату, сульфату, сукцинату, карбонату, гідрокарбонату, аргініну і малеїнової кислоти та її солей. В інших варіантах реалізації буфер може являти собою аніон, вибраний з групи, що складається з хлориду, сульфату і фосфату. В інших варіантах реалізації буфер являє собою лимонну кислоту. Співрозчинник може бути вибраний з групи, що складається з поліетиленгліколю, гліцерину, поліпропіленгліколю і N,N-диметилацетаміду (наприклад, поліетиленгліколю, що має молекулярну масу від близько 200 до близько 900 Да, або поліетиленгліколю, що має молекулярну масу близько 400 Да). рН композиції може становити від близько 4,5 до близько 6,0 при 25 °С. Композиція може містити менше ніж 0,5 мас. відсотка дикетопіперазину або Pro-Thr-NH₂ через 10 днів (наприклад, менше ніж 0,1 мас. відсотка дикетопіперазину або Pro-Thr-NH₂ через 10 днів). Композиція може містити менше ніж 25 0,5 мас. відсотка Thr-Pro-Pro-NH₂ через 10 днів (наприклад, менше ніж 0,1 мас. відсотка Thr-Pro-Pro-NH₂ через 10 днів).

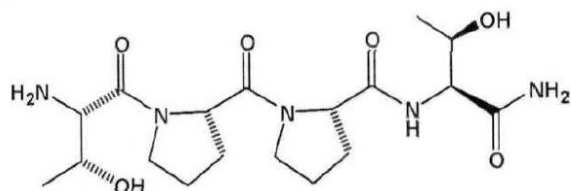
СТИСЛИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

- 30 [0025] На фіг. 1 наведено утворення домішок (% площі пролін-треонін-дикетопіперазину, RRT 0,43) з плином часу в залежності від рН описаної композиції.

[0026] На фіг. 2 наведено утворення домішок (% площі пролін-треонін-аміду, RRT 0,57) з плином часу в залежності від рН описаної композиції.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

- 35 [0027] Даний опис частково стосується стабільних композицій (наприклад, водних композицій), які придатні для внутрішньовенної ін'єкції і містять пептид GLYX, і/або його похідне, і/або його сіль (наприклад, пептид GLYX-13, і/або його похідне, і/або його сіль; наприклад,



пептид GLYX, що має наступну формулу: , або його фармацевтично прийнятну сіль). Варіанти реалізації можуть включати одну або більше наступних переваг. В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі,

- 40 можуть покращувати клінічну доставку або введення пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13 і/або його похідного, або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має формулу, наведену вище, або його солі) у кровоносну систему шляхом IV ін'єкції, що веде до більш ефективної доставки пептиду GLYX у головний мозок, а отже, до одного або більше активних центрів у

головному мозку, зв'язаних з лікуванням розладів ЦНС, таких як депресія, невропатичний біль або тривожний розлад. В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть демонструвати покращену стабільність при зберіганні, наприклад, забезпечуючи меншу сприйнятливості пептидів GLYX до розкладу у водному середовищі. Композиції, описані в даному документі, в деяких варіантах реалізації можуть містити одну або більше фармацевтично прийнятних сполук (наприклад, включаючи, але не обмежуючись ними, буфер, розчинник, що змішується з водою, і/або допоміжну речовину), які забезпечують одне або більше фізичних і/або хімічних властивостей описаних композицій. Наприклад, одна або більше фармацевтично прийнятних сполук, які можуть утворювати частину композиції, що розглядається, можуть бути вибрані з групи, що складається з кислоти (наприклад, хлоридної кислоти), її спряженої основи (інколи згадується в даному документі як "буфер", наприклад, хлорид-іон) або їх комбінації, і можуть бути присутніми у кількостях, достатніх для підтримання певного рН. Фахівцям у даній галузі техніки також зрозуміло, що композиції, описані в даному документі, можуть додатково містити, в разі потреби, комбінацію двох або більше активних додаткових інгредієнтів.


[0028] Хімічна і фізична стабільність і/або фармацевтична прийнятність описаних композицій можуть бути визначені за допомогою технологій, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки. Так, наприклад, хімічна стабільність компонентів може бути визначена за допомогою ВЕРХ аналізу і/або кольору, зовнішнього вигляду, наприклад, після довготривалого зберігання продукту. Дані про фізичну стабільність можна отримати за допомогою інших звичайних аналітичних прийомів.

[0029] Термін "близько" в контексті даного документу означає близько, коло, грубо або орієнтовно. При використанні терміну "близько" стосовно числового діапазону, він модифікує вказаний діапазон, розширюючи його межі вище і нижче вказаних далі числових значень. В даному контексті термін "включає" означає "включає, але не обмежується".

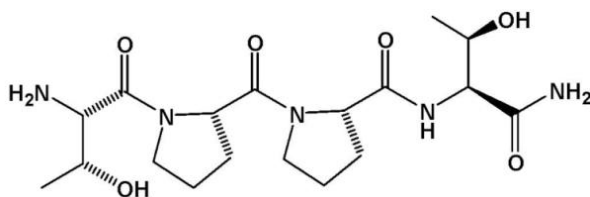
Пептиди

[0030] В даному контексті термін "пептид GLYX" стосується пептиду, що має активність часткового агоністу/антагоністу щодо гліцинового сайту NMDAR. Пептиди GLYX можна отримати загальновідомими рекомбінантними або синтетичними способами, такими як описані в патентах США 5763393 і 4086196, що включені до даного документу шляхом посилання. Ілюстративні пептиди GLYX, що розглядаються як складова частина описаних лікарських форм, в деяких варіантах реалізації можуть включати один або більше з пептидів, перелічених в таблиці 1:

ТАБЛИЦЯ 1

Назва SEQ ID NO	Амінокислотна послідовність
NT-1: SEQ ID. NO:1.	Lys—Ala—Ser—Gln—Asp—Val—Ser—Thr—Thr—Val—Ala
NT-2: SEQ ID. NO:2.	Ser—Ala—Ser—Tyr—Arg—Tyr—Thr
NT-3: SEQ ID. NO:3.	Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr
NT-4: SEQ ID. NO:4.	Val—Tyr—Tyr—Ser—Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr
NT-5: SEQ ID. NO:5.	Glu—Asp—Leu—Ala—Val—Tyr—Tyr—Ser—Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr
NT-6: SEQ ID. NO:6.	Ser—Val—Gln—Ala—Glu—Leu—Asp—Leu—Ala—Val—Tyr—Tyr—Ser—Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr
NT-7: SEQ ID. NO:7.	Phe—Thr—Ile—Ser—Ser—Val—Gln—Ala—Glu—Leu—Asp—Leu—Ala—Val—Tyr—Tyr—Ser—Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr
NT-8: SEQ ID. NO: 8.	Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr—Phe—Gly—Gly—Gly
NT-9: SEQ ID. NO:9.	Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr—Phe—Gly—Gly—Gly—Thr—Lys—Leu—Glu
NT-10: SEQ ID. NO:10	Cys—Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr—Cys 
NT-11: SEQ ID. NO:11	Ser—Gln—Gln—His—Tyr—Ser—Thr—Pro—Pro—Thr—Ser
NT-12: SEQ ID. NO:12	Gln—Gln—His—Tyr—Ser
NT-13: SEQ ID. NO:13	Thr—Pro—Pro—Thr
NT-14: SEQ ID. NO:14	Thr—Pro—Pro
NT-15: SEQ ID. NO:15	Pro—Pro—Thr
NT-16: SEQ ID. NO:16	Pro—Pro
NT-17: SEQ ID. NO:17	Thr—Pro—Thr
NT-18: SEQ ID. NO:18	Thr

[0031] "GLYX-13" представлений наступною формулою:

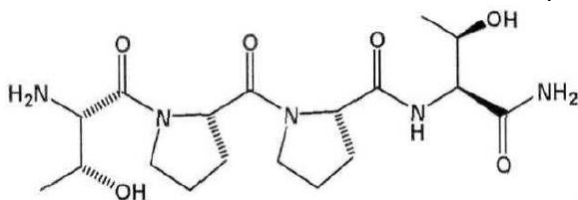


і поліморфи, стереоізомери, гідрати, сольвати, вільні основи і/або придатні сольові форми описаної вище сполуки.

5 [0032] Наприклад, описані композиції можуть демонструвати ефективність при лікуванні багатьох неврологічних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, психіатричні захворювання і інтрацеребральні інфекції.

10 [0033] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, мають рН від близько 3,5 до близько 7 при 25 °С. В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, мають рН від близько 4 до близько 7 при 25 °С (наприклад, від близько 3,5 до близько 6,5, від близько 3,5 до близько 5,5, від близько 4 до близько 6, від близько 3,9 до близько 5,5, від близько 4,0 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 4,8, близько 4,0, близько 4,5) при 25 °С. В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, мають рН від близько 4,2 до близько 5,0 (наприклад, від близько 4,2 до близько 4,8, від близько 4,3 до близько 4,7, від близько 4,4 до близько 4,6). Наприклад, описані композиції в деяких варіантах реалізації, описаних в даному документі, мають рН близько 4,5.

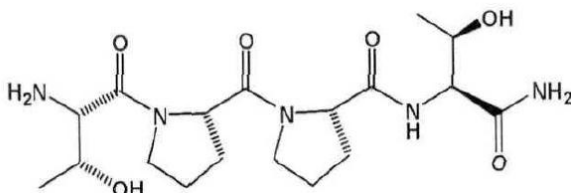
20 [0034] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть містити менше ніж близько 100 мг/мл пептиду GLYX, і/або його похідного, і/або його солі (наприклад, пептиду GLYX, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наступну



формулу:

25 , або його солі). В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть містити від близько 25 мг/мл до близько 95 мг/мл (наприклад, від близько 25 мг/мл до близько 75 мг/мл або від близько 25 мг/мл до близько 55 мг/мл) пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13 і/або його похідного; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу). В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, містять від близько 30 мг/мл до близько 50 мг/мл пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі). В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, містять від близько 35 мг/мл до близько 45 мг/мл пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі). В інших варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, містять 60 мг/мл пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі).

35 [0035] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, містять від близько 100 мг/мл до близько 500 мг/мл пептиду GLYX, і/або його похідного, і/або його солі (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX,

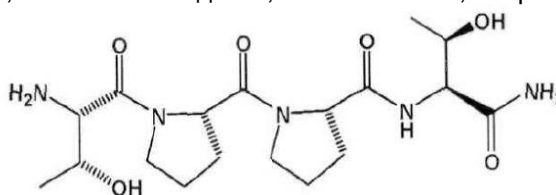


що має наступну формулу:

40 , або його солі). В деяких варіантах реалізації композиції містять від близько 100 мг/мл до близько 300 мг/мл (наприклад, від близько 100 мг/мл до близько 200 мг/мл, від близько 100 мг/мл до близько 150 мг/мл сполуки, від близько 100 мг/мл до близько 125мг/мл) пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі). В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі,

містять від близько 100 мг/мл до близько 200 мг/мл (наприклад, від близько 125 мг/мл до близько 175 мг/мл, від близько 140 мг/мл до близько 160 мг/мл, від близько 145 мг/мл до близько 155 мг/мл або близько 150 мг/мл) пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі). В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, містять близько 150 мг/мл пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі) і мають рН від близько 4 до близько 5, наприклад близько 4,5, при 25 °С. Такі композиції, наприклад, можуть бути клінічно прийнятними для IV застосування (наприклад, при введенні таких композицій досягається або підтримується потрібна фізіологічна осмоляльність; див., наприклад, параметри осмоляльності, наведені в пунктах [0032] і [0036]-[0038]).

[0036] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть містити від близько 350 мг до близько 800 мг (наприклад, від близько 400 мг до близько 750 мг, від близько 350 мг до близько 500 мг, від близько 350 мг до близько 450 мг, від близько 400 мг до близько 500 мг, близько 400 мг, близько 450 мг, від близько 600 мг до близько 800 мг, від близько 700 мг до близько 800 мг, близько 750 мг) пептиду GLYX, і/або його похідного, і/або його солі (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду

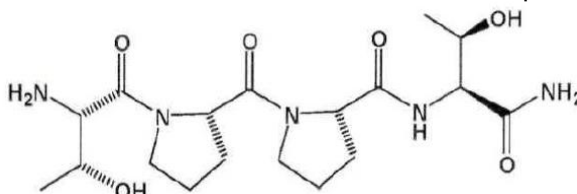


GLYX, що має наступну формулу:

, або його солі).

[0037] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть містити від близько 2 мл до близько 6 мл (наприклад, від близько 2,5 мл до близько 5 мл, від близько 2 мл до близько 4 мл, від близько 2,5 мл до близько 3,5 мл, близько 2,7 мл, близько 3 мл, від близько 4 мл до близько 6 мл, від близько 4,5 мл до близько 5,5, близько 5 мл) водного розчину.

[0038] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть містити від близько 350 мг до близько 800 мг (наприклад, від близько 400 мг до близько 750 мг, від близько 350 мг до близько 500 мг, від близько 350 мг до близько 450 мг, від близько 400 мг до близько 500 мг, близько 400 мг, близько 450 мг, від близько 600 мг до близько 800 мг, від близько 700 мг до близько 800 мг, близько 750 мг) пептиду GLYX, і/або його похідного, і/або його солі (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду



GLYX, що має наступну формулу:

, або його солі).

у водному розчині об'ємом від близько 2 мл до близько 6 мл (наприклад, від близько 2,5 мл до близько 5 мл, від близько 2 мл до близько 4 мл, від близько 2,5 мл до близько 3,5 мл, близько 2,7 мл, близько 3 мл, від близько 4 мл до близько 6 мл, від близько 4,5 мл до близько 5,5 мл, близько 5 мл).

[0039] Наприклад, композиції, описані в даному документі, можуть містити від близько 350 мг до близько 500 мг (наприклад, від близько 350 мг до близько 450 мг, від близько 400 мг до близько 500 мг, близько 400 мг або близько 450 мг) пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі) у водному розчині об'ємом від близько 2 мл до близько 4 мл, від близько 2,5 мл до близько 3,5 мл, близько 2,7 мл, близько 3 мл (наприклад, близько 400 мг пептиду або солі у водному розчині об'ємом близько 2,7 мл; або близько 450 мг пептиду або солі у водному розчині об'ємом близько 3 мл). В деяких варіантах реалізації композиції мають рН від близько 4 до близько 5, наприклад близько 4,5, при 25 °С, і/або при введенні вказаних композицій досягається або підтримується потрібна фізіологічна осмоляльність; див., наприклад, параметри осмоляльності, описані в пунктах [0032] і [0036]-[0038].

[0040] Як інший приклад, композиції, описані в даному документі, можуть містити від близько 600 мг до близько 800 мг (наприклад, від близько 700 мг до близько 800 мг, близько 750 мг) пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі) у водному розчині об'ємом від

близько 4 мл до близько 6 мл, від близько 4,5 мл до близько 5,5 мл, близько 5 мл (наприклад, близько 750 мг пептиду або солі у водному розчині об'ємом близько 5 мл). В деяких варіантах реалізації композиції мають рН від близько 4 до близько 5, наприклад близько 4,5, при 25 °С, і/або при введенні вказаних композицій досягається або підтримується потрібна фізіологічна осмоляльність; див., наприклад, параметри осмоляльності, описані в пунктах [0032] і [0036]-[0038].

[0041] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть зберігатися в шприці (наприклад, скляному або пластиковому шприці об'ємом 5 мл). В даному документі передбачено, наприклад, шприц, що містить описану сполуку.

[0042] В деяких варіантах реалізації концентрація пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі), яку використовують в композиціях, описаних в даному документі, може, наприклад, залежати від фізіологічної осмоляльності, яку отримують при введенні. Наприклад, при більш низьких концентраціях, наприклад менше ніж близько 100 мг/мл, або менше ніж близько 90 мг/мл, або близько 70 мг/мл пептиду GLYX, композиції можуть бути гіпотонічними (осмоляльність нижче фізіологічної). Гіпотонічні композиції можуть викликати несприятливі реакції у пацієнта при введенні, наприклад, гіпотонічний розчин для ін'єкції може викликати розширення і руйнування кров'яних клітин, відоме також як гемоліз. При більш високих концентраціях, наприклад більше ніж 200 мг/мл пептиду GLYX, композиції (наприклад, водні розчини) можуть бути гіпертонічними. Гіпертонічні композиції можуть викликати несприятливі реакції у пацієнта при введенні, наприклад, зморщування і зазублення кров'яних клітин.

[0043] В деяких варіантах реалізації наведено способи введення і/або лікування розладу (наприклад, депресії), причому при введенні композицій, описаних в даному документі, підтримують або досягають фізіологічної осмоляльності від близько 200 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг (наприклад, від близько 200 мОсмоль/кг до близько 500 мОсмоль/кг, від близько 500 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг, від близько 600 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг, від близько 800 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг, від близько 850 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг або від близько 800 мОсмоль/кг до близько 900 мОсмоль/кг). В деяких з вказаних варіантів реалізації тривалість введення становить менше ніж 8 годин. В деяких варіантах реалізації описані способи передбачають тривалість ін'єкції від близько 1 хвилини до близько 5 хвилин на дозу композиції. В інших варіантах реалізації описані способи передбачають тривалість ін'єкції менше ніж 1 хвилина (наприклад, від близько 1 секунди до близько 55 секунд, від близько 5 секунд до близько 55 секунд, від близько 5 секунд до близько 45 секунд, від близько 5 секунд до близько 30 секунд, від близько 5 секунд до близько 15 секунд).

[0044] В даному документі описано, наприклад, композиції, що мають концентрацію пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі) від близько 60 мг/мл до близько 200 мг/мл або від близько 100 мг/мл до близько 200 мг/мл (наприклад, близько 150 мг/мл або близько 75 мг/мл). Передбачені способи лікування включають введення таких композицій, причому при введенні, наприклад, близько 150 мг/мл GLYX-13 отримують фізіологічну осмоляльність від близько 800 до 1100 мОсмоль/кг (або від близько 820 до 880 мОсмоль/кг), або при введенні, наприклад, близько 75 мг/мл GLYX-13 отримують фізіологічну осмоляльність від близько 375 до 475 мОсмоль/кг.

[0045] В інших варіантах реалізації описані композиції можуть містити органічну кислоту або іншу кислоту, наприклад одну або більше з фумарової кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, хлоридної кислоти, бромідної кислоти, оцтової кислоти, лимонної кислоти, фосфатної кислоти, нітратної кислоти, сульфатної кислоти, аскорбінової кислоти, мурашиної кислоти, пропіонової кислоти, масляної кислоти, валеріанової кислоти, капронової кислоти, щавлевої кислоти, бензойної кислоти, карбонатної кислоти, фенолу, сечової кислоти, п-толуенсульфонової кислоти, трифлуорометансульфонової кислоти або карбонової кислоти (де, наприклад, описана композиція містить хлоридну кислоту), при цьому композиція має рН від близько 4 до близько 7 (наприклад, від близько 3,5 до близько 6,5, від близько 3,5 до близько 5,5, від близько 4 до близько 6, від близько 3,9 до близько 5,5, від близько 4,0 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 4,8, близько 4,0, близько 4,5) при 25 °С. Наприклад, описана композиція може містити водний розчин GLYX-13, де вказана композиція доведена до рН близько 4,5 (або, наприклад, від 4,1 до близько 5,5 при 25 °С) за допомогою кислоти з концентрацією 5 н., наприклад 5 н. HCl. Передбачені способи лікування включають введення таких композицій, причому при введенні отримують фізіологічну

осмоляльність від близько 480 до близько 960 мОсмоль/кг. Наприклад, передбачені композиції, що мають концентрацію GLYX-13 від 120 до 150 мг/мл з осмоляльністю при введенні (при тривалості введення, наприклад, менше ніж 8 годин, менше ніж 4 години, наприклад, від 1 хвилини до близько 8 годин від близько 1 до 5 хвилин на дозу), що становить від близько 290 до 360 мОсмоль/кг.

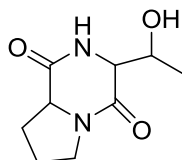
[0046] Передбачені також композиції, які містять, наприклад, буфер (наприклад, кислоту, наприклад хлоридну кислоту, або хлорид-іони) і мають рН від близько 4 до близько 7 (наприклад, від близько 3,5 до близько 6,5, від близько 3,5 до близько 5,5, від близько 4 до близько 6, від близько 3,9 до близько 5,5, від близько 4,0 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 4,8, близько 4,0, близько 4,5) при 25 °С. Наведено способи лікування, які включають введення такої композиції пацієнту шляхом ін'єкції так, що час ін'єкції/введення становить від близько 5 секунд до близько 5 хвилин (наприклад, від близько 5 секунд до близько 2 хвилин, від близько 5 секунд до близько 1 хвилини, від близько 5 секунд до близько 55 секунд, від близько 5 секунд до близько 45 секунд, від близько 5 секунд до близько 30 секунд, від близько 5 секунд до близько 15 секунд) і веде до досягнення фізіологічної осмоляльності від близько 580 до близько 720 мОсмоль/кг.

[0047] В даному документі описано, наприклад, композиції, що мають концентрацію пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, наприклад в пункті [0027], або його солі), що становить від близько 100 мг/мл до близько 200 мг/мл (наприклад, близько 150 мг/мл). Передбачені способи лікування включають введення таких композицій так, що при введенні отримують фізіологічну осмоляльність від близько 500 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг (наприклад, від близько 600 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг, від близько 800 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг, від близько 850 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг).

[0048] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, містять кислоту, наприклад хлоридну кислоту, і мають рН від близько 4 до близько 7 (наприклад, від близько 3,5 до близько 6,5, від близько 3,5 до близько 5,5, від близько 4 до близько 6, від близько 3,9 до близько 5,5, від близько 4,0 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 4,8, близько 4,0, близько 4,5) при 25 °С. Передбачені способи лікування включають введення таких композицій так, що при введенні отримують фізіологічну осмоляльність від близько 500 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг (наприклад, від близько 600 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг, від близько 800 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг, від близько 850 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг). Наприклад, композиції, описані в даному документі, можуть мати концентрацію пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, наприклад в пункті [0027], або його солі), що становить від близько 125 мг/мл до близько 175 мг/мл (наприклад, близько 150 мг/мл), з осмоляльністю при введенні від близько 600 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг (наприклад, від близько 800 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг, від близько 850 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг). В деяких з вказаних варіантів реалізації композиції вводять з тривалістю введення, наприклад, менше ніж 8 годин, менше ніж 4 години; наприклад, від менше ніж однієї хвилини до 8 годин, 4 годин, 2 годин, 1 години або 0,5 години; від близько 1 хвилини до близько 8 годин, 4 годин, 2 годин, 1 години або 0,5 години; від близько 1 хвилини до близько 5 хвилин, менше ніж одна хвилина, наприклад від близько 1 секунди до близько 55 секунд, від близько 5 секунд до близько 55 секунд, від близько 5 секунд до близько 45 секунд, від близько 5 секунд до близько 30 секунд, від близько 5 секунд до близько 15 секунд) на дозу.

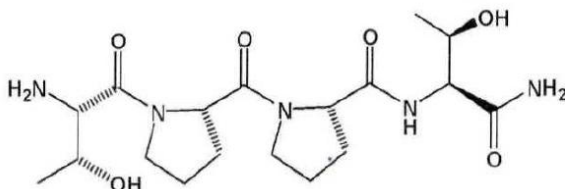
[0049] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, містять, наприклад, буфер (наприклад, кислоту, наприклад хлоридну кислоту, або хлорид-іони) і мають рН від близько 3,5 до близько 6 (наприклад, від близько 3,9 до близько 5,5, від близько 4,0 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 5,0, від близько 4,2 до близько 4,8, близько 4,0, близько 4,5) при 25 °С. Наведено способи лікування, які включають введення такої композиції пацієнту шляхом ін'єкції так, що час ін'єкції/введення становить від близько 5 секунд до близько 5 хвилин (наприклад, від близько 5 секунд до близько 2 хвилин, від близько 5 секунд до близько 1 хвилини, менше ніж одна хвилина, наприклад від близько 1 секунди до близько 55 секунд, від близько 5 секунд до близько 55 секунд, від близько 5 секунд до близько 45 секунд, від близько 5 секунд до близько 30 секунд, від близько 5 секунд до близько 15 секунд) і веде до досягнення фізіологічної осмоляльності від близько 600 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг (наприклад, від близько 800 мОсмоль/кг до близько 1000 мОсмоль/кг, від близько 850 мОсмоль/кг до близько 950 мОсмоль/кг).

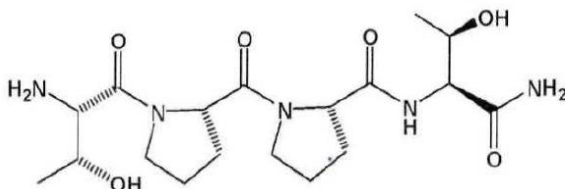
[0050] Описані водні композиції стабільні в тому відношенні, що сполука не піддається швидкому розкладу або руйнуванню у розчині з плином часу. Так, в деяких варіантах реалізації описана композиція містить мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з цикло-Pro-Thr (пролін-треонін-дикетопіперазину), Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 10 днів або більше, через 30 днів або більше, через 40 днів або більше, або через 60 днів, або 90 днів або більше при кімнатній температурі. В деяких інших варіантах реалізації описана композиція містить мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з цикло-Pro-Thr, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 20 днів при кімнатній температурі. Наприклад, описані композиції можуть містити мінімальну кількість сполуки:



[0051] В деяких інших варіантах реалізації описана композиція містить мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з цикло-Pro-Thr, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 3 місяці при температурі від близько 0 °C до 10 °C (наприклад, від близько 2 °C до 8 °C, близько 5 °C), 6 місяців при температурі від близько 0 °C до 10 °C (наприклад, від близько 2 °C до 8 °C, близько 5 °C), через 9 місяців при температурі від близько 0 °C до 10 °C (наприклад, від близько 2 °C до 8 °C, близько 5 °C), через 12 місяців при температурі від близько 0 °C до 10 °C (наприклад, від близько 2 °C до 8 °C, близько 5 °C), через 5 місяців при температурі від близько 0 °C до 10 °C (наприклад, від близько 2 °C до 8 °C, близько 5 °C) або навіть через 24 місяці або більше при температурі від близько 0 °C до 10 °C (наприклад, від близько 2 °C до 8 °C, близько 5 °C).

[0052] В деяких варіантах реалізації буфер вибраний з групи, що складається з ацетату, цитрату, фосфату, янтарної кислоти, карбонату, гідрокарбонату і малеїнової кислоти та її солей. В іншому варіанті реалізації буфер являє собою сіль, вибрану з групи, що складається з хлориду, натрію, калію і амонію. В іншому варіанті реалізації пептид GLYX (наприклад, пептид GLYX-13, і/або його похідне, і/або його сіль; наприклад, пептид GLYX, що має наступну



формулу: , або його сіль) може сам функціонувати як буфер (наприклад, з рКа від близько 7 до близько 7,5). У вказаних варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, містять пептид GLYX (наприклад, пептид GLYX-13, і/або його похідне, і/або його сіль; наприклад, пептид GLYX, що має наведену вище формулу, або його сіль) і кислоту (наприклад, для отримання потрібного pH), вибрану з групи, що складається з хлоридної кислоти, фосфатної кислоти або сульфатної кислоти (наприклад, хлоридну кислоту).

[0053] В іншому варіанті реалізації наведена водна композиція, яка переважно складається з води, пептиду GLYX (наприклад, пептиду GLYX-13, і/або його похідного, і/або його солі; наприклад, пептиду GLYX, що має наведену вище формулу, або його солі) і кислоти. В деяких варіантах реалізації композиції містять катіонний протиіон, вибраний з групи, що складається з H⁺, протонованої форми пептиду, однієї або більше протонованих форм будь-якого одного або більше продуктів розкладу, описаних в даному документі, або їх комбінації. В деяких варіантах реалізації катіонний протиіон вибраний з групи, що складається з H⁺ і протонованої форми пептиду або їх комбінації. В деяких варіантах реалізації композиції практично не містять джерел катіонів, відмінних від тих, що описані вище, наприклад катіонів металів, екзогенних протонованих амінокислот або пептидів, іонів тетраалкіламонію і інших поглиначів протонованої кислоти.

[0054] В деяких варіантах реалізації композиції практично не містять аніонів, відмінних від хлориду, наприклад, практично не містять ацетату і інших карбоксилвмісних фрагментів, бромиду, йодиду, сульфатвмісних фрагментів, сульфінатвмісних фрагментів і фосфатвмісних фрагментів.

[0055] В деяких варіантах реалізації в описаній композиції присутній співрозчинник, і він вибраний з групи, що складається з поліетиленгліколю, гліцерину, етанолу, поліпропіленгліколю і N,N-диметилацетаміду. Наприклад, в деяких варіантах реалізації співрозчинник являє собою поліетиленгліколь, що має молекулярну масу від близько 200 до близько 900 Да. В деяких

5 варіантах реалізації співрозчинник являє собою поліетиленгліколь, що має молекулярну масу близько 400 Да, наприклад, від близько 400 Да до близько 700 Да, наприклад 200, 300, 400, 500, 500, 700 або 800 Да.

[0056] В деяких варіантах реалізації описана композиція містить мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з цикло-Pro-Thr, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 1 тиждень, 10 днів, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 2 місяці, 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 9 місяців, 1 рік, 2 роки або більше при температурі від близько 2 до близько 8 °C. В іншому варіанті реалізації описана композиція містить мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з цикло-Pro-Thr, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 1 тиждень, 10 днів, 2

15 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 2 місяці, 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців або 6 місяців, 12 місяців або більше при 25 °C.

[0057] В іншому варіанті реалізації описана композиція містить менше ніж 0,5 мас. відсотка (або, наприклад, менше ніж 0,7 мас. відсотка, або менше ніж 1 мас. відсоток, менше ніж 2 мас. відсотки, менше ніж 3 мас. відсотки, менше ніж 4 мас. відсотки, наприклад, від близько 1 до 3 мас. відсотків) Thr-Pro-Pro-Thr (дезамід GLYX-13) через 3 місяці, або через 6 місяців, або через 12 місяців або більше. В іншому варіанті реалізації композиція містить менше ніж 0,1 мас. відсотка Thr-Pro-Pro-Thr через близько 10 днів, або через близько 20 днів, або через близько 30 днів.

[0058] В іншому варіанті реалізації описана композиція містить менше ніж 0,5 або менше ніж близько 0,6 мас. відсотка (або, наприклад, менше ніж близько 1,2 мас. відсотка, або менше ніж близько 0,7 мас. відсотка, менше ніж 1 мас. відсоток, менше ніж 2 мас. відсотки, менше ніж 3 мас. відсотки, менше ніж 4 мас. відсотки, менше ніж 5 мас. відсотків, менше ніж 6 мас. відсотків, менше ніж 7 мас. відсотків, де масовий відсоток домішки являє собою відсоток від фармацевтично активної сполуки, наприклад GLYX-13) цикло-Pro-Thr через 3 місяці, або через 6 місяців, або через 12 місяців, 24 місяці або більше при 8 °C. В іншому варіанті реалізації описана композиція містить менше ніж 0,5 мас. відсотка цикло-Pro-Thr через близько 10 днів, або через близько 20 днів, або через близько 30 днів при 40 °C. В іншому варіанті реалізації композиції можуть містити до близько 5 мас. відсотків, наприклад від близько 0,01 до близько 5 мас. відсотків, наприклад від близько 4 до близько 5 мас. відсотків, дикетопіперазину при введенні.

[0059] В іншому варіанті реалізації описана композиція містить менше ніж близько 0,5 мас. відсотка (або, наприклад, менше ніж близько 0,7 мас. відсотка або менше ніж 1 мас. відсоток) Pro-Thr-NH₂ через 10 днів, або через 20 днів, або через 30 днів або більше. В іншому варіанті реалізації композиція містить менше ніж 0,3 мас. відсотка Pro-Thr-NH₂ через близько 10 днів, або через близько 20 днів, або через близько 30 днів при 40 °C.

[0060] В деяких варіантах реалізації описана композиція містить менше ніж близько 0,5 мас. відсотка (або, наприклад, менше ніж близько 0,1 мас. відсотка, або менше ніж 0,4 мас. відсотка, або менше ніж 1 мас. відсоток) Thr-Pro через 10 днів, або через 20 днів, або через 30 днів. В іншому варіанті реалізації композиція містить менше ніж 0,1 мас. відсотка Thr-Pro-Pro через близько 10 днів, або через близько 20 днів, або через близько 30 днів при 40 °C.

[0061] Описані композиції стабільні в тому відношенні, що сполука не піддається швидкому розкладу або руйнуванню у розчині з плином часу. В деяких варіантах реалізації швидко розкладається або руйнується менше ніж 5 % (наприклад, менше ніж 4 %, менше ніж 3 %, менше ніж 2 %, менше ніж 1 %, менше ніж 0,5 %) сполуки у розчині з плином часу (наприклад, через 10 або більше днів) при температурі, яка рівна, нижче або вище кімнатної температури.

[0062] В деяких варіантах реалізації швидко розкладається або руйнується менше ніж 5 % (наприклад, менше ніж 4 %, менше ніж 3 %, менше ніж 2 %, менше ніж 1 %, менше ніж 0,5 %) сполуки у розчині через 10 днів або більше, через 20 днів або більше, через 30 днів або більше, через 40 днів або більше, через 50 днів або більше, через 60 днів або більше або через 90 днів або більше (наприклад, через 20 днів або більше) при температурі, що вища за кімнатну температуру (наприклад, 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C; наприклад, 40 °C). В одному з варіантів реалізації швидко розкладається або руйнується менше ніж 5 % (наприклад, менше ніж 4 %, менше ніж 3 %, менше ніж 2 %, менше ніж 1 %, менше ніж 0,5 %) сполуки у розчині через 21 день при 40 °C.

[0063] В інших варіантах реалізації швидко розкладається або руйнується менше ніж 5 % (наприклад, менше ніж 4 %, менше ніж 3 %, менше ніж 2 %, менше ніж 1 %, менше ніж 0,5 %) сполуки у розчині через 10 днів або більше, через 30 днів або більше, через 60 днів або більше, через 90 днів або більше, через 6 місяців або більше або через один рік або більше при кімнатній температурі.

[0064] В інших варіантах реалізації швидко розкладається або руйнується менше ніж 5 % (наприклад, менше ніж 4 %, менше ніж 3 %, менше ніж 2 %, менше ніж 1 %, менше ніж 0,5 %) сполуки у розчині через 1 місяць при 0 °C або нижче, через 3 місяці при 0 °C або нижче, через 6 місяців при 0 °C або нижче, через 9 місяців при 0 °C або нижче, через 12 місяців при 0 °C або нижче, через 18 місяців при 0 °C або нижче або через 24 місяці або більше при 0 °C або нижче.

[0065] В деяких варіантах реалізації композиції, описані в даному документі, можуть продемонструвати одну або більше характеристик стабільності, вказаних вище.

[0066] В деяких варіантах реалізації композиції містять мінімальні кількості одного або обох продуктів розкладу, дикетопіперазину і пролін-треонін-аміду. В інших варіантах реалізації композиції містять мінімальні кількості одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з дикетопіперазину, пролін-треонін-аміду і будь-якого одного або більше інших продуктів розкладу, описаних в даному документі.

[0067] В деяких варіантах реалізації композиції містять менше ніж 1 мас. відсоток (наприклад, менше ніж 0,7 мас. відсотка, менше ніж 0,5 мас. відсотка, менше ніж 0,4 мас. відсотка, менше ніж 0,3 мас. відсотка) дикетопіперазину через 10 днів або більше, через 20 днів або більше, через 30 днів або більше, через 40 днів або більше, через 50 днів або більше, через 60 днів або більше або через 90 днів або більше (наприклад, через 20 днів або більше) при температурі, що вища за кімнатну температуру (наприклад, 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C; наприклад, 40 °C). В одному з варіантів реалізації композиції містять менше 0,7 мас. відсотка, менше 0,4 мас. відсотка або менше 0,3 мас. відсотка дикетопіперазину через 21 день у розчині при 40 °C. В іншому варіанті реалізації композиції можуть містити до близько 5 мас. відсотків дикетопіперазину при введенні. Значення масових відсотків, наведені вище, визначають за наступним рівнянням: $(\text{маса домішки})/(\text{маса сполуки, що залишилася}) * 100$.

[0068] В деяких варіантах реалізації композиції містять менше ніж 1 мас. відсоток (або, наприклад, менше ніж 0,7 мас. відсотка, менше ніж 0,5 мас. відсотка, менше ніж 0,4 мас. відсотка, менше ніж 0,3 мас. відсотка, менше ніж 0,2 мас. відсотка або менше 0,1 мас. відсотка) пролін-треонін-аміду через 10 днів або більше, через 20 днів або більше, через 30 днів або більше, через 40 днів або більше, через 50 днів або більше, через 60 днів або більше або через 90 днів або більше (наприклад, через 20 днів або більше) при температурі, що вища за кімнатну температуру (наприклад, 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C; наприклад, 40 °C). В одному з варіантів реалізації композиції містять менше ніж 0,3 мас. відсотка або менше ніж 0,2 мас. відсотка пролін-треонін-аміду через 21 день у розчині при 40 °C. Значення масових відсотків, наведені вище, визначають за наступним рівнянням: $(\text{маса пролін-треонін-аміду})/(\text{маса сполуки, що залишилася}) * 100$.

[0069] В деяких варіантах реалізації композиції отримують відповідно до способів, які включають (i) отримання першої комбінації, яка містить сполуку і воду; і (ii) приведення в контакт першої комбінації з хлоридною кислотою або її джерелом у кількості, достатній для досягнення pH від близько 3,5 до близько 6,5.

[0070] Варіанти реалізації можуть включати будь-яку з характерних особливостей, описаних вище, а також будь-яку комбінацію двох або більше характерних особливостей, описаних вище.

Способи

[0071] Даний опис частково стосується застосування описаних внутрішньовенних композицій GLYX-13 для лікування різних інших неврологічних станів, які ймовірно можна лікувати відповідно до способів даного опису. Ілюстративні патологічні стани включають, але не обмежуючись ними, порушення здатності до навчання, аутичний розлад, розлад гіперактивності з дефіцитом уваги, тривожний розлад, депресію, мігрень, синдром Туретта, фобію, посттравматичний стресовий розлад, деменцію, СНІД-деменцію, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, спастичність, міоклонію, м'язовий спазм, біполярний розлад, невропатичний біль, розлади, зв'язані зі зловживанням психоактивними речовинами, нетримання сечі, інсульт, ішемію, епілепсію і шизофренію.

[0072] Передбачені способи включають спосіб лікування аутизму і/або розладу аутичного спектра у пацієнта, якому це необхідно, що включає введення пацієнту ефективної кількості описаної композиції (наприклад, композиції, описаної вище). В одному з варіантів реалізації передбачено спосіб зменшення симптомів аутизму у пацієнта, якому це необхідно, що включає введення пацієнту ефективної кількості описаної композиції. Наприклад, при введенні

композиція може забезпечувати зменшення частоти виникнення одного або більше симптомів аутизму, таких як уникання візуального контакту, нездатність до соціалізації, дефіцит уваги, поганий настрій, гіперактивність, патологічне сприйняття звуків, неправильне мовлення, порушення сну і персеверація. Вказане зниження частоти виникнення може бути вимірне відносно частоти виникнення у пацієнта, який не проходив лікування, або у суб'єктів, які не проходили лікування.

[0073] В деяких варіантах реалізації пацієнти, які страждають від аутизму, страждають також від іншого медичного стану, такого як синдром ламкої Х-хромосоми, туберозний склероз, синдром вродженої краснухи і непролікована фенілкетонурія.

[0074] В іншому варіанті реалізації передбачені способи лікування розладу у пацієнта, якому це необхідно, де вказаний розлад вибрано з групи, що складається з: епілепсії, СНІДу і/або СНІД-деменції, хвороби Паркінсона, множинної системної атрофії, прогресуючого над'ядерного паралічу, атаксії Фрідріха, аутизму, синдрому ламкої Х-хромосоми, туберозного склерозу, розладу дефіциту уваги, оливо-понто-церебелярної атрофії, церебрального паралічу, медикаментозного неврити зорового нерву, периферичної нейропатії, мієлопатії, ішемічної ретинопатії, глаукоми, зупинки серця, розладів поведінки і розладів імпульсного контролю, які включають введення описаної сполуки, наприклад GLYX-13. В даному документі передбачено також спосіб лікування кашлю, наприклад неконтрольованого кашлю, що включає введення композиції GLYX-13 пацієнту, якому це необхідно.

[0075] Наприклад, в даному документі наведені способи лікування доброякісної роландичної епілепсії, лобно-дольової епілепсії, судом у немовлят, ювенільної міоклонічної епілепсії, синдрому Леннокса-Гасто, синдрому Ландау-Клефнера, синдрому Драве, прогресуючої міоклонічної епілепсії, рефлекторної епілепсії, синдрому Расмуссена, скроневої епілепсії, лімбічної епілепсії, епілептичного статусу, абдомінальної епілепсії, вираженої білатеральної міоклонії, катаменіальної епілепсії, розладу джексоновської епілепсії, хвороби Лафора і/або світлочутливої епілепсії, що включають введення ефективної кількості описаної композиції.

[0076] В одному з варіантів реалізації в даному документі передбачено способи лікування розладу дефіциту уваги, ADHD (розладу гіперактивності з дефіцитом уваги), шизофренії (наприклад, шизоафективних розладів, маячних розладів, наприклад параноїдального типу, шизофренії гебефренічного і/або кататонічного типу), біполярного розладу (включаючи біполярний розлад I, біполярний розлад II, циклотимію), межового розладу особистості, тривожного розладу (включаючи соціальний тривожний розлад, уникаючий розлад особистості), обсессивно-компульсивного розладу, полегшення опіатної, нікотинової і/або алкогольної залежності (наприклад, спосіб лікування такої залежності або полегшення побічних ефектів відмови від такої залежності), пошкодження спинного мозку, діабетичної ретинопатії, травматичного попередження головного мозку, лобно-скроневої деменції, посттравматичного стресового синдрому і/або хореї Хантінгтона у пацієнта, якому це необхідно, які включають введення описаної композиції. Наприклад, пацієнти, що страждають від шизофренії, залежності (наприклад, алкогольної або опіатної), аутизму (і розладів аутичного спектра), хореї Хантінгтона, травматичного ураження головного мозку, ураження спинного мозку, посттравматичного стресового синдрому або діабетичної ретинопатії, можуть страждати внаслідок зміненої експресії або функції рецептора NMDA.

[0077] Наприклад, в даному документі наведено спосіб лікування шизофренії, наприклад негативних і когнітивних симптомів шизофренії у пацієнта, який страждає від них, що включає введення терапевтично ефективної кількості описаної композиції.

[0078] В даному документі передбачено спосіб лікування інсульту і/або ішемії, наприклад ішемічного інсульту, ішемії головного мозку, транзиторної ішемічної атаки, ішемії серця і/або інфаркту міокарда у пацієнта, якому це необхідно, що включає введення фармацевтично ефективної кількості описаної композиції.

[0079] В даному документі наведено також спосіб модулювання експресії гена-мішені аутизму у клітині, що включає приведення в контакт вказаної клітини з ефективною кількістю описаної композиції. Експресія гена аутизму може бути вибрана, наприклад, з ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN і PENK. В іншому варіанті реалізації наведено спосіб модулювання синаптичної пластичності у пацієнта, що страждає від розладу, зв'язаного з синаптичною пластичністю, що включає введення пацієнту ефективної кількості описаної композиції.

[0080] В іншому варіанті реалізації наведено спосіб лікування хвороби Альцгеймера або, наприклад, лікування втрати пам'яті, яка, наприклад, супроводжує хворобу Альцгеймера на ранній стадії, у пацієнта, якому це необхідно, що включає введення описаної композиції. В даному документі наведено також спосіб модулювання амілоїдного білка Альцгеймера

(наприклад, бета-амілоїдного пептиду, наприклад, ізоформи А 1-42) *in vitro* або *in vivo* (наприклад, у клітині), що включає приведення в контакт вказаного білка з ефективною кількістю описаної композиції. Наприклад, в деяких варіантах реалізації описана композиція може блокувати здатність такого амілоїдного білка інгібувати довгострокову потенціацію в гіпокампальних зрізах, а також апоптичну загибель нейронних клітин. В деяких варіантах реалізації описана композиція може забезпечувати нейропротекторні властивості для пацієнта, що страждає від хвороби Альцгеймера, якому це необхідно, наприклад, може чинити терапевтичний ефект на загибель нейронних клітин, зв'язаних з пізньою стадією хвороби Альцгеймера.

[0081] В даному документі передбачено також застосування описаної композиції GLYX-13 для обробки клінічно релевантного антидепресанту і анксиолітику і для лікування депресії і тривожного розладу загалом.

[0082] В деяких варіантах реалізації даний винахід щонайменше частково стосується застосування описаної композиції GLYX-13 окремо або в комбінації з одним або більше антидепресантами, таким як трициклічні антидепресанти, MAO-I, SSRI і інгібітори подвійного і потрібного захоплення, і/або анксиолітиками для виробництва лікарського засобу для лікування депресії, тривожного розладу і/або інших споріднених захворювань, включаючи забезпечення полегшення депресії, тривожного розладу і попередження рецидиву депресії і тривожного розладу. Ілюстративні лікарські засоби, які можна використовувати в комбінації з пептидом GLYX, включають анафраніл, адапін, авентіл, елавіл, норпрамін, памелор, пертофран, синекван, сурмонтіл, тофраніл, вівактіл, парнат, нарділ, марплан, целекса, лексапро, лувокс, паксіл, прозак, золофт, велбутрин, ефескор, ремерон, симбалта, десирел (тразодон) і людіоміл. Необхідно розуміти, що в деяких варіантах реалізації описана композиція GLYX-13 може діяти швидше, ніж антидепресант, що вводять сумісно, а отже, таке сумісне введення (наприклад, введення GLYX-13 як невідкладної або екстреної міри при ініціації схеми введення іншого більш повільно діючого антидепресанту близько у той же час) може мати особливу перевагу у розповсюдженій ситуації, коли антидепресант діє більш повільно.

[0083] В даному документі також передбачені способи лікування депресії, які включають введення описаної композиції в комбінації (наприклад, одночасно або послідовно) з іншим нефармакологічним засобом лікування, таким як психотерапія, електроконвульсивна терапія, стимуляція блукаючого нерву і/або транскраніальна магнітна стимуляція.

[0084] Припускають, що відповідно до даного аспекту цього опису можна лікувати численні депресивні стани без погіршення поведінки або рухової координації, а також без ініціації або стимуляції судомної активності. Ілюстративні депресивні стани, які ймовірно можна лікувати відповідно до даного аспекту опису, включають, але не обмежуючись ними, значний депресивний розлад, дистимічний розлад, психотичну депресію, післяпологову депресію, передменструальний синдром, передменструальний дисфорічний розлад, сезонний афективний розлад (SAD), тривожний розлад, розлад настрою, депресії, викликані хронічними медичними станами, такими як рак або хронічний біль, хіміотерапія, хронічний стрес, посттравматичні стресові розлади, ризик суїциду і біполярний розлад (або маніакально-депресивний розлад). Необхідно розуміти, що депресія, викликана біполярним розладом, може бути згадана як біполярна депресія. Крім того, пацієнти, які страждають від будь-якої форми депресії, часто відчувають тривогу. Різні симптоми, зв'язані з тривожним розладом, включають, з-поміж інших, страх, паніку, прискорене серцебиття, утруднення дихання, втому, нудоту і головні болі. Припускають, що способи даного опису можна використовувати для лікування тривожного розладу і будь-яких його симптомів.

[0085] В даному документі наведені також способи лікування депресії при лікуванні несприйнятливих пацієнтів або при лікуванні резистентної депресії, наприклад, пацієнтів, які страждають від депресивного розладу, які не відповідають і/або не відповідали на адекватні курси щонайменше одного або щонайменше двох інших сполук або терапевтичних засобів, що проявляють антидепресивну дію. Наприклад, в даному документі наведено спосіб лікування депресії при лікуванні несприйнятливого пацієнта, що включає а) необов'язкову ідентифікацію пацієнта як несприйнятливого до лікування і б) введення вказаному пацієнту ефективної дози описаної композиції GLYX-13.

[0086] В одному з варіантів реалізації в даному документі наведено способи невідкладного лікування депресії у пацієнта, якому це необхідно, що включають введення ефективної кількості GLYX-13, наприклад, у вигляді однократної одиничної дози, наприклад, внутрішньовенно або підшкірно. Вказані способи можуть полегшувати щонайменше один симптом депресії у пацієнта через близько 2 тижні або менше, 1 тиждень або менше, 1 день або менше або 1 годину або менше (наприклад, 15 хвилин або менше, півгодини або менше) після вказаного введення. В

деяких варіантах реалізації вказані способи можуть полегшувати щонайменше один симптом депресії у пацієнта протягом близько 1 дня або більше, 1 тижня або більше чи 2 тижнів або більше після вказаного введення. Наприклад, в даному документі наведено спосіб, що включає введення ефективної кількості GLYX-13 пацієнту, що страждає від депресії, де у вказаного пацієнта значно полегшений щонайменше один симптом депресії суттєво раніше після першого введення GLYX-13 у порівнянні з тим же пацієнтом, якому вводили сполуку, що проявляє антидепресивну дію і не є GLYX-13. Фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що такі способи невідкладного введення можуть мати перевагу у клінічних або амбулаторних умовах.

[0087] Симптоми депресії і їх полегшення можуть бути оцінені лікарем або психологом, наприклад, шляхом вивчення психічного стану. Симптоми включають думки про безвихідність, членоушкодження або суїцид і/або відсутність позитивних думок або планів.

[0088] В деяких варіантах реалізації пацієнт являє собою людину, наприклад, пацієнта дитячого віку.

[0089] В деяких варіантах реалізації передбачені способи стосуються застосування описаних композицій окремо або в комбінації з одним або більше іншими агентами для виготовлення лікарського засобу для лікування депресії або іншого показання, що мається на увазі.

[0090] GLYX-13 може забезпечувати високий терапевтичний індекс. Наприклад, GLYX-13 може бути терапевтично ефективним у діапазоні внутрішньовенної дози від близько 1 до близько 10 мг/кг. В деяких варіантах реалізації атаксія не виникає, наприклад, при дозі 500 мг/кг внутрішньовенно.

[0091] В одному з варіантів реалізації вказаний спосіб включає введення однієї дози або однієї або більше доз описаної композиції. В деяких варіантах реалізації у пацієнта спостерігають значне покращення через 12 годин, через 1 день, через 1 тиждень, через 2 дні, через 3 дні, через 4 дні, через 5 днів, через 6 днів або навіть через 8 днів після введення однієї (однократної) дози.

[0092] Терапевтично ефективна кількість описаної композиції, необхідна для застосування при лікуванні, змінюється в залежності від природи стану, що підлягає лікуванню, тривалості необхідного періоду лікування, віку і стану пацієнта, і остаточно визначається лікарем. Проте, загалом, лікарські форми, що використовуються для лікування дорослої людини, звичайно містять від близько 10 мг/мл до близько 70 мг/мл або від 70 до 200 мг/мл. В деяких варіантах реалізації описані лікарські форми можуть забезпечувати доставку пацієнту від близько 0,5 до 2 грам на добу GLYX-13. Велика кількість факторів можуть обумовлювати введення описаної композиції в широкому діапазоні доз. При введенні в комбінації з іншими терапевтичними агентами, може бути забезпечена відносно більш низька доза описаних композицій. В результаті лікарська форма описаної композиції може містити від близько 10 мг/мл до близько 70 мг/мл або, наприклад, від близько 70 мг/мл до близько 200 мг/мл. Доза описаної композиції може являти собою будь-яку дозу, включаючи, але не обмежуючись ними, близько 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл або 70 мг/мл. Як звичайні лікарські форми описані також більш концентровані розчини, включаючи 80 мг/мл, 100 мг/мл, 125 мг/мл, 150 мг/мл або 200 мг/мл. Необхідна доза може бути введена для зручності у вигляді однієї дози або у вигляді декількох доз, що введені з відповідними інтервалами, наприклад, у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше субдоз на добу. Фармацевтичні композиції відповідно до даного опису, придатні для парентерального введення, включають розглядувану композицію в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями чи стерильними порошками, що можуть бути відновлені у стерильні розчини або дисперсії для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні агенти, розчинні речовини, що підтримують ізотонічність препарату з кров'ю реципієнта, якому він призначається, або суспендуючі агенти, або загусники.

[0093] Приклади придатних водних і неводних носіїв, які можна використовувати в фармацевтичних композиціях відповідно до даного опису, включають воду, етанол, багатоатомні спирти (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо) і їх придатні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і органічні естери для ін'єкцій, такі як етилолеат, і циклодекстрини. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, за допомогою матеріалів покриття, таких як лецитин, зберігаючи потрібний розмір частинок у випадку дисперсій, і за допомогою поверхнево-активних речовин.

[0094] Після детального опису даного винаходу воно стане більш зрозумілим на підставі наступних прикладів, які включені лише з метою ілюстрації деяких аспектів і варіантів реалізації

даного винаходу і жодним чином не призначені для обмеження даного винаходу.

ПРИКЛАД 1. GLYX-13, 60 мг/мл у сольовому розчині, pH від 6,5 до 7,0

[0095] Отримували розчин хлориду натрію з концентрацією 90 г/л у воді для ін'єкцій відповідно до фармакопеї США, USP (WFI).

5 Отримання розчину GLYX-13 з концентрацією 180 мг/мл

[0096] Додавали воду для ін'єкцій USP (WFI) у посудину для змішування до кількості, еквівалентної 20 % кінцевої потрібної (QS) маси, і записували точно додану масу. Перемішували розчин і додавали розраховану кількість оцтової кислоти, USP, в посудину для змішування. Кількість оцтової кислоти становила від 0,9 до 1,0 молярного еквіваленту відносно

10 цільової кількості GLYX-13 у партії препарату.

[0097] Додавали розраховану кількість вільної основи GLYX-13 в посудину для змішування і записували точно додану масу. Продовжували перемішування протягом 15-30 хвилин.

[0098] Зупиняли перемішування і додавали розраховану кількість сольового розчину з концентрацією 90 г/л у посудину для змішування. Кількість NaCl повинна дорівнювати кількості, необхідній для досягнення концентрації 9 г/л у готовому препараті.

15 Отримання розчину GLYX-13 з концентрацією 60 мг/мл

[0099] Переносили увесь вміст посудини для змішування у полімерний змішувальний пакет або у велику змішувальну посудину з нержавіючої сталі. Перемішували протягом 15-30 хвилин. До розчину додавали достатню кількість WFI для досягнення кінцевого цільового об'єму. Перевіряли вміст GLYX-13 за допомогою ВЕРХ і вимірювали pH. Якщо значення pH виходило за межі діапазону 6,6-6,9, pH регулювали за допомогою оцтової кислоти або NaOH. Готова партія повинна містити, на літр розчину, 60 грам GLYX-13 і від 6 до 6,4 грам оцтової кислоти в 0,9 %-ому розчині хлориду натрію; значення pH повинне становити від 6,5 до 7,0.

Стерилізація і заповнення пробірок

25 [00100] Розчин стерилізували асептичною фільтрацією через наступні три фільтри, розташовані послідовно: попередня фільтрація через фільтр 0,45 мкм, потім через два фільтри 0,22 мкм. Кожну пробірку заповнювали 20 мл (від 20 до 20,5 мл) нерозфасованого стерильного розчину, пробірки закривали пробками та кришками. Кожна пробірка містила 1,2 грам GLYX-13 в 20 мл розчину.

30 ПРИКЛАД 2. GLYX-13 у буферних розчинах

[00101] А. Отримували 0,1 М буферний розчин Tris ("TrisHCl-7,0") у воді, pH 7,0, використовуючи HCl для регулювання pH.

Отримання розчину GLYX-13 з концентрацією 60 мг/мл

35 [00102] Додавали близько 75 % потрібного об'єму буферу TrisHCl-7,0 у посудину для змішування. На кожний літр потрібного об'єму партії зважували 60 г вільної основи GLYX-13 і додавали у посудину для змішування. Перемішували протягом 15 хвилин. Вимірювали pH. Якщо значення pH виходило за межі діапазону (7,0±0,05), його регулювали, відповідно, за допомогою HCl або NaOH. Додавали достатню кількість TrisHCl-7,0 для досягнення кінцевого об'єму партії. Готовий нерозфасований розчин повинен містити, на літр розчину, 60 грам вільної основи GLYX-13 в 0,1 М буфері трис(гідроксиметил)амінометан/HCl, pH 7,0.

40

Стерилізація і заповнення пробірок

[00103] Стерилізували через фільтр і наповнювали пробірки так, як описано вище. Кожна пробірка містила 1,2 грам GLYX-13 у 20 мл розчину (GLYX-13 60 мг/мл, буфер трис(гідроксиметил)амінометан/HCl, pH 7,0).

45 [00104] В. 60 мг/мл у цитратному буферному розчині, pH 5,6: отримували 0,1 М розчин тринатрієвої солі лимонної кислоти у воді і в разі потреби доводили pH до 5,6 за допомогою HCl і NaOH.

Отримання розчину GLYX-13 з концентрацією 60 мг/мл

50 [00105] Додавали близько 75 % потрібного для партії об'єму буфера із лимонної кислоти/цитрату натрію, pH 5,6, в посудину для змішування. На кожний літр потрібного об'єму партії зважували 60 г вільної основи GLYX-13 і додавали у посудину для змішування. Перемішували протягом 15 хвилин. Вимірювали pH. Якщо значення pH виходило за межі діапазону (5,6±0,05), його регулювали, відповідно, за допомогою HCl або NaOH. Додавали достатню кількість буфера із лимонної кислоти/цитрату натрію (pH 5,6) для досягнення кінцевого об'єму партії. Готовий нерозфасований розчин повинен містити, на літр розчину, 60 грам вільної основи GLYX-13 в 0,1 М буфері з лимонної кислоти/цитрату натрію, pH 5,6.

55

С. Стерилізація і заповнення пробірок

[00106] Стерилізували через фільтр і заповнювали пробірки так, як описано вище. Кожна пробірка містила 1,2 грам GLYX-13 в 20 мл розчину. (GLYX-13 в буфері з лимонної кислоти/цитрату натрію, pH 5,6)

60

C. GLYX-13, 200 мг/мл в буферному розчині Tris, pH 7,5

[00107] А. Отримували 0,1 М буферний розчин Tris ("TrisHCl-7,5") у воді, pH 7,5, використовуючи HCl для регулювання pH.

[00108] В. Отримання розчину GLYX-13 з концентрацією 200 мг/мл

5 [00109] Додавали близько 50 % потрібного об'єму буферу TrisHCl-7,5 у посудину для змішування. На кожний літр потрібного об'єму партії зважували 200 г вільної основи GLYX-13 і додавали у посудину для змішування. Перемішували протягом 15 хвилин. Вимірювали pH. Якщо значення pH виходило за межі діапазону (7,5±0,05), його регулювали, відповідно, за допомогою HCl або NaOH. Додавали достатню кількість TrisHCl-7,5 для досягнення кінцевого об'єму партії. Готовий нерозфасований розчин повинен містити, на літр розчину, 200 грам вільної основи GLYX-13 в 0,1 М буфері трис(гідроксиметил)амінометан/HCl, pH 7,5.

Стерилізація і заповнення пробірок

15 [00110] Стерилізували через фільтр і заповнювали пробірки так, як описано вище. Кожну пробірку заповнювали 5 мл (від 4,85 до 5,15 мл) нерозфасованого стерильного розчину, закривали пробкою та кришкою. Кожна пробірка містила 1 грам GLYX-13 в 10 мл розчину (GLYX-13, 200 мг/мл в буфері трис(гідроксиметил)амінометан/HCl, pH 7,5).

D. GLYX-13, 200 мг/мл в буферному розчині Tris і 40 % розчині ПЕГ400, pH 7,5

[00111] Отримували 0,1 М буферний розчин Tris ("TrisHCl-7,5") у воді, pH 7,5, використовуючи HCl для регулювання pH.

20 Отримання розчину GLYX-13 з концентрацією 200 мг/мл

[00112] Додавали близько 20 л 0,2 М буферу TrisHCl-7,5 у посудину для змішування. В посудину додавали 40 л ПЕГ400 і перемішували протягом 30 хвилин. Зважували 20 кг вільної основи GLYX-13 і додавали в посудину для змішування. Перемішували протягом від 0,5 до 2 годин. Відбирали пробу і вимірювали pH. Якщо значення pH виходило за межі діапазону (7,5±0,05), його регулювали, відповідно, за допомогою HCl або NaOH. Додавали достатню кількість TrisHCl-7,5 (близько 30 л) для досягнення кінцевого об'єму партії 100 л. Готовий нерозфасований розчин повинен містити, на літр розчину, 200 грам вільної основи GLYX-13 і 40 % ПЕГ400 в 0,1 М буфері трис(гідроксиметил)амінометан/HCl, pH 7,5.

Стерилізація і заповнення пробірок

30 [00113] Стерилізували через фільтр і заповнювали пробірки так, як описано вище. Кожну пробірку заповнювали 10 мл (від 10 до 10,5 мл) нерозфасованого стерильного розчину, закривали пробкою та кришкою. Кожна пробірка містила 2 грами GLYX-13 в 10 мл розчину (GLYX-13, 200 мг/мл в 40 % поліетиленгліколі 400 (ПЕГ400) в буфері трис(гідроксиметил)амінометан/HCl, pH 7,5).

35 ПРИКЛАД 3. Стабільність GLYX-13 I.V. Розчини

[00114] Стабільність GLYX-13 випробовували за допомогою ВЕРХ, використовуючи наведені нижче умови.

Аналітичний метод ВЕРХ

[00115] Колонка: RP-C18 ODS 2, (5 мкм, 80А, 4,6 x 250 мм)

40 [00116] Елюент А: 13,4 г дигідрофосфату калію і 4,4 г натрієвої солі 1-гептансульфонові кислоти в 1600 мл води. Доводили pH до 2,5 за допомогою ортофосфатної кислоти. Розбавляли водою до 2 л.

[00117] Елюент В: 1400 мл метанолу і 600 мл води.

45 [00118] Градієнт: від 20 % В до 70 % В за 25 хв.; від 70 % В до 20 % В за 3 хв.; 0 % В протягом 8 хв.

[00119] Швидкість потоку: 1 мл/хв.

[00120] Виявлення: УФ (220 нм).

[00121] Введення проби: 20 мкл розчину з концентрацією 1 мг/мл.

[00122] Температура: оточуючого середовища.

50 [00123] Час утримання GLYX-13 становив від 12,0 до 12,8 хвилин. Thr-Pro-Pro-Thr (TPPT = дезамінований GLYX-13) мав час утримання від 14,9 до 15,1 хвилин. Thr-Pro-Pro (TPP) мав час утримання від 4,8 до 5,2 хвилин. Піки домішок, що використовуються у вказаному способі, аналізували за відсотком (%) площі відносно піка GLYX-13 і не виражали у мас./мас. відсотках.

ПРИКЛАД 4. Композиції з низьким pH

55 [00124] GLYX-13 вводили до композиції у концентрації 150 мг/мл і доводили до певного pH за допомогою оцтової кислоти або хлоридної кислоти. Потім композиції поміщали в умови прискореного дослідження стабільності (2 місяці при 40 °C). В таблиці 1 наведено узагальнення основних характеристик, що обмежують стабільність, в залежності від pH і протиіонів (оцтова кислота і HCl).

60

Таблиця 1

Стабільність розчинів GLYX-13 при 40 °C протягом 2 місяців

pH Протиіон	AA-5 5,0 Оцтова кислота	HCl-5 5,0 HCl	HCl-4 4,0 HCl	HCl-8 8,0 HCl
Кількісне визначення: % від заявленого вмісту	62,0	89,3	90,8	76,5
Домішка 1. RRT 0,43 (% площі)	16,0	0,97	0,69	1,87
Домішка 2. RRT 0,57 (% площі)	4,4	0,34	0,25	0,54
Загальний вміст домішок ¹ (% площі)	22,37	2,54	2,22	13,50

1. На початку дослідження заявлений % становив 93 %, а загальний вміст домішок становив 1,6 %. Домішки вказані як % від площі піка GLYX-13 у зразку. Загальний вміст домішок включає усі окремі домішки, що містяться у кількості більше ніж 0,05 %. Домішки 1 і 2 являють собою дві основні домішки, вміст яких з плином часу збільшується. Швидкість утворення домішок залежить від протиіону, pH і температури.

[00125] В таблиці 1 показано, що HCl як протиіон стабілізує композицію у порівнянні з оцтовою кислотою. При pH 5,0 вміст домішок в 10 раз нижче, а % заявленого вмісту (150 мг) GLYX-13 майже на 50 % вище у розчині HCl у порівнянні з розчином оцтової кислоти (див. Форми AA-5 у порівнянні з HCl-5). Крім того, розчини з більш низьким pH є більш стабільними, ніж розчини з високим pH: слід відмітити, що у розчинах HCl вміст домішок суттєво нижчий, а % заявленого вмісту (150 мг) GLYX-13 суттєво вищий при низькому pH (4 і 5) у порівнянні з розчином з більш високим pH (8) (див. композиції HCl-4 і HCl-5 у порівнянні з Формою HCl-8).

ПРИКЛАД 5. Дослідження стабільності у шприці/контейнері

[00126] Метою даного дослідження було визначення стабільності препарату на основі GLYX-13, 150 мг/мл, у шприцах і пробірках. Досліджували чотири різні комбінації шприца і ущільнювального кільця, а також одну конфігурацію пробірки та пробки.

[00127]

Таблиця 2

Контейнер	Пристрій для закоркування
скляні шприці BD	плунжер SCF HyPak
скляні шприці BD	плунжер Sterifill
шприці Schott TopPac	плунжер FM257
шприці Schott TopPac	плунжер Stelmi
скляна пробірка Schott	пробка 13 мм

[00128] Перистальтичний насос Flexicon, оснащений трубкою Flexicon, калібрували для доставки певних заповнювальних об'ємів на підставі густини розчину лікарського засобу. Густина розчину лікарського засобу при 25 °C становила 1,044 г/мл. Скляні шприці наповнювали 5,1 мл або 5,32 г розчину, а полімерні шприці наповнювали 5,14 мл або 5,37 г розчину. У кожний шприц додавали додаткову кількість розчину для урахування об'єму, що утримується компонентами шприца/пробки і не може бути доставлений. Кожну пробірку наповнювали 5,32 г розчину для урахування об'єму, що залишається у пробірці.

[00129] Стабільність розчину лікарського засобу порівнювали з розчином плацебо, яким заповнювали такі ж комбінації контейнерів/пристроїв для закоркування. Зразки зберігали при -20 °C, -2-8 °C, 25 °C і 40 °C протягом часу, вказаного в таблицях 3-6.

[00130] Легенда позначень результатів випробувань, наведених в таблицях:

[00131] Зразки, що містять активну сполуку в концентрації 150 мг/мл:

[00132] A = pH, зовнішній вигляд, кількісний аналіз/споріднені домішки, колір, об'єм, що доставляється (для усіх випробувань був потрібний 1 шприц для кожного моменту часу).

[00133] B = об'єм, що доставляється, HPLC, осмоляльність і оптичне обертання (для кожного моменту часу було потрібно 5 шприців).

[00134] Зразки, що містять плацебо:

[00135] A = рН, зовнішній вигляд, кількісний аналіз/споріднені домішки, колір (був потрібний 1 шприц для кожного моменту часу).

5 [00136] B = об'єм, що доставляється, НІАС (для кожного моменту часу було потрібно 5 шприців).

Таблиця 3: Моменти часу і випробування зразків, що зберігалися при -20 °C

Моменти часу	Випробування
T0	A, B
12 тижнів	A, B

10 Таблиця 4: Моменти часу і випробування зразків, що зберігалися при 2-8 °C

Моменти часу	Випробування
T0	A, B
4 тижні	A
8 тижнів	A, B
12 тижнів	A, B
24 тижні	A, B

Таблиця 5: Моменти часу і випробування зразків, що зберігалися при 25 °C

Моменти часу	Випробування
T0	A, B
4 тижні	A
8 тижнів	A, B
12 тижнів	A, B
24 тижні	A, B

15 Таблиця 6: Моменти часу і випробування зразків, що зберігалися при 40 °C

Моменти часу	Випробування
T0	A, B
2 тижні	A
4 тижні	A
6 тижнів	A
8 тижнів	A, B
12 тижнів	A, B

20 [00137] Випробування і специфікації шприців з прикладів проводили в наступні вибіркові моменти часу. В кожний момент часу проводили не усі випробування: рН, зовнішній вигляд, кількісний аналіз/споріднені домішки, колір, об'єм, що доставляється, розподіл частинок за розмірами (НІАС), осмоляльність і оптичне обертання.

Таблиця 3: Моменти часу і випробування зразків, що зберігалися при -20 °C

Моменти часу
Початковий (T0)
12 тижнів

Таблиця 4: Моменти часу і випробування зразків, що зберігалися при 2-8 °C

Моменти часу
Початковий (T ₀)
4 тижні
8 тижнів
12 тижнів
24 тижні

Таблиця 5: Моменти часу і випробування зразків, що зберігалися при 25 °C

Моменти часу
Початковий (T ₀)
4 тижні
8 тижнів
12 тижнів
24 тижні

Таблиця 6: Моменти часу і випробування зразків, що зберігалися при 40 °C

Моменти часу
Початковий (T ₀)
2 тижні
4 тижні
6 тижнів
8 тижнів
12 тижнів

- 10 [00138] Результати випробувань і специфікації шприців і пробірок, отримані при випробуванні стабільності, наведені в таблиці 7. Випробування проводили в початковий момент часу і через 4, 8, 12 і 24 тижні. Зразки, відібрані через 2 тижні, заморожували і випробували у той же час, що і 4-тижневі зразки. Зразки, відібрані через 6 тижні, заморожували і випробували у той же час, що і 8-тижневі зразки.
- 15 [00139] Шприці зберігали в пакетах, так що при зберіганні вони залишалися у горизонтальному положенні. Близько 65 пробірок зберігали у вертикальному положенні, і 55 пробірок зберігали у перевернутому положенні. Перевернуті зразки діставали через 4, 8, 12 і 24 тижні зберігання у кожних умовах. У кожний момент часу додавали додаткові шприці.

Таблиця 7

Випробування і специфікація розчину лікарського засобу

Показники	Метод випробування	Критерії прийнятності
Зовнішній вигляд	TBD (має бути визначене)	Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, що практично не містить видимих домішок
УФ поглинання при TBD см ⁻¹	TBD	Результат звіту
Оптичне обертання	TBD	Результат звіту
Осмоляльність	USP<785>	Результат звіту
Ідентифікація	ВЕРХ	Час утримання зразка відповідає часу утримання еталону

Продовження таблиці 7

Кількісне визначення	ВЕРХ	90,0-110,0 % РХ
Хроматографічна чистота, споріднені домішки (% площі)	ВЕРХ	(запис будь-якої речовини з вмістом $\geq 0,05$ %) Окремі нерегламентовані домішки: $\leq 0,5$ % Загальний вміст нерегламентованих домішок: не більше ніж 2,0 % Регламентовані неідентифіковані домішки: NRX-2181 (Thr-Pro-Pro-Thr), не більше ніж 0,5 %. NRX-1160 (Cyclo-Pro-Thr), не більше ніж 2,0 %. NRX-1152 (Pro-Thr-NH ₂), не більше ніж 1,0 %. NRX-1161 (Pro-Thr), не більше ніж 2,0 %. Загальний вміст домішок: $\leq 5,0$ %
pH	USP <791>	GLYX-13 4,5 – 5,0
Тверді частинки	USP <788> введення проби малого об'єму, метод 2	≥ 10 мкм, не більше 6000 частинок ≥ 25 мкм, не більше 600 частинок
Об'єм на контейнер	USP <1>	Не менше ніж 5 мл

[00140] Між конфігураціями шприцевого контейнеру/пристрою для закоркування не було суттєвої різниці. Усі конфігурації контейнеру/пристрою для закоркування відповідали критерію прийнятності для визначення загального вигляду, ідентифікації, кількісного аналізу, регламентованих споріднених домішок, загального вмісту споріднених домішок, pH (активного), твердих частинок (активних) і об'єму на контейнер. Вміст окремих нерегламентованих споріднених домішок і загальний вміст нерегламентованих споріднених домішок через 4 і 8 тижнів для всіх конфігурацій контейнеру/пристрою для закоркування в деяких випадках не

ПРИКЛАД 6. Випробовування стабільності

Досліджувані і контрольні препарати:

[00141] лікарська речовина GLYX-13; і 5 М розчини хлоридної кислоти; метанол; пробірка об'ємом 10 мл з отвором 20 мм; пробка для розчинів Daikyo 20 мм; шприцеві фільтри 0,2 мкм Millex-GV

Метод ВЕРХ

Колонка: Waters Spherisorb ODS2, 3 мкм, 4,6 x 250 мм, № дет. PSS832115

Рухома фаза А: 2,2 г/л гептансульфонової кислоти, 6,7 г/л дигідрофосфату калію, pH 2,5

Рухома фаза В: 70/30 метанол/вода

Промивання голки: вода

Температура колонки: 40 ± 1 °C

Температура зразка: 4 ± 1 °C

Довжина хвилі: 210 нм

Час хроматографування: 50 хв.

Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

Гradient:

Час	% В
0	0
35	50
40	70
41	00
50	

Випробування

[00142] Отримували чотири препарати для дослідження розчинення лікарського засобу (таблиця 2). Кожний препарат отримували в об'ємі 35 мл з вмістом GLYX-13 5,25 г.

Таблиця 8

Препарати для дослідження pH

Препарат	GLYX-13 (мг/мл)	pH	Кислота для регулювання pH
1	150	4	HCl
2	150	5	HCl
3	150	6	HCl
4	150	7	HCl

5 [00143] Кожний препарат отримували, додаючи лікарський засіб у стакан і доводячи об'єм до близько 26 мл з використанням очищеної води. pH регулювали, використовуючи 5 М HCl, яку додавали з невеликими прирощеннями. Розчин перемішували протягом 10 хвилин після кожного регулювання і перемішували протягом 30 хвилин після досягнення потрібного pH. pH розчину перевіряли через 30 хвилин і в разі потреби регулювали. Коли змінення pH вже не спостерігали, об'єм розчину доводили до 35 мл за допомогою очищеної води. Кожним препаратом заповнювали пробірки (2,5 мл/пробірка), закривали пробкою і кришкою. Препарати зберігали при 40 °C протягом 3 тижнів, і щотижня відбирали зразки. Усі щотижневі зразки досліджували на зовнішній вигляд, вимірювали pH, проводили кількісний аналіз і визначення споріднених домішок за допомогою ВЕРХ аналізу.

15

Таблиця 9

Стабільність розчинів GLYX-13 при 40 °C протягом 3 тижнів

Код форми pH Протиіон	HCL-4 4,0 HCl	HCL-5 5,0 HCl	HCL-6 6,0 HCl	HCL-7 7,0 HCl
Кількісне визначення: % від заявленого вмісту	102	102	101	96
Домішка 1. RRT 0,43 (%)	0,29	0,34	0,63	1,87
Домішка 2. RRT 0,57 (%)	0,13	0,16	0,25	0,68
Загальний вміст домішок ¹ (%)	1,62	1,67	2,09	4,57

1. На початку дослідження заявлений % вмісту становив 104 %, а загальний вміст домішок становив 1,2 %. Домішки вказані як % від площі піка GLYX-13 у зразку. Загальний вміст домішок включає усі окремі домішки, що містяться у кількості більше ніж 0,05 %. Домішки 1 і 2 являють собою дві основні домішки, вміст яких з плином часу збільшується.

[00144] Дані аналізували за допомогою придатного програмного забезпечення, призначеного для кількісного аналізу і визначення домішок методом ВЕРХ. У таблиці 3 наведено узагальнення даних про стабільність в 3 щотижневих точках випробування. Домішка 1 (RRT 0,43) являє собою циклопролін-треонін ("дикетопіперазин"). Домішка 2 (RRT 0,57) являє собою пролін-треонін-амід. На фіг. 1 наведено утворення домішки 1 (RRT 0,43) з плином часу в залежності від pH. На фіг. 2 наведено утворення домішки 2 (RRT 0,57) з плином часу в залежності від pH. Усі дані вказані як % від площі піка GLYX-13, а не як мас./мас. %.

[00145] Наведені вище приклади демонструють, що розчини, витримані при низькому pH і нейтральному pH, є більш стабільними, ніж розчини, витримані при високому pH. Наприклад, % (150 мг) GLYX-13 суттєво вище при низькому pH (4 і 5) у порівнянні з розчином з більш високим pH (7) (див. Форми HCl-4 і HCl-5 у порівнянні з Формою HCl-7); рівні двох регламентованих домішок суттєво збільшуються при підвищенні pH, а загальний вміст домішок у розчинах GLYX-13 з низьким pH, що зберігалися при 40 °C протягом 3 тижнів, в 3 рази нижчий при pH 4, ніж у розчині з pH 7.

[00146] Результати демонструють, що стабільність розчину GLYX-13 обернено пропорційна pH. Швидкість утворення домішок при pH 7 близько у 6 разів вища, ніж швидкість при pH 4. Таке

покращення стабільності пептиду в HCl при низькому рН, наприклад від близько 4 до близько 5, у порівнянні з нейтральним рН (6-8, наприклад, 7), є несподіваним, частково тому, що пептиди звичайно піддаються гідролізу при низькому рН в HCl. Крім того, зниження концентрації GLYX-13 / збільшення вмісту продуктів розпаду GLYX-13, що спостерігалися під час випробувань стабільності, було менше вираженим для препаратів, отриманих з HCl, ніж для препаратів, отриманих з оцтовою кислотою.

[00147] Приклад 6. Дослідження кислот

[00148] Метою даного дослідження була перевірка впливу типу кислоти, що використовують для регулювання рН, на стабільність рапастинелю (GLYX-13) в концентрації 150 мг/мл.

[00149] Розчин рапастинелю з концентрацією 150 мг/мл отримували з порошку рапастинелю, розчиненого у воді, і рН доводили до 4,5 за допомогою 5 н. HCl. У вказаному протоколі наведено отримання 150 мг/мл розчину рапастинелю з регулюванням рН до 4,5 за допомогою 10 різних типів кислот, приготованих в концентраціях 5 н., за винятком випадків, вказаних нижче.

Таблиця 10

Матеріали, постачальники для досліджуваних препаратів

Матеріал	Постачальник
Очищена вода	Milli-Q
Фумарова кислота	Acros
Яблучна кислота	Acros
Молочна кислота	Sigma Aldrich
5 н. HCl	Baxter
Оцтова кислота	EMD
Лимонна кислота	Sigma Aldrich
Фосфатна кислота	EMD
Нітратна кислота	JT Baker
Сульфатна кислота	Sigma
Аскорбінова кислота	JT Baker

Таблиця 11

Список обладнання

Обладнання	Постачальник
pH-метр Orion моделі 920A	Thermo Scientific
Система вакуум-фільтрації 0,2 мкм PES фільтр PES	VWR

[00150] І. Отримання кислоти

[00151] А. 5 н. розчин HCl. У даному випробуванні використовували 5 н. розчин HCl, що був отриманий раніше.

[00152] В. Розчин фумарової кислоти

Молекулярна маса фумарової кислоти = 116,07 x 5 н. = 580,35 мг/мл x 250 мл = 145087,5 мг. Фумарова кислота слабо розчинна у воді, тому розчин отримували з концентрацією, що близько відповідає максимальній розчинності, і використовували концентровані розчини рапастинелю

(450 мг/мл) для полегшення регулювання рН.

[00153] С. Розчин яблучної кислоти

Молекулярна маса яблучної кислоти = $134,09 \times 5 \text{ н.} = 670,45 \text{ мг/мл} \times 250 \text{ мл} = 167612,5 \text{ мг.}$

Молекулярна маса яблучної кислоти = $116,07 \times 5 \text{ н.} = 580,35 \text{ мг/мл} \times 250 \text{ мл} = 145087,5 \text{ мг.}$

5 Яблучна кислота слабо розчинна у воді, тому розчин отримували з концентрацією, що близько відповідає максимальній розчинності, і використовували концентровані розчини рапастинелю (450 мг/мл) для полегшення регулювання рН.

[00154] D. Розчин молочної кислоти

10 Розчин отримували з концентрацією, що близько відповідає максимальній розчинності, і використовували концентровані розчини рапастинелю (450 мг/мл) для полегшення регулювання рН.

[00155] E. 5 н. розчин оцтової кислоти (250 мл)

Молекулярна маса оцтової кислоти = $60,05 \times 5 \text{ н.} = 300,25 \times 250 \text{ мл} = 75062,5 \text{ мг.}$

1. У мірну колбу місткістю 250 мл додавали 75,06 г оцтової кислоти.

15 2. Додавали необхідну до 250 мл кількість очищеної води і ретельно перемішували.

[00156] F. 5 н. розчин лимонної кислоти (250 мл)

Молекулярна маса лимонної кислоти = $192,12 \times 5 \text{ н.} = 960,6 \times 250 \text{ мл} = 240150 \text{ мг.}$

1. У мірну колбу місткістю 250 мл додавали 240,15 г лимонної кислоти.

20 2. Додавали необхідну до 250 мл кількість очищеної води і ретельно перемішували.

[00157] G. 5 н. розчин фосфатної кислоти (250 мл)

Молекулярна маса фосфатної кислоти = $98 \times 5 \text{ н.} = 490 \times 250 \text{ мл} = 122500 \text{ мг.}$

1. У мірну колбу місткістю 250 мл додавали 122,5 г фосфатної кислоти.

2. Додавали необхідну до 250 мл кількість очищеної води і ретельно перемішували.

[00158] H. 5 н. розчин нітратної кислоти (250 мл)

25 Молекулярна маса нітратної кислоти = $63,01 \times 5 \text{ н.} = 315,05 \times 250 \text{ мл} = 78762,5 \text{ мг.}$

1. У мірну колбу місткістю 250 мл додавали 78,76 г нітратної кислоти.

2. Додавали необхідну до 250 мл кількість очищеної води і ретельно перемішували.

[00159] I. 5 н. розчин сульфатної кислоти (250 мл)

Молекулярна маса сульфатної кислоти = $98,08 \times 5 \text{ н.} = 490,4 \times 250 \text{ мл} = 122600 \text{ мг.}$

30 1. У мірну колбу місткістю 250 мл додавали 122,6 г сульфатної кислоти.

2. Додавали необхідну до 250 мл кількість очищеної води і ретельно перемішували.

[00160] J. 5 н. розчин аскорбінової кислоти (250 мл)

Молекулярна маса аскорбінової кислоти = $176,12 \times 5 \text{ н.} = 880,6 \times 250 \text{ мл} = 220150 \text{ мг.}$

1. У мірну колбу місткістю 250 мл додавали 220,15 г аскорбінової кислоти.

35 2. Додавали необхідну до 250 мл кількість очищеної води і ретельно перемішували.

[00161] II. Отримання розчину рапастинелю з концентрацією 150 мг/мл

40 Розчини рапастинелю, 150 мг/мл, отримували в об'ємі 250 мл. Теоретична кількість необхідного рапастинелю становить 37,5 г на 250 мл розчину. Фактичну масу рапастинелю коректували на підставі ефективності, залишкового вмісту води, загального вмісту домішок, залишкового вмісту розчинників і залишку після прожарювання (таблиця 12).

Таблиця 12

Дані о коректуванні загальної кількості рапастинелю

Загальний вміст домішок	Вміст води (%)	Залишкові розчинники	Залишок після прожарювання	Ефективність (%)
1,52	3,3	0,3632	н. д.	99,1

$100 + 1,52 + 3,3 + 0,3632 = 105,18$ 37,5 г $\times 1,0518 = 39,44$ г; поправка на ефективність: $100 - 99,1 = 0,9$; $39,44 \times 1,009 = 39,79$ г рапастинелю необхідно для отримання партії об'ємом 250 мл.

45 1. Отримували 10 різних партій рапастинелю, розчинів з концентрацією 150 мг/мл, шляхом розчинення 39,79 г рапастинелю в близько 180 мл очищеної води.

2. Перевіряли і записували рН розчину лікарського засобу.

3. Доводили рН кожного розчину до 4,5 за допомогою різних кислот для кожної партії.

50 а. Поступово додавали кислоту і записували об'єм кислоти, доданої при кожному додаванні.

б. Записували рН розчину після кожного додавання кислоти.

4. Перемішували розчин протягом 1 години після досягнення рН 4,5.

5. Перевіряли і записували рН через 1 годину.

6. В разі потреби доводили рН до 4,5, використовуючи відповідну кислоту для даного

розчину. Записували об'єм доданої кислоти і кінцевий pH.

7. Додавали необхідну кількість очищеної води до 250 мл, ретельно перемішували і записували pH.

8. Фільтрували кожний розчин через систему вакуум-фільтрації з фільтром 0,2 мкм.

5 9. Використовували один зразок кожного розчину як зразок з T=0 для аналізу ВЕРХ.

10. Кожний розчин зберігали при 40 °C і відбирали один зразок з кожної партії після зберігання протягом 2 тижнів і 4 тижнів. 2-тижневі і 4-тижневі зразки заморожували до появи можливості їх спільного аналізу.

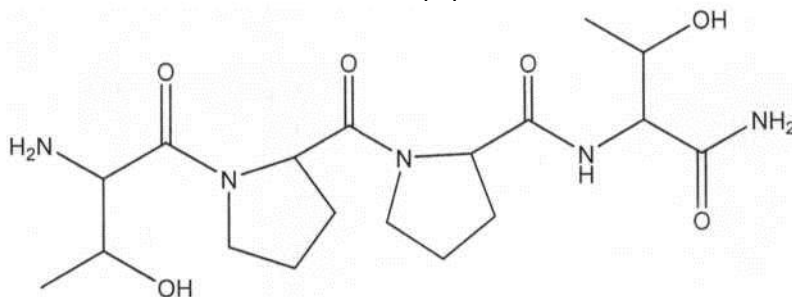
11. Зразки досліджували на pH, зовнішній вигляд, кількісний аналіз/вміст споріднених домішок, колір, об'єм, що доставляється, розподіл частинок за розмірами (НІАС), осмоляльність і оптичне обертання.

ЕКВІВАЛЕНТИ

[00162] Фахівцям у даній галузі зрозумілі, або з використанням не більше ніж стандартного експериментування ними можуть бути встановлені численні еквіваленти конкретних варіантів реалізації даного винаходу, описаного в цьому документі. Вважають, що такі еквіваленти входять у нижченаведену формулу винаходу. Видані патенти, заявки і посилання, цитовані в даному документі, включені до даного документу в тому ж об'ємі, як якщо б кожний з них був спеціально і окремо включений шляхом посилання. У випадку виникнення протиріч необхідно керуватися даним описом, включаючи визначення. Крім того, матеріали, способи і приклади є лише ілюстративними, і їх не слід розглядати як обмежуючі.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Стабільна водна композиція, придатна для внутрішньовенної ін'єкції, яка містить:
від 60 мг/мл до близько 200 мг/мл фармацевтично активної сполуки, що має формулу:



або її фармацевтично

прийнятну сіль;

воду для ін'єкцій; і

кислоту; де вказана стабільна водна композиція має pH від близько 3,9 до близько 5,5 при 25 °C.

2. Стабільна водна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить від близько 125 мг/мл до близько 175 мг/мл фармацевтично активної сполуки.

3. Стабільна водна композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що містить близько 150 мг/мл фармацевтично активної сполуки.

4. Стабільна водна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить близько 75 мг/мл фармацевтично активної сполуки.

5. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що містить від близько 200 мг до близько 500 мг фармацевтично активної сполуки.

6. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що містить близько 450 мг фармацевтично активної сполуки.

7. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що містить близько 375 мг фармацевтично активної сполуки.

8. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що містить близько 225 мг фармацевтично активної сполуки.

9. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що стабільна водна композиція має pH близько 4,5 при 25 °C.

10. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше одне з: H⁺, протонованої форми фармацевтично активної сполуки і/або їх комбінації.

11. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що кислота вибрана з групи, що складається з фумарової кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти,

хлоридної кислоти, бромідної кислоти, оцтової кислоти, лимонної кислоти, фосфатної кислоти, нітратної кислоти, сульфатної кислоти і аскорбінової кислоти.

12. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що кислота забезпечує хлорид-іони у водній композиції.

5 13. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що кислота є хлоридною кислотою.

14. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що при введенні пацієнту дози стабільної водної композиції, що містить близько 150 мг/мл фармацевтично активної сполуки і має об'єм близько 3 мл, у пацієнта досягається фізіологічна осмольність від близько 800 мОсмоль/кг до близько 900 мОсмоль/кг.

10 15. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що при введенні пацієнту дози стабільної водної рідкої композиції, що містить близько 75 мг/мл фармацевтично активної сполуки і має об'єм близько 3 мл, у вказаного пацієнта досягається фізіологічна осмольність, яка становить від близько 375 мОсмоль/кг до близько 475 мОсмоль/кг.

16. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-15, яка **відрізняється** тим, що композиція має мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з циклопролінтреоніну (дикетопіперазину), Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 10 днів при кімнатній температурі або через 20 днів при кімнатній температурі.

17. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-16, яка **відрізняється** тим, що композиція має мінімальну кількість одного або більше продуктів розкладу, вибраних з групи, що складається з дикетопіперазину, Thr-Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr, Pro-Pro-Thr-NH₂, Thr-Pro, Pro-Thr, Pro-Thr-NH₂, проліну і/або треоніну, через 1 місяць при 0 °C або нижче.

25 18. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-17, яка **відрізняється** тим, що композиція містить менше ніж 2 % дикетопіперазину і/або Pro-Thr-NH₂ відносно площі піка GLYX-13, отриманої за допомогою ВЕРХ, через 3 місяці при 40 °C.

19. Стабільна водна композиція за будь-яким з пп. 1-18, яка **відрізняється** тим, що композиція містить менше ніж близько 1 % або менше ніж близько 0,5 % дикетопіперазину і/або Pro-Thr-NH₂ відносно площі піка GLYX-13, отриманої за допомогою ВЕРХ, через 3 місяці при 40 °C.

20. Контейнер, що містить стабільну водну композицію за будь-яким з пп. 1-19, з якої отримують щонайменше одну однократну дозу.

21. Контейнер за п. 20, який **відрізняється** тим, що однократна доза має об'єм від близько 1 мл до близько 4 мл.

22. Контейнер за п. 20, який **відрізняється** тим, що однократна доза має об'єм близько 3 мл.

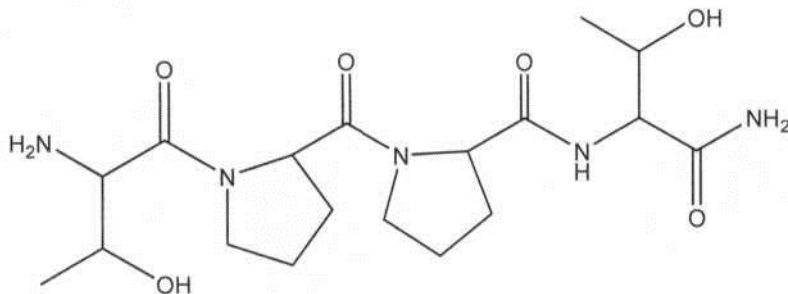
23. Попередньо наповнений шприц, що містить однократну дозу стабільної водної рідкої композиції за будь-яким з пп. 1-19.

24. Попередньо наповнений шприц за п. 23, який **відрізняється** тим, що однократна доза має об'єм від близько 1 мл до близько 4 мл.

25. Попередньо наповнений шприц за п. 23, який **відрізняється** тим, що однократна доза має об'єм близько 3 мл.

26. Композиція, що містить:

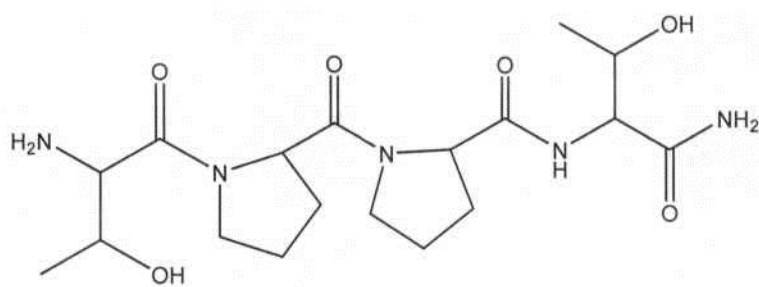
близько 150 мг/мл сполуки, представленої формулою:



45 воду для ін'єкцій; і

хлоридну кислоту; де вказана композиція має рН від близько 4,1 до близько 4,7 при 25 °C.

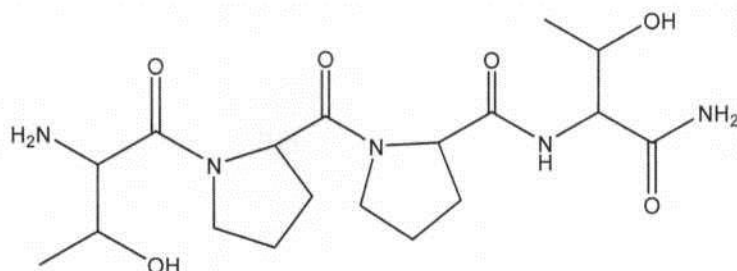
27. Фармацевтично прийнятна доза, придатна для ін'єкції, що містить: близько 450 мг сполуки, представленої формулою:



воду; і

кислоту, що забезпечує хлорид-іони у водній композиції, де вказана доза має рН близько 4,5 і об'єм близько 3 мл.

- 5 28. Фармацевтично прийнятна доза, придатна для ін'єкції, що містить: близько 225 мг сполуки, представленої формулою:

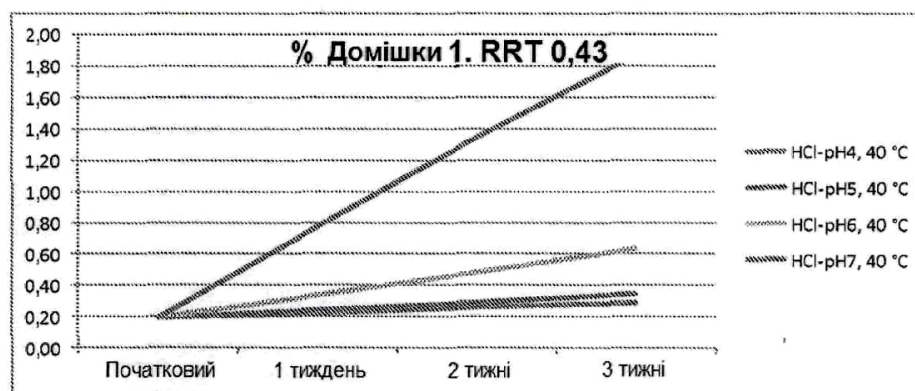


воду для ін'єкцій; і

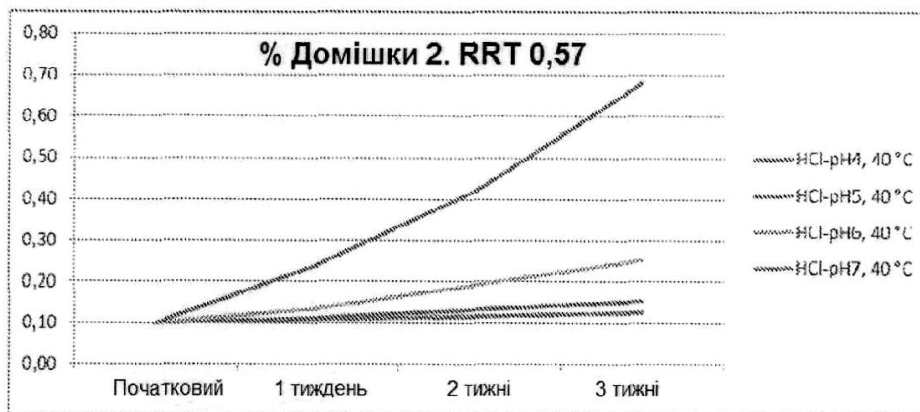
хлоридну кислоту, де вказана доза має рН близько 4,5 і об'єм близько 3 мл.

- 10 29. Доза за п. 27 або 28, яка **відрізняється** тим, що доза знаходиться у шприці або пробірці.
 30. Попередньо наповнений шприц або пробірка, що містить стабільну водну композицію за будь-яким з пп. 1-19.
 31. Композиція за будь-яким з пп. 1-19, яка **відрізняється** тим, що композицію отримують способом, який включає:
 15 (i) отримання першої комбінації, що містить фармацевтично активну сполуку і воду; і
 (ii) приведення в контакт першої комбінації з хлоридною кислотою або її джерелом у кількості, достатній для досягнення рН від близько 3,9 до близько 5,5.
 32. Спосіб лікування депресії у пацієнта, якому це необхідно, що включає введення ефективної кількості композиції за будь-яким з пп. 1-19.
 20 33. Спосіб за п. 32, який **відрізняється** тим, що депресія являє собою резистентну депресію.

Фігура 1. Демонструє утворення домішки 1 (% площі пролін-треонін-дикетопіперазину, RRT 0,43) з плином часу в залежності від рН.



Фігура 2. Утворення домішки 2 (% площі пролін-треонін-аміду, RRT 0,57) з плином часу в залежності від рН.



Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601