



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125747** (13) **C2**

(51) МПК (2022.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/609 (2006.01)

A61P 1/00

A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2018 02287</p> <p>(22) Дата подання заявки: 01.09.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 02.06.2022</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/213,016, 62/241,508</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 01.09.2015, 14.10.2015</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 12.11.2018, Бюл.№ 21</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 01.06.2022, Бюл.№ 22</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2016/050012, 01.09.2016</p>	<p>(72) Винахідник(и): Глік Гері Д. (US), Франчі Луїджі (US), Сантус Джанкарло (IT)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ФЬОСТ ВЕЙВ БАЙО, ІНК., P. O. Box 7805, Ann Arbor, Michigan 48107, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CN 102861014 A, 09.01.2013 WO 2015/065919 A1, 07.05.2015</p>
--	--

(54) СПОСОБИ ТА КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СТАНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ АНОМАЛЬНОЮ ЗАПАЛЬНОЮ ВІДПОВІДДЮ

(57) Реферат:

Винахід стосується твердої фармацевтичної композиції, що включає: внутрішню фазу, яка являє собою вологогранульований твердий препарат, що включає ніклезамід або його фармацевтично прийнятну сіль; один або кілька розпушувачів, один або кілька розріджувачів і один або кілька зв'язуючих речовин; і зовнішню фазу, що включає один або більше глідантів та/або один або більше змащувачів.

UA 125747 C2

Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США № 62/213,016, поданої 1 вересня 2015 року, а також попередньої заявки на патент США № 62/241,508, поданої 14 жовтня 2015 року; кожна із цих попередніх заявок включена в даний опис шляхом посилання у

5 повному обсязі.

Галузь техніки

В цьому описі представлені хімічні об'єкти (напр., сполука, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами; напр., сполука, така як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами; напр., така сполука, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами), що знаходять застосування, напр., у лікуванні одного або більше симптомів патології, яка характеризується аномальною запальною відповіддю (напр., запальних захворювань кишківника), у суб'єкта (напр., людини). В цьому описі також представлені композиції та інші способи їх використання і виготовлення.

Рівень техніки

Виразковий коліт (ВК) та хвороба Крона (ХК) є домінуючими хронічними запальними захворюваннями кишківника (ЗЗК) у людей. Ці розлади за своєю природою є аутоімунними та відбуваються за відсутності інфекцій. ЗЗК вражають до 2 000 000 американців (зі щорічним збільшенням на ~15 %) і пов'язані з непринятно високими показниками захворюваності та летальності. ЗЗК також є значним навантаженням на систему охорони здоров'я США, оскільки найефективнішими ліками є досить дорогі біологічні лікарські засоби.

ЗЗК настають у генетично сприйнятливих осіб в результаті неналежних імунних відповідей, обумовлених комплексними взаємодіями між стимулами зовнішнього середовища, мікробними факторами та імунною системою кишківника. Ознакою ЗЗК є надмірні імунні відповіді, що обумовлюють ураження шлунково-кишкових тканин, безпосередньо або шляхом вивільнення розчинних прозапальних медіаторів.

Т-клітини - це тип імунних клітин, що інфільтрують слизову оболонку кишківника і є ключовими рушіями ураження шлунково-кишкових тканин при ЗЗК. Ці клітини зберігаються і накопичуються у слизовій оболонці кишківника, оскільки нормальні фізіологічні механізми, спрямовані на вибраковування або знищення активованих Т-клітин, в умовах ЗЗК не працюють. Тоді як точна причина накопичення Т-клітин при ЗЗК повністю не ясна, важливими вважають хронічну активацію мікробними стимулами, а також цитокінове середовище у місцях запалення тканин шлунково-кишкового тракту. Незалежно від того, як саме зберігаються ці клітини, посилення загибелі Т-клітин у слизовій оболонці кишківника пов'язане із припиненням запальних явищ при ЗЗК і ліками, що є найбільш ефективними для ведення ЗЗК зі збереженням функції (частково) за допомогою вбивання наявних у кишках патогенних Т-клітин.

Хоча різні форми ЗЗК мають патофізіологічні та клінічні відмінності, терапевтичні підходи до лікування ЗЗК поділяють багато спільних елементів. Медичне ведення ЗЗК багато в чому емпіричне та використовує протизапальні або імуносупресивні лікарські засоби. Для лікування легких форм ЗЗК та як підтримувальну терапію при досягненні ремісії використовують саліцилазосульфапіридин та 5-аміносаліцилову кислоту. У пацієнтів з середніми та важкими формами захворювання застосовують кортикостероїди. Тим не менше, клінічної ремісії вдається досягти лише у ~60 % пацієнтів, і лише близько половини з них залишаються в ремісії після припинення лікування. Останній факт особливо важливий, оскільки тривале застосування кортикостероїдів тягне за собою значний ризик серйозних побічних ефектів.

Для лікування середніх та важких випадків ЗЗК можна також застосовувати імуносупресори, часто - як заміну стероїдної терапії. Однак імуносупресори (напр., азатиоприн), як правило, не здатні забезпечити контроль симптомів, і лікування супроводжується численними протипоказаннями та важкими побічними ефектами.

Ліками, які нерідко виявляють найкращу ефективність при лікуванні ЗЗК, є введені в системний кровообіг (шляхом ін'єкції або інфузії) моноклональні антитіла, що блокують ФНП-альфа, прозапальний цитокін, який виробляється в надлишку під час усіх форм ЗЗК (напр., ВК, ХК, хвороби "трансплантат проти хазяїна", целіакії, ятрогенного коліту, такого як індукований інгібіторами контрольних точок, тощо). Зниження рівнів ФНП-альфа в умовах ЗЗК має два наслідки. По-перше, як прозапальний цитокін, ФНП-альфа обумовлює ураження тканин. По-друге, високі рівні ФНП-альфа допомагають виживати Т-клітинам, які спричиняють хворобу, і блокування активності ФНП-альфа зрештою призводить до загибелі Т-клітин. Справді, при індукуванні загибелі клітин за допомогою засобів проти ФНП-альфа, таких як інфліксімаб, у

пацієнтів передбачуване клінічне покращення.

Хоч застосування засобів проти ФНП-альфа і ефективне, воно пов'язане із важкими системними побічними ефектами, які включають реактивацію латентних патогенів, явища гіперчутливості, рак і утворення аутоантитіл. Деякі пацієнти мають вроджену резистентність до засобів проти ФНП-альфа, і з часом резистентність розвивається майже у половини всіх пацієнтів, що демонстрували відповідь.

З вищевикладеного зрозуміло, що існує потреба у нових лікарських засобах для лікування ЗЗК, які були б більш ефективними, менш токсичними, дешевшими і зручнішими для введення порівняно зі стандартним лікуванням.

Ніклозамід (5-хлор-N-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-гідробензамід) - це галогенований саліциланлід, що належить до групи лікарських засобів, відомих як антигельмінтики. Антигельмінтики - це ліки, які застосовують у лікуванні інвазій паразитичних червів. Ніклозамід, який має низьку системну біодоступність та відмінний профіль безпеки, використовують для лікування інвазій широкого або рибного стьожаків, карликового ціп'яка та бичачого ціп'яка. Вважається, що ніклозамід інгібує окисне фосфорилування і стимулює активність аденозинтрифосфатази у мітохондріях цестод (напр., стьожаків), вбиваючи сколекс та ближні сегменти черва як *in vitro*, так і *in vivo* (див. Li Y. та ін., *Cancer Lett.* 2014 349, 8-14.).

Нещодавні дослідження встановили інші потенційні застосування ніклозаміду; напр., як потенційного протиракового агента (Id.); а також як агента для лікування, профілактики і/або полегшення симптомів діабету II типу і пов'язаних із діабетом розладів або ускладнень (див., напр., WO 2012/068274). У патенті США № 8,148,328 наведено, що ніклозамід посилює пероральну біодоступність певних пептидів.

Короткий опис винаходу

В цьому описі представлені хімічні об'єкти (напр., сполука, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами; напр., сполука, така як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами; напр., така сполука, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами), що знаходять застосування, напр., у лікуванні одного або більше симптомів патології, яка характеризується аномальною запальною відповіддю (напр., запальних захворювань кишківника), у суб'єкта (напр., людини). В цьому описі також представлені композиції та інші способи їх використання і виготовлення.

Цей опис частково базується на відкритті того, що ніклозамід вбиває виділені від хворих на ЗЗК пацієнтів патогенні Т-клітини і є ефективним у мишачих моделях ЗЗК. Не маючи наміру обмежуватись даною теорією, автори вважають, що описані тут хімічні об'єкти (напр., ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) від'єднують мітохондріальне дихання від окисного фосфорилування в одній або більше Т-клітинах, чим переривають мітохондріальний енергетичний цикл в одній або більше Т-клітинах та викликають загибель однієї або більше Т-клітин (напр., активованих Т-клітин). Було неочікувано виявлено, що описані тут хімічні об'єкти селективно націлюються на і вбивають Т-клітини, пов'язані з патологіями, які характеризуються аномальною запальною відповіддю (напр., патогенні Т-клітини у слизовій оболонці кишківника).

Описані тут хімічні об'єкти, способи та композиції надають терапевтичні можливості, що є не лише сильнодіючими та ефективними для знищення Т-клітин, але і вирішують проблеми токсичності, вартості та зручності, пов'язані з деякими стандартними способами лікування.

У певних варіантах виконання описані тут способи можна виконувати з використанням ніклозаміду, малої молекули зі встановленим добрим профілем безпечності, яка є затвердженим FDA антигельмінтним засобом.

Крім цього, описані тут хімічні об'єкти можна легко і ефективно вводити місцево, так щоб одержана в результаті системна біодоступність введеного хімічного об'єкта була відносно низькою, а одержана місцева біодоступність введеного хімічного об'єкта була відносно високою. Місцеве (несистемне) введення хімічного об'єкта у бажану зону лікування (напр., шлунково-кишковий тракт) значно знижує імовірність зазнавання пацієнтом системної токсичності, пов'язаної з деякими поточними стандартами лікування. Вищепереліченого можна досягти, наприклад, відбором хімічних об'єктів з відносно низькою пероральною біодоступністю (F) і/або використанням препаратів, які хімічно і/або структурно схильні мінімізувати системний вплив хімічного об'єкта (напр., препарат може бути складений так, щоб вивільнювати хімічний об'єкт при pH, наявному у цільовому відділі ШК-тракту).

З огляду на викладені вище переваги та окреслені вище ознаки очікується, що описані тут

хімічні об'єкти, способи та композиції будуть функціональними у різноманітних популяціях пацієнтів і/або менш чутливими до блоків у механізмах клітинної смерті. Більше того, можливість використовувати традиційні малі молекули, такі як ніклозамід, може допомогти знизити вартість і полегшити введення пацієнтові.

5 У деяких варіантах виконання описані тут способи та композиції придатні до використання в комбінованій терапії разом з різноманітними терапевтичними протоколами (напр., хіміотерапією і/або променевою терапією). У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти і способи можна використовувати для лікування побічних ефектів, викликаних такими терапевтичними протоколами, напр., запальних захворювань кишківника, викликаних хіміотерапевтичними імуномодуляторами, напр., інгібіторами контрольних точок, які у деяких випадках можуть бути неприпустимо важкими. Крім цього, очікується, що описані тут хімічні об'єкти, способи та композиції будуть корисними для певних резистентних до лікування популяцій пацієнтів, напр., такої, що не відповідає на або стійка до лікування засобами проти ФНП-альфа (напр., Хуміра, Енбрел, Ремікейд).

15 В одному з аспектів забезпечено способи індукування загибелі однієї або більше Т-клітин (напр., у травному і/або шлунково-кишковому тракті (ШКТ), шкірі, очах або суглобах) суб'єкта. Способи включають контактування однієї або більше Т-клітин з ефективною кількістю хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень.

20 В іншому аспекті забезпечено способи лікування суб'єкта, який знаходиться у стані, пов'язаному з нерегульованим (аномальним, посиленним) залученням і/або утриманням однієї або більше Т-клітин (напр., у травному і/або шлунково-кишковому тракті (ШКТ), шкірі, очах або суглобах) суб'єкта. Способи включають контактування однієї або більше Т-клітин з ефективною кількістю хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень.

25 У подальшому аспекті забезпечено способи лікування суб'єкта, який знаходиться у стані, пов'язаному з нерегульованою (аномальною, посиленою) активацією однієї або більше Т-клітин (напр., у травному і/або шлунково-кишковому тракті (ШКТ), шкірі, очах або суглобах) суб'єкта. Способи включають контактування однієї або більше активованих Т-клітин з ефективною кількістю співкристала, який включає (i) мітохондріальний роз'єднувальний агент чи його фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат; і (ii) один або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів згідно наведених у цьому документі визначень.

30 В одному з аспектів забезпечено способи лікування стану (або одного чи більше його симптомів), який характеризується аномальною запальною відповіддю, у суб'єкта, який цього потребує (напр., аутоімунного розладу, напр., запального захворювання кишківника). Способи включають введення суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень.

35 В іншому аспекті забезпечено способи лікування стану (або одного чи більше його симптомів), який характеризується аномальною запальною відповіддю, у суб'єкта, який цього потребує (напр., аутоімунного розладу, напр., запального захворювання кишківника). Способи включають поверхневе та місцеве введення суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень.

40 У подальшому аспекті забезпечено способи лікування аутоімунного коліту (або одного чи більше його симптомів). Способи включають поверхневе та місцеве введення суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу;

напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень.

В одному з аспектів забезпечено способи лікування у суб'єкта стану (або одного чи більше його симптомів), вибраного з групи, що складається з целиакії, синдрому подразненого кишківника, мукозиту, увеїту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, мікроскопічного коліту, радіаційного ентериту, ревматоїдного артрити, вовчака, склеродермії, псоріазу, шкірної Т-клітинної лімфоми, гострої хвороби "трансплантат-проти-хазяїна" та хронічної хвороби "трансплантат-проти-хазяїна". Способи включають поверхневе та місцеве введення суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень.

В одному з аспектів забезпечено співкристал, який включає: (i) мітохондріальний роз'єднувальний агент чи його фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат; і (ii) один або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів.

Визначення

Задля полегшення розуміння викладеної тут інформації нижче наведені визначення ряду термінів. В цілому застосована тут і далі номенклатура, а також описані тут і далі лабораторні процедури з органічної хімії, медичної хімії та фармакології є добре відомими та загальнозживаними в даній галузі техніки. Якщо не вказано інше, всі використані тут і далі технічні та наукові терміни мають в цілому таке ж значення, як їх розуміє середній фахівець в галузі, до якої належить даний винахід. Кожен із патентів, заявок, опублікованих заявок та інших публікацій, згаданих у цьому описі та додатках, включений у даний документ шляхом посилання у повному обсязі.

Термін "травний тракт" слід розуміти як такий, що охоплює рот, глотку, стравохід, шлунок, тонкий кишківник (дванадцятипалу, порожню та клубову кишки), товстий кишківник (сліпу, ободову та пряму кишки) та анус.

Термін "ротова порожнина" слід розуміти як такий, що охоплює рот, глотку та стравохід.

Термін "шлунково-кишковий тракт", або "ШК-тракт", слід розуміти як такий, що охоплює шлунок, тонкий кишківник (дванадцятипалу, порожню та клубову кишки), товстий кишківник (сліпу, ободову та пряму кишки) та анус.

Термін "прийнятний", вжитий тут і далі стосовно препарату, композиції або інгредієнта, означає, що вони не чинять стійкого шкідливого впливу на загальне здоров'я суб'єкта, який одержує лікування.

"АФІ" позначає активний фармацевтичний інгредієнт.

Терміни "ефективна кількість" або "терапевтична ефективна кількість" тут і далі позначають кількість введеного хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал), якої достатньо, щоб до певної міри полегшити один або більше з симптомів захворювання або стану, які лікують. Результат включає зменшення і/або полегшення проявів, симптомів або причин захворювання, або ж будь-яку іншу бажану зміну біологічної системи. Наприклад, "ефективна кількість" для терапевтичних застосувань є потрібною для забезпечення клінічно значущого ослаблення симптомів захворювання кількістю композиції, що включає сполуку згідно даного опису. Належну "ефективну" кількість у кожному окремому випадку визначають за допомогою будь-якої придатної методики, такої як дослідження з підвищенням дози.

Термін "допоміжна речовина" або "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" означає фармацевтично прийнятні матеріал, композицію або засіб доставки, такі як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, носій, розчинник або інкапсулюючий матеріал. В одному із варіантів виконання кожен компонент є "фармацевтично прийнятним" у тому сенсі, що він сумісний з іншими інгредієнтами фармацевтичного препарату і придатний для застосування в контакт з тканиною або органом людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, імуногенності або інших проблем чи ускладнень, відповідає припустимому відношенню користь/ризик. Див., напр., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е вид.; Lippincott Williams & Wilkins: Філадельфія, Пенсильванія, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6-е вид.; під ред. Rowe та ін.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:

2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3-е вид.; під ред. Ash та Ash; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2-е вид.; під ред. Gibson; CRC Press LLC: Бока-Ратон, Флорида, 2009.

5 Термін "фармацевтично прийнятна сіль" позначає таку форму сполуки, яка не заподіює
 значного подразнення організму, котрому її вводять, і не нейтралізує біологічну активність та
 властивості сполуки. У певних випадках фармацевтично прийнятні солі отримують реакцією
 описаної тут сполуки з такими кислотами, як хлоридна кислота, бромідна кислота, сірчана
 кислота, азотна кислота, ортофосфатна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова
 10 кислота, п-толуенсульфонова кислота, саліцилова кислота і т.п. У певних випадках
 фармацевтично прийнятні солі отримують реакцією описаної тут сполуки, яка має кислотну
 групу, з основою, одержуючи таку сіль, як сіль амонію, сіль лужного металу, таку як натрієва або
 калієва сіль, сіль лужноземельного металу, таку як кальцієва або магнієва сіль, сіль таких
 органічних основ, як дициклогексиламін, N-метил-D-глюкамін, трис(гідроксиметил)метиламін, а
 також солі таких амінокислот, як аргінін, лізин і т.п., або ж іншими попередньо визначеними
 15 методами. Фармакологічно прийнятні солі не обмежені конкретними варіантами, допоки їх
 можна застосовувати у лікарських засобах. Приклади солей, утворених описаними тут
 сполуками з основами, включають наступні: солі з такими неорганічними основами, як натрій,
 калій, магній, кальцій та алюміній; солі з такими органічними основами, як метиламін, етиламін
 та етаноламін; солі з такими основними амінокислотами, як лізин і орнітин; а також солі амонію.
 20 Солі можуть являти собою солі-адукти, конкретними прикладами яких є солі-адукти з
 наступними кислотами: такі мінеральні кислоти, як хлоридна кислота, бромідна кислота,
 йодидна кислота, сірчана кислота, азотна кислота і ортофосфатна кислота; такі органічні
 кислоти, як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота,
 малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна
 25 кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота і
 етансульфонова кислота; такі кислотні амінокислоти, як аспарагінова кислота і глутамінова
 кислота.

Термін "фармацевтична композиція" позначає суміш описаної тут сполуки з іншими
 хімічними компонентами (які тут і далі збірно позначені як "допоміжні речовини"), такими, як
 носії, стабілізатори, розріджувачі, диспергатори, суспендувальні агенти і/або загущувачі.
 Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки в організм. В галузі існують численні
 методи введення сполук, включно з, але не обмежуючись ними: ректальним, пероральним,
 внутрішньовенним, аерозольним, парентеральним, очним, інгаляційним та поверхневим
 застосуванням.

35 Термін "суб'єкт" позначає тварину, включаючи, але не обмежуючись ними, примата (напр.,
 людину), мавпу, корову, свиню, вівцю, козу, коня, собаку, kota, кроля, щура або мишу. На
 позначення, наприклад, такого суб'єкта-савця, як людина, терміни "суб'єкт" та "пацієнт" тут і
 далі використовуються взаємозамінно.

Терміни "лікувати" та "лікування" у контексті лікування захворювання або розладу слід
 40 розуміти як такі, що охоплюють полегшення чи пригнічення розладу, захворювання або стану,
 або ж одного чи більше з симптомів, пов'язаних із розладом, захворюванням або станом; або
 сповільнення прогресування, поширення або погіршення захворювання, розладу або стану чи
 одного або більше з їх симптомів. Нерідко корисні наслідки терапевтичного агента, які
 виникають у суб'єкта, не призводять до повноговиліковування захворювання, розладу або
 45 стану.

Тут і далі терміни "алкіл" та префікс "алк-" охоплюють групи як з нерозгалуженим, так і з
 розгалуженим ланцюгом, а також циклічні групи, тобто циклоалкіли. "C₂₋₁₀ алкеніл" позначає
 розгалужену або нерозгалужену вуглеводневу групу, яка містить один або більше подвійних
 зв'язків та має від 2 до 10 атомів Карбону. "C₂₋₁₀ алкініл" позначає розгалужену або
 50 нерозгалужену вуглеводневу групу, яка містить один або більше потрійних зв'язків та має від 2
 до 10 атомів Карбону. "C₂₋₆ гетероцикліл" позначає стабільне 5-7-членне моноциклічне або 7-14-
 членне біциклічне гетероциклічне кільце, яке є насиченим, частково ненасиченим або
 ненасиченим (ароматичним) і складається з 2-6 атомів Карбону та 1, 2, 3 або 4 гетероатомів,
 незалежно вибраних із групи, яка складається з N, O та S, а також охоплює будь-яку біциклічну
 55 групу, де будь-яке з вищевизначених гетероциклічних кілець сконденсоване з бензеновим
 кільцем. "C₆₋₁₂ арил" позначає ароматичну групу, яка має кільцеву систему, що складається з
 атомів Карбону зі спряженими електронами (напр., феніл). "C₇₋₁₄ алкарил" позначає алкіл,
 заміщений арильною групою (напр., бензилом, фенетилом або 3,4-дихлорфенетилом), який має
 від 7 до 14 атомів Карбону. "C₃₋₁₀ алкгетероцикліл" позначає заміщену алкілом гетероциклічну
 60 групу. "C₁₋₁₀ гетероалкіл" позначає розгалужену або нерозгалужену алкільну, алкенільну або

алкінільну групу, яка на додачу до одного або більше гетероатомів має від 1 до 10 атомів Карбону, де один або більше метиленів (CH₂) або метинів (CH) замінені на азот, кисень, сірку, карбоніл, тіокарбоніл, фосфорил або сульфоніл. Термін "ацил" позначає хімічну групу формули R—C(O)—, де R вибраний з C₁₋₁₀ алкілу, C₁₋₁₀ алкенілу, C₁₋₁₀ алкінілу, C₂₋₆ гетероциклілу, C₆₋₁₂ арилу, C₇₋₁₄ алкарилу, C₃₋₁₀ алкгетероциклілу, C₁₋₁₀ гетероалкілу і т.п. У певних варіантах ацил є хімічною групою формули R—C(O)—, де R вибраний з C₁₋₁₀ алкілу, C₁₋₁₀ алкенілу, C₁₋₁₀ алкінілу, C₂₋₆ гетероциклілу, C₆₋₁₂ арилу, C₇₋₁₄ алкарилу, C₃₋₁₀ алкгетероциклілу та C₁₋₁₀ гетероалкілу. Кожна із вищеперелічених груп незалежно одна від одної може бути заміщеною або незаміщеною. Приклади замісників включають алкокси-, арилокси-, сульфгідрильну, алкілтію-, арилтію-, галогенідну, гідроксильну, фторалкільну, перфторалкільну, аміно-, аміноалкільну, дизаміщену аміно-, четвертинну аміно-, гідроксиалкільну, карбоксиалкільну та карбоксильну групи.

Деталі одного або більше варіантів виконання винаходу викладені у доданих фігурах та нижченаведеному описі. Інші ознаки та переваги винаходу будуть очевидними з опису та фігур, а також із формули винаходу.

Опис фігур

Фіг. 1 містить графіки, які демонструють, що ніклозамід викликає загибель Т-клітин власної пластинки слизової оболонки, взятих від пацієнтів з активним ЗЗК. МКВП (мононуклеарні клітини власної пластинки) суб'єктів з ЗЗК виділяли з ділянки кишківника з макроскопічно видимим запаленням і обробляли ДМСО або ніклозамідом (10 мкМ) протягом 16 годин. Загибель Т-клітин власної пластинки (CD3⁺) визначали вимірюванням забарвлення 7-AAD методом проточної цитометрії.

Фіг. 2 містить графіки та зображення, які демонструють, що ніклозамід є стабільно дієвим у мишачій ТНБС-моделі виразкового коліту при ректальному (місцевому) введенні, але не при введенні шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції (системно).

На Фіг. 3А-3С показані компоненти зразка пристрою доставки клізми (на Фіг. 3А показаний флакон, на Фіг. 3В показана ламка капсула, і на Фіг. 3С показана ректальна канюля (верхня стрілка) та окремий пакет "flow pack" (нижня стрілка).

Фіг. 4А являє собою графік, на якому показано, що суспензія ніклозаміду при ректальному введенні в дозі 30 мг/кг на 1-й та 2-й день призводить до відновлення маси тіла, початково втраченої через ТНБС-індукований коліт. У необроблених або оброблених лише носієм контрольних мишей відновлення маси не відбувалося.

Фіг. 4В являє собою графік, на якому на підставі Г&Е-аналізу біопсії ободової кишки показано, що суспензія ніклозаміду при ректальному введенні в дозі 30 мг/кг на 1-й та 2-й день має своїм результатом значно нижчий показник тяжкості коліту порівняно із контрольними обробленими носієм мишами або мишами, які одержували лише ТНБС і ніякого іншого лікування.

Фіг. 4С містить графіки, які демонструють експресію прозапальних цитокінів у тканинах біоптату кишківника, виявлену ПЛР в реальному часі. Вплив ТНБС у присутності носія підвищує експресію ФНПа, ІФНу та ІЛ-17А порівняно з ЕтОН-контрольними тваринами, які не одержували ТНБС. Ніклозамід, введений ректально у дозі 0,03, 3,0 та 30 мг на кг маси тіла, дозозалежно знижує рівень РНК кожного цитокіна відносно експресії РНК β-актину, який використали як ген "домашнього господарства" для нормалізації.

Фіг. 5 являє собою графік, на якому показано, що ніклозамід у дозі 5 мкМ викликає зменшення кількості Т-клітин МНВП людини, які продукують прозапальні цитокіни, включаючи ФНП, ІФН та ІЛ-17А, порівняно з негативним контролем, де використали лише носій.

Фіг. 6 являє собою графік, на якому показано, що ніклозамід у дозі 5 мкМ викликає зменшення ΔΨ_m Т-клітин МНВП людини порівняно з негативним контролем.

Детальний опис винаходу

В цьому описі представлені хімічні об'єкти (напр., сполука, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами; напр., сполука, така як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами; напр., така сполука, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал і/або комбінація з лікарськими засобами), що знаходять застосування, напр., у лікуванні одного або більше симптомів патології, яка характеризується аномальною запальною відповіддю (напр., запальних захворювань кишківника), у суб'єкта (напр., людини). В цьому описі також представлені композиції та інші способи їх використання і виготовлення.

Хімічні об'єкти

Оцінка активності хімічних об'єктів як мітохондріальних роз'єднувальних агентів

Не маючи наміру обмежуватись даною теорією, автори вважають, що описані тут хімічні об'єкти спроможні від'єднувати мітохондріальне дихання від окисного фосфорилування в одній або більше Т-клітинах, чим переривають мітохондріальний енергетичний цикл в одній або більше Т-клітинах та викликають загибель однієї або більше Т-клітин (напр., активованих Т-клітин). Спроможність хімічного об'єкта від'єднувати мітохондріальне дихання від окисного фосфорилування в одній або більше Т-клітинах можна оцінити за допомогою загальноприйнятих аналізів, відомих з рівня техніки.

Наприклад, для вивчення потенційного впливу сполук на Т-клітини *in vitro* можна використати модель на Т-клітинах лінії Jurkat. Ця клітинна лінія дозволяє дослідити стимули і механізми, що регулюють функцію мітохондрій та виживання Т-клітин. Оскільки Jurkat є Т-клітинами, то вони зовнішньо подібні до лімфоцитів та відтворюються в суспензійній культурі. Клітини Jurkat також містять дихальні мітохондрії, а отже, дають можливість оцінити відповідь на мітохондріальні роз'єднувачі, напр., ніклозамід. Роз'єднання ідентифікують і кількісно вимірюють за падінням електрохімічного градієнту на внутрішній мембрані мітохондрій ($\Delta\Psi_m$), за яким не наступає відповідне зростання окисного фосфорилування. Були проведені експерименти для виявлення змін $\Delta\Psi_m$ в яких влаштовували умови з додаванням певної концентрації олігоміцину для незворотнього інгібування F_1F_0 -АТФази і блокування окисного фосфорилування, з метою продемонструвати, що падіння $\Delta\Psi_m$ відображає роз'єднання, оскільки відбувається незалежно від зростання мітохондріального окисного фосфорилування. Див. Приклад 1.

В якості наступного прикладу, мононуклеарні клітини власної пластинки (МКВП) людського кишківника частково складаються з Т-клітин, які є посередниками у фізіологічних та патологічних процесах, включаючи запальні захворювання кишківника. МКВП можна виділити з біопсій людських тканин. Після виділення Т-клітини МКВП в належних умовах культивування залишаються життєздатними *ex vivo* протягом періодів часу, які уможливають експерименти *ex vivo*. Ці клітини можна використовувати для дослідження механізмів, які регулюють їх мітохондріальну функцію та виживання. Вони містять дихальні мітохондрії, а отже, можна оцінити їх відповідь на мітохондріальні роз'єднувачі, такі як ніклозамід. Цю клітинну модель можна використовувати разом з олігоміцином, який блокує окисне фосфорилування, і ТМРМ для відслідковування $\Delta\Psi_m$, як описано у Прикладі 1. Див. Приклад 2.

Хімічні об'єкти, що виявляють активність мітохондріального роз'єднувального агента, також можуть включати ті, що виявляють слабе роз'єднання, яке означає рівень витоку протонів, скомпенсований підвищеним споживанням кисню мітохондріями, щоб попередити значне падіння трансмембранного потенціалу.

Фізико-хімічні властивості хімічних об'єктів

У деяких варіантах виконання краще, коли результуюча системна біодоступність введеного хімічного об'єкта є відносно низькою, а результуюча місцева біодоступність введеного хімічного об'єкта є відносно високою. Вищепереліченого можна досягти, наприклад, відбором хімічних об'єктів з відносно низькою пероральною біодоступністю (F), де:

$$F = F_a \times F_g \times F_h$$

де F_a = абсорбована частина; F_g = частина, що уникає метаболізму в кишківнику; та F_h = частина, що уникає метаболізму в печінці (див. Filipski K.J. та ін., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13, 776-802). Як зрозуміло кваліфікованому фахівцю в галузі, на ступінь пероральної біодоступності можуть впливати різноманітні фізико-хімічні характеристики, такі як молекулярна маса ("ММ"), $\log P$, кількість донорів водневого зв'язку ("ДВЗ"), кількість акцепторів водневого зв'язку ("АВЗ"), кількість здатних до обертання зв'язків ("ОЗ") та площа полярної поверхні ("ППП"). Загальновизнано, що добра пероральна біодоступність, як правило, спостерігається у сполук з наступними характеристиками: $MM \leq 500$, $\log P \leq 5$, $ДВЗ \leq 5$, $АВЗ \leq 10$, $ОЗ \leq 10$, $ППП \leq 140$ (ld.). Відповідно, необмежувальна стратегія проектування та відбору хімічних об'єктів з відносно низькою пероральною біодоступністю (F) може включати відбір фізико-хімічних характеристик, які надають властивостей поза межами переважного діапазону пероральних лікарських сполук (ld.).

У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти (включно з їхніми фармацевтично прийнятними солями і/або гідратами і/або співкристалами) мають пероральну біодоступність (F) менш ніж приблизно 50 %, або менш ніж приблизно 40 %, або менш ніж приблизно 30 %, або менш ніж приблизно 20 %, або менш ніж приблизно 10 %, або менш ніж приблизно 5 %, або менш ніж приблизно 2 %, або менш ніж приблизно 1 %. У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти мають пероральну біодоступність (F) менш ніж приблизно 20 %, напр., менш ніж приблизно 19 %, менш ніж приблизно 18 %, менш ніж приблизно 17 %, менш ніж приблизно 16 %, менш ніж приблизно 15 %, менш ніж приблизно 14 %, менш ніж приблизно 13 %, менш ніж

приблизно 12 %, менш ніж приблизно 11 %, менш ніж приблизно 10 %, менш ніж приблизно 9 %, менш ніж приблизно 8 %, менш ніж приблизно 7 %, менш ніж приблизно 6 %, менш ніж приблизно 5 %, менш ніж приблизно 4 %, менш ніж приблизно 3 %, менш ніж приблизно 2 %, менш ніж приблизно 1 % або менш ніж приблизно 0,5 %.

5 У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти (включно з їхніми фармацевтично прийнятними солями і/або гідратами і/або співкристалами) мають відносно слабку розчинність у воді. Слабка розчинність у воді означає, що розчинність сполуки у воді при 20 °C є меншою, ніж або дорівнює 10 мг/мл. У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти мають розчинність у воді меншу, ніж або рівну 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 150 100, 90, 80, 70, 10
10 60, 50, 40, 30, 20 мікрограм/мл, або більше того, 10, 5 чи 1 мікрограм/мл, або більше того, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 150, 100 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 чи 10 нг/мл, або меншу, ніж 10 нг/мл, за вимірювання при 20 °C.

У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти (включно з їхніми фармацевтично прийнятними солями і/або гідратами і/або співкристалами) мають відносно слабку проникність лікарської речовини. Вимірювання проникності базуються непрямо - на ступеневі абсорбції лікарської речовини у людей і прямо - на вимірюванні швидкостей перенесення маси через людську кишкову мембрану. Альтернативно можна використовувати системи без залучення людини, здатні передбачати абсорбцію лікарської речовини у людей (такі, як методи культивування *in-vitro*). Лікарську речовину вважають високопроникною, коли визначений ступінь абсорбції у людей приблизно дорівнює 90 % або більше від введеної дози, на підставі визначення матбалансу або порівняно з внутрішньовенною дозою. В інших випадках лікарську речовину вважають слабкопроникною (див., напр.,
15 https://books.google.com/books?id=4cfzT2ZY8hUC&pg=PA102&lpg=PA102&dq=low+permeability+drug+definition&source=bl&ots=WXEDT3C0sL&sig=g1laf7e47KJ-SSV4loN8RSs_sM&hl=en&sa=X&ved=0CFAQ6AEwBmoVChMlrv_6oL7FwxIVxBmSCh02ugoi#v=onepage&q=low%20permeability%20drug%20definition&f=false).

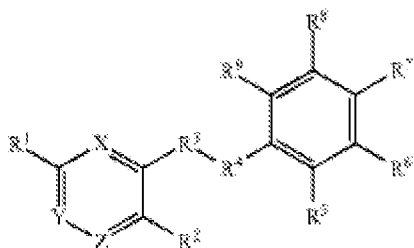
У деяких варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти можуть являти собою лікарську речовину, що належить до класу II за БСК, або її фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат і/або співкристал. В інших варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти можуть являти собою лікарську речовину, що належить до класу IV за БСК, або її фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат і/або співкристал.

Хімічні об'єкти

Ніклозамід та аналоги ніклозаміду

У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт може бути ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю і/або гідратом; напр., такою сполукою, як аналог ніклозаміду, або її фармацевтично прийнятною сіллю і/або гідратом. Аналоги ніклозаміду означають сполуки, в яких один або більше відмінними атомами, функціональних груп або субструктур ніклозаміду заміщені одним або більше відмінними атомами, групами або субструктурами.

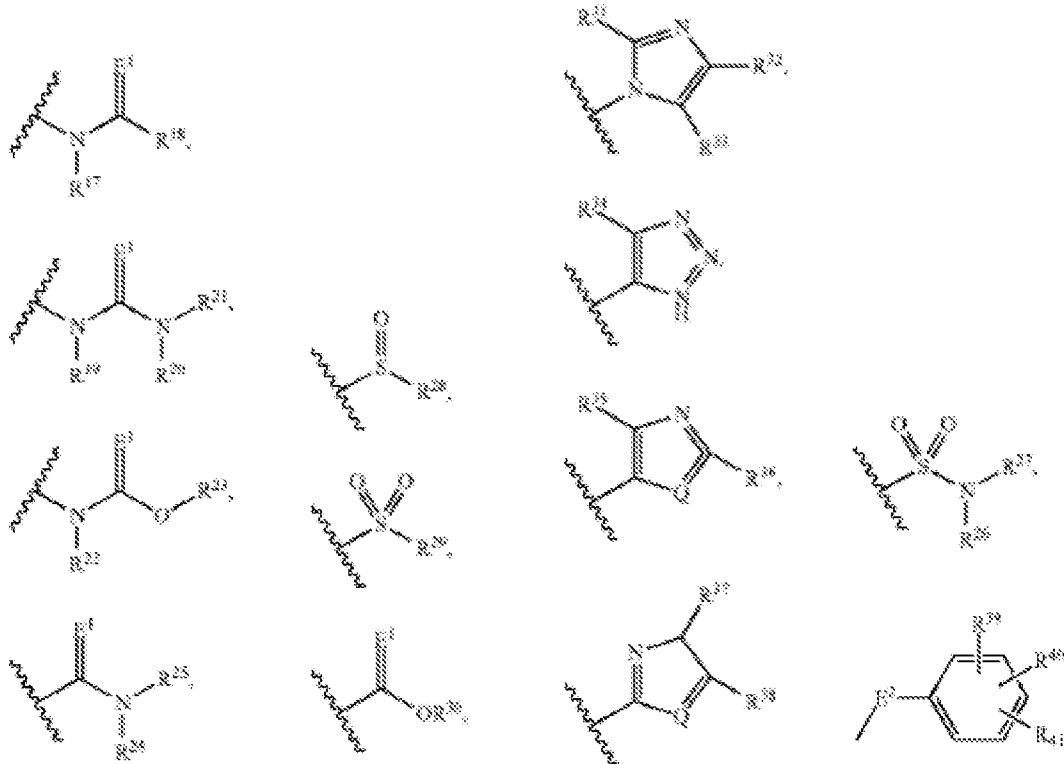
У певних варіантах виконання хімічний об'єкт може бути сполукою формули I:



40

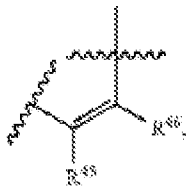
(I)

де X є N або CR¹⁰; Y є N або CR¹¹; Z є N або CR¹²; і кожен з R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ та R¹² незалежно вибраний з H, галогеніду (F, Cl, Br або I), NO₂, OH, OR¹³, SR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, CN, CF₃, C₁₋₁₀ алкілу, C₂₋₁₀ алкенілу, C₂₋₁₀ алкінілу, C₂₋₆ гетероциклілу, C₆₋₁₂ арилу, C₇₋₁₄ алкарилу, C₃₋₁₀ алкгетероциклілу, C₁₋₁₀ гетероалкілу, або описується однією з наступних формул:

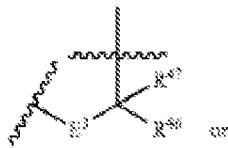


У сполуках формули I R^3 та R^4 незалежно вибрані з групи, яка складається з $C=O$, $C=S$, $C=NR^{42}$, NH , NR^{43} , $CHOR^{44}$, CH_2 і т.п. Групи R^2 та R^4 ; X та R^4 ; R^5 та R^3 ; R^9 та R^3 можуть комбінуватися для утворення шестичленного кільця за допомогою сполучень, описаних однією з груп:

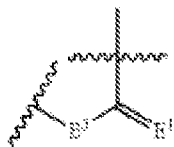
5



XV



XVI



XVII

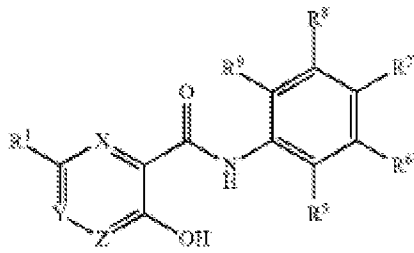
Для сполук формули I кожен E^1 незалежно є O , S або NR^{42} ; кожен E^2 незалежно є $CR^{49}R^{50}$, O або S ; кожен E^3 незалежно є $CR^{51}R^{52}$, O , S або NR^{53} ; кожен Q незалежно є O , S або NR^{54} . R^{13} та R^{14} кожен незалежно являють собою ацил, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{2-6} гетероцикліл, C_{6-12} арил, C_{7-14} алкаріл, C_{3-10} алкгетероцикліл, C_{1-10} гетероалкіл; R^{18} , R^{23} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{42} , R^{54} кожен незалежно являють собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{2-6} гетероцикліл, C_{6-12} арил, C_{7-14} алкаріл, C_{3-10} алкгетероцикліл, C_{1-10} гетероалкіл; R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{51} , R^{52} та R^{53} кожен незалежно являють собою H , C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{2-6} гетероцикліл, C_{6-12} арил, C_{7-14} алкаріл, C_{3-10} алкгетероцикліл, C_{1-10} гетероалкіл; R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{49} та R^{50} кожен незалежно являють собою H , галогеніду, NO_2 , CN , CF_3 , C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10}

10

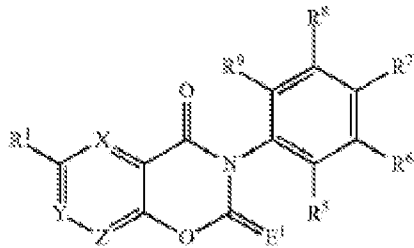
15

алкініл, C₂₋₆ гетероциклілі, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₄ алкарил, C₃₋₁₀ алкгетероциклілі або C₁₋₁₀ гетероалкілі.

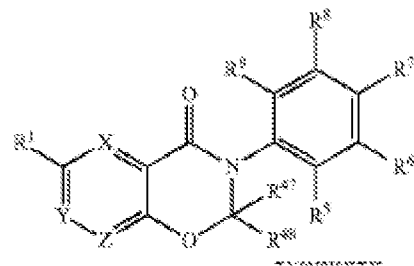
У певних варіантах виконання хімічний об'єкт може бути сполукою будь-якої з формул XVIII-XXI:



XVIII

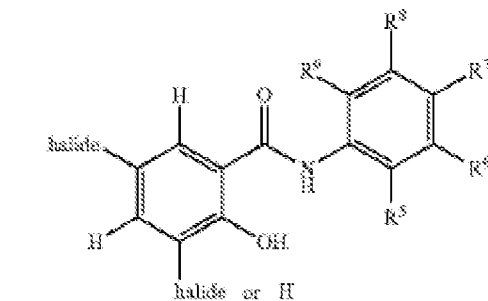


XIX



XX

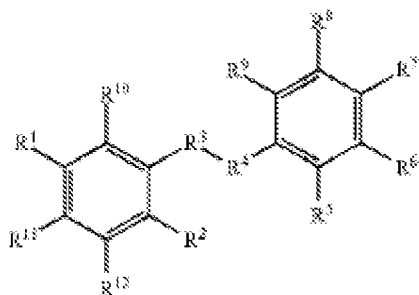
5



XXI

де X, Y, Z, E¹, R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁴⁷ та R⁴⁸ відповідають визначеним вище.

У певних варіантах виконання хімічний об'єкт може бути сполукою формули XXII:



XXII

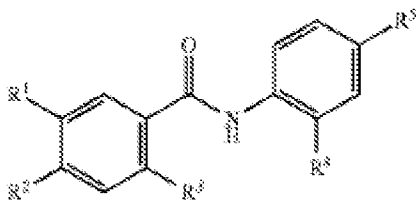
10

де R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ та R¹² незалежно вибрані з групи, яка складається з H, галогеніду, NO₂, CF₃, OH, ацилу, CN, C₁-C₁₀ алкілу (більш бажано C₁-C₃ алкілу), C₁-C₁₀ гетероалкілу (більш бажано C₁-C₃ гетероалкілу); і де R³ та R⁴ відповідають визначеним вище. У певних варіантах виконання R³ являє собою C=O, тоді як R⁴ являє собою NH, або R³ являє собою NH, тоді як R⁴ являє собою C=O. У цих, а також певних інших варіантах виконання

присутні лише два із R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} та R^{12} , і один з них являє собою Н або ОН, тоді як інший являє собою галоген (напр., Cl, Br або F). В інших варіантах виконання один із R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} та R^{12} являє собою Н або ОН, один із R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} та R^{12} являє собою галоген (напр., Cl, Br або F), а інші являють собою гідроген.

5 У цих, а також певних інших варіантах виконання присутні лише два із R^5 , R^6 , R^7 , R^8 та R^9 , і вони являють собою NO_2 та галоген (напр., Cl, Br або F). В інших варіантах виконання один із R^5 , R^6 , R^7 , R^8 та R^9 являє собою NO_2 , один із R^5 , R^6 , R^7 , R^8 та R^9 являє собою галоген (напр., Cl, Br або F), а інші являють собою гідроген. У певних варіантах виконання аналоги ніклозаміду включають, але не обмежуються ними, аналоги ніклозаміду, в яких одна з галогеногруп
10 переміщена у межах того самого кільця або обидві галогеногрупи переміщені у межах того самого кільця, ніклозаміди, у яких нітрогрупа переміщена у межах того самого кільця, аналоги ніклозаміду, в яких гідроксильна група переміщена у межах того самого кільця, аналоги ніклозаміду, в яких переміщені і галогено-, і гідрокси- і/або нітрогрупа з утриманням замісників всередині ароматичного кільця, сполуки за виключенням тих, у яких (2-хлор-4-нітрофеніл) замінений на (3-хлор-4-нітрофеніл), аналоги ніклозаміду, в яких переміщені нітро- і гідроксигрупи, аналоги ніклозаміду, що містять одну заміну галогену, аналоги ніклозаміду, що містять подвійну заміну галогену, аналоги ніклозаміду, що містять заміну Cl— на Br—, аналоги ніклозаміду, що містять заміну Cl— на F—, і т.п.

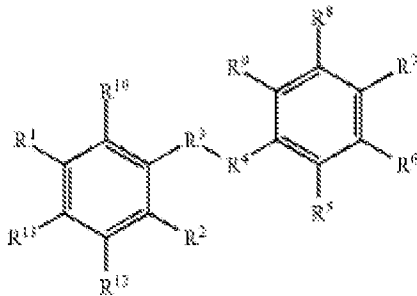
У певних варіантах виконання аналоги ніклозаміду включають, але не обмежуються ними, сполуки згідно формули XXIII:



XXIII

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 присутні або відсутні незалежно один від одного, і якщо присутні, то незалежно вибрані з групи, яка складається з Cl, Br, алкілу, метилу, гідроксильного алкілу і т.п. Ці аналоги наведені з метою ілюстрації, але не обмеження.

25 У певних варіантах виконання хімічний об'єкт може бути сполукою формули XXIV або її фармацевтично прийнятною сіллю і/або гідратом:

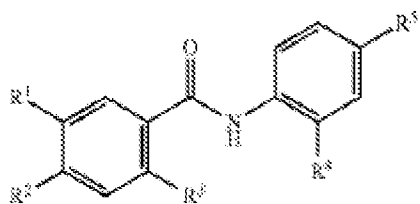


(XXIV)

30 де R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^{12} незалежно вибрані з групи, яка складається з Н, галогеніду, NO_2 , CF_3 , ОН, ацилу, CN, C_1 - C_{10} алкілу (більш бажано C_1 - C_3 алкілу) та C_1 - C_{10} гетероалкілу (більш бажано C_1 - C_3 гетероалкілу); і де R^3 являє собою $\text{C}=\text{O}$, а R^4 являє собою NH; або R^3 являє собою NH, а R^4 являє собою $\text{C}=\text{O}$, і при цьому принаймні один із R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^{12} відрізняється від Н.

У певних із цих варіантів виконання два із R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} та R^{12} незалежно вибрані з галогеніду, NO_2 , CF_3 , ОН, ацилу, CN, C_1 - C_{10} алкілу (більш бажано C_1 - C_3 алкілу) та C_1 - C_{10} гетероалкілу (більш бажано C_1 - C_3 гетероалкілу), а інші являють собою Н; і два з R^5 , R^6 , R^7 , R^8 та R^9 незалежно вибрані з галогеніду, NO_2 , CF_3 , ОН, ацилу, CN, C_1 - C_{10} алкілу (більш бажано C_1 - C_3 алкілу) та C_1 - C_{10} гетероалкілу (більш бажано C_1 - C_3 гетероалкілу), а інші являють собою Н.

У певних варіантах виконання хімічний об'єкт може бути сполукою формули XXV або її фармацевтично прийнятною сіллю і/або гідратом.



(XXV)

де один або більше з R¹, R², R³, R⁴ та R⁵ являє собою галогенід, NO₂, CF₃, OH, ацил, CN, C₁-C₁₀ алкіл (більш бажано C₁-C₃ алкіл), або C₁-C₁₀ гетероалкіл (більш бажано C₁-C₃ гетероалкіл); а інші являють собою гідроген.

5 Приклади аналогів ніклозаміду включають, але не обмежуються ними, зображені в Таблицях 1-3.

Таблиця 1

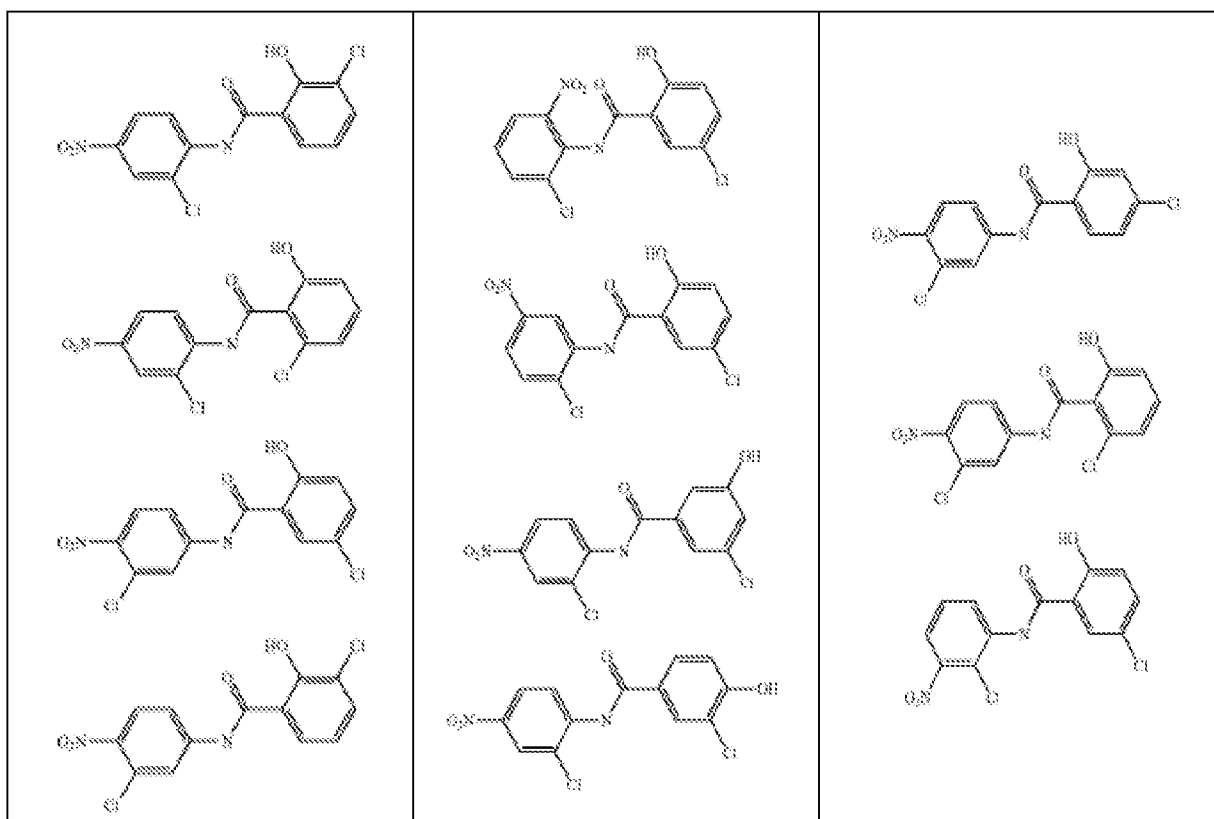


Таблица 1 (продовження)

Таблица 1 (продовження)

Таблица 1 (продовження)

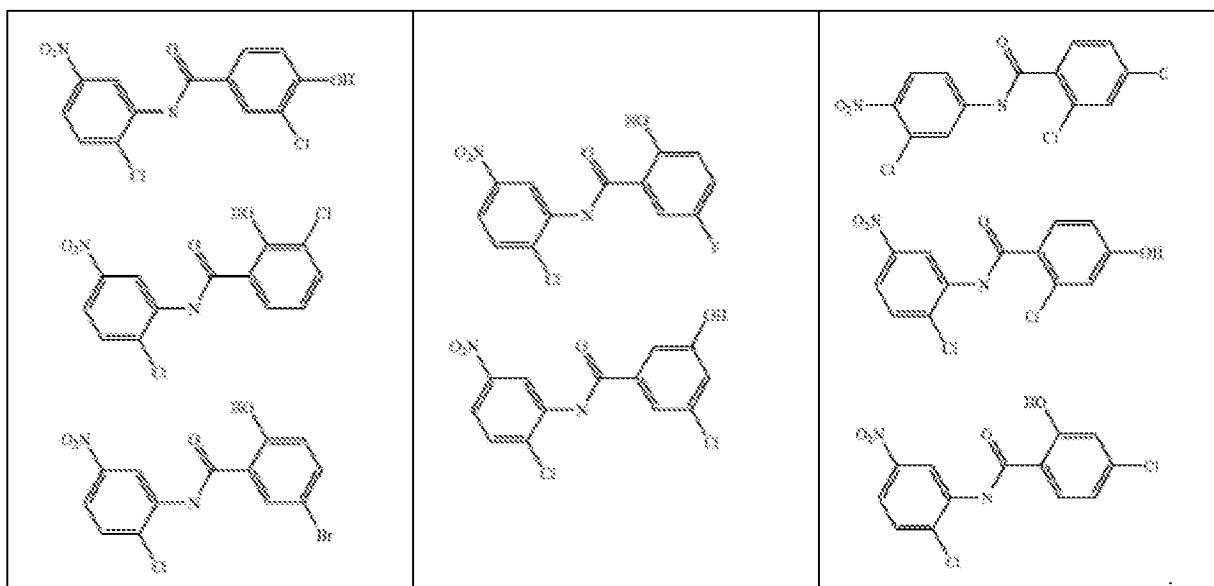
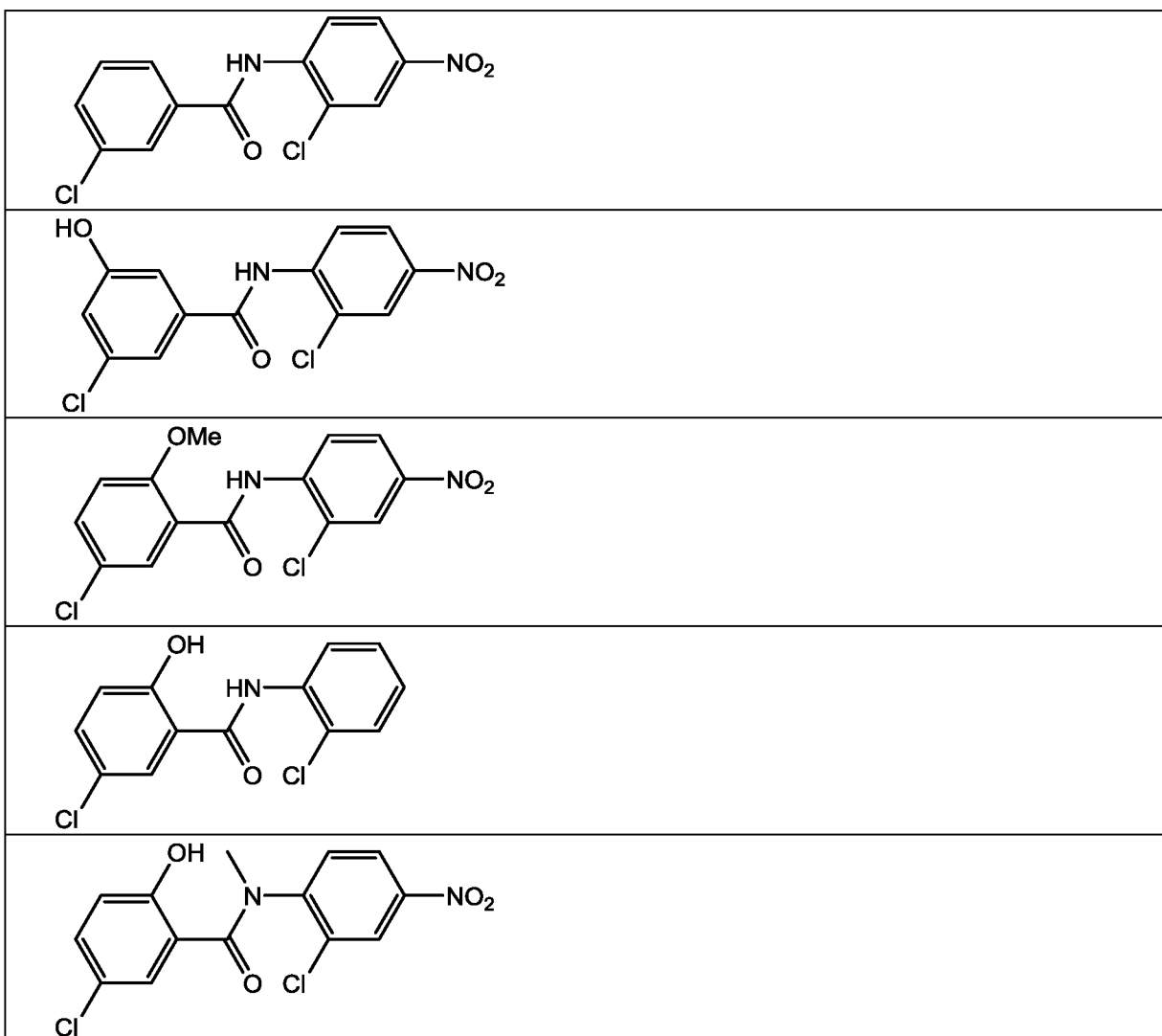
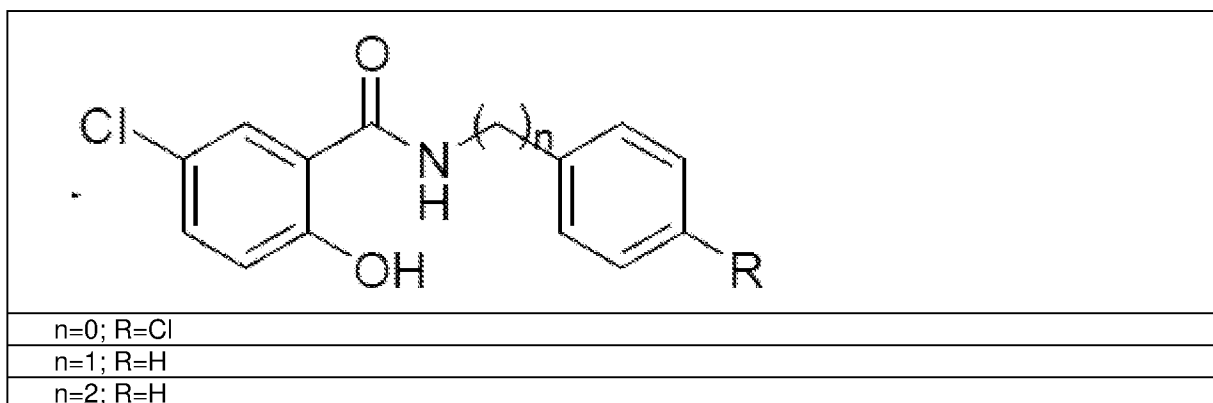


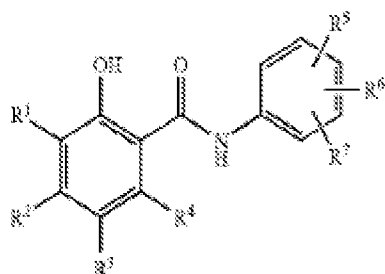
Таблица 2



Таблиця 3



У певних варіантах виконання хімічний об'єкт може бути сполукою формули (XXVI):



(XXVI)

- 5 R¹ позначає C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₄₋₈циклоалкеніл або арил, з яких усі можуть необов'язково бути додатково заміщеними C₁₋₈алкілом, C₃₋₈циклоалкілом, C₄₋₈циклоалкенілом або фенілом; або R¹ позначає біцикло-C₄₋₁₀алкіл або трицикло-C₄₋₁₀-алкіл; і причому коли R¹ є C₃₋₈циклоалкілом, біцикло-C₄₋₁₀алкілом, трицикло-C₄₋₁₀-алкілом або арилом, R¹ необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з галогену, гідроксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₃₋₈циклоалкілу, C₄₋₈циклоалкенілу, C₁₋₆алкоксигрупи, C₁₋₆галогеналкоксигрупи та C₁₋₆галогеналкілу; R² та R⁴ незалежно позначають гідроген, галоген, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₄₋₈циклоалкеніл або C₁₋₆алкоксигрупу;
- 10 принаймні один із R⁵, R⁶ та R⁷ позначає C₁₋₆галогеналкоксигрупу, а ті з R⁵, R⁶ та R⁷, що залишилися, незалежно позначають гідроген, нітрогрупу, ціаногрупу, галоген, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₄₋₈циклоалкеніл, C₁₋₆галогеналкіл, —OR¹⁰, —NR¹⁰R¹¹, —C(O)OR¹⁰, —COR¹⁰, —C(O)NR¹⁰R¹¹, —SH, —S(O)₂OR¹⁰, —S(O)₂NR¹⁰R¹¹, —S(O)_nR¹¹, арил або гетероарил, де зазначені арил або гетероарил необов'язково можуть бути заміщені одним або більше C₁₋₆алкілом, галогеном, гідроксигрупою або фенілом; R³ позначає гідроген, галоген, ціаногрупу, —OR¹⁰, —NR¹⁰R¹¹, —C(O)OR¹⁰, —COR¹⁰, —C(O)NR¹⁰R¹¹, —S(O)_nR¹⁰, —S(O)₂NR¹⁰R¹¹, —NHCOR¹⁰ або —NHSO₂R¹⁰;
- 15 n дорівнює 0, 1 або 2; та кожен із R¹⁰ та R¹¹ незалежно вибраний з групи, яка складається з гідрогену, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, C₃₋₈циклоалкілу, C₄₋₈циклоалкенілу, C₁₋₆галогеналкілу та C₁₋₆галогеналкоксигрупи; а також їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів та проліків.
- 20 Подальші приклади аналогів ніклозаміду включають, але не обмежуються ними, зображені в Таблиці 4.

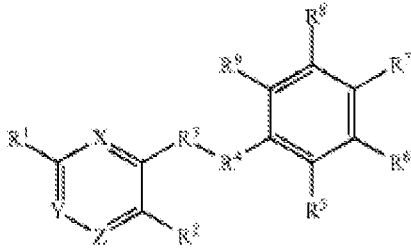
Таблиця 4

5-хлор-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-3-(1,1-диметил-пропіл)-2-гідрокси-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-5-метансульфоніл-6-метил-бензамід
3-бром-5-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-6-гідрокси-2-метил-бензамід
5-бром-3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-бензамід
5-хлор-3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-6-метил-бензамід

Таблиця 4 (продовження)

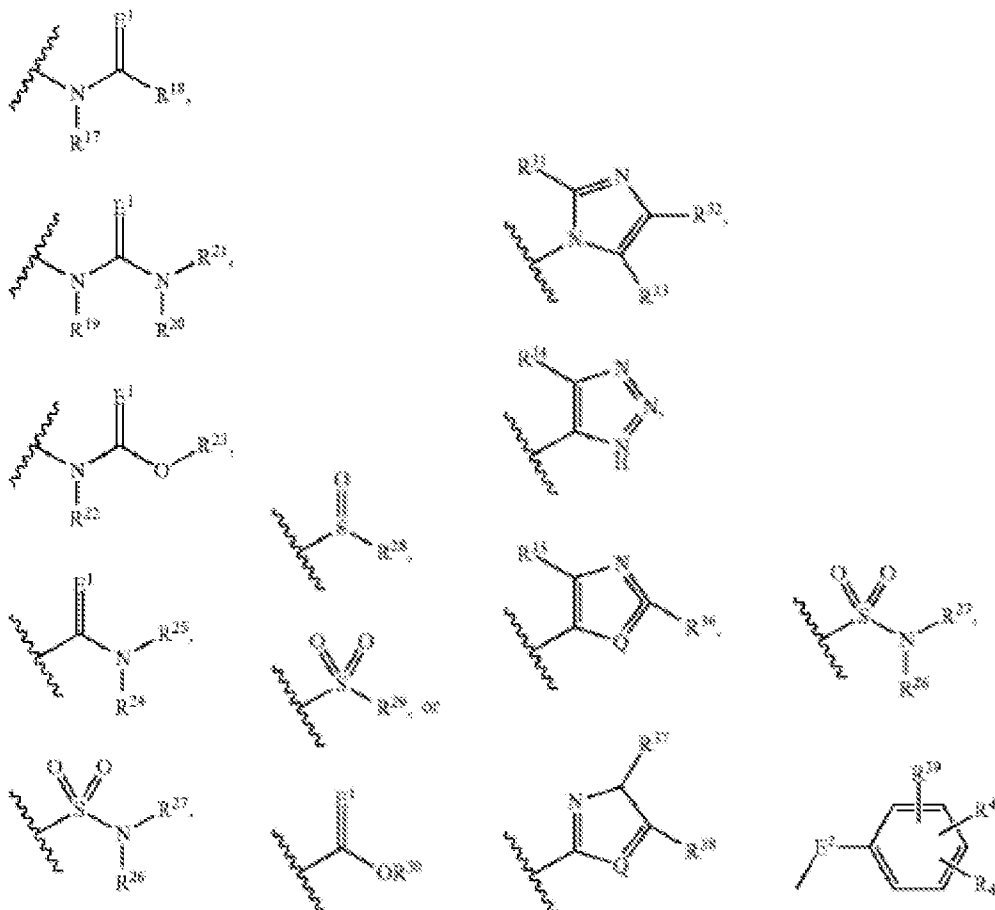
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-5-фтор-2-гідрокси-6-метил-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-5-метокси-6-метил-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-6-етил-2-гідрокси-5-метокси-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-5-етансульфоніламіно-2-гідрокси-6-метил-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-6-метил-5-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-6-метил-5-(пропан-2-сульфоніламіно)-бензамід
3-трет-бутил-5-ціано-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-6-метил-бензамід
3-ацетил-5-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-6-гідрокси-2-метил-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-5-метансульфініл-6-метил-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-6-метил-5-метилсульфаніл-бензамід
3-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-2-гідрокси-5-метансульфоніламіно-6-метил-бензамід; та
3-ацетиламіно-5-трет-бутил-N-(4-ціано-2-трифторметокси-феніл)-6-гідрокси-2-метил-бензамід

У певних варіантах виконання хімічний об'єкт може бути сполукою формули XXVII:

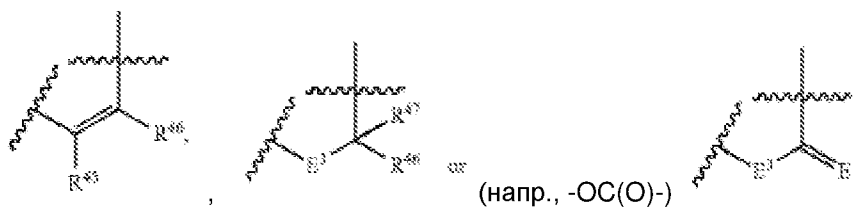


(XXVII)

- 5 де X є N або CR¹⁰; Y є N або CR¹¹; Z є N або CR¹²; і кожен з R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ та R¹² незалежно вибраний з H, галогеніду (F, Cl, Br або I), NO₂, OH, OR¹³, SR¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, CN, CF₃, ацилу, C₁₋₁₀ алкілу, C₂₋₁₀ алкенілу, C₂₋₁₀ алкінілу, C₂₋₆ гетероциклілу, C₆₋₁₂ арилу, C₇₋₁₄ алкарилу, C₃₋₁₀ алкгетероциклілу, C₁₋₁₀ гетероалкілу, або описується однією з наступних формул:



5 В сполуках формули XXVII, R³ та R⁴ незалежно вибрані з групи, яка складається з C=O, C=S, C=NR⁴², NH, NR⁴³, CHOR⁴⁴, C₁₋₆ алкілену (напр., CH₂), S=O, S(O)₂, NHC₁₋₆ алкілену (напр., NHCH₂), C₁₋₆ алкілену NH (напр., CH₂NH), C₁₋₆ алкілену NR⁴³, NHC(O), C(O)NH, . Групи R² та R⁴; X та R⁴; R⁵ та R³; R⁹ та R³ можуть комбінуватися для утворення шестичленного кільця за допомогою сполучень, описаних однією з груп:



10 Для сполук формули I кожен E¹ незалежно є O, S або NR⁴²; кожен E² незалежно є CR⁴⁹R⁵⁰, O або S; кожен E³ незалежно є CR⁵¹R⁵², O, S або NR⁵³; кожен Q незалежно є O, S або NR⁵⁴. R¹³ та R¹⁴ кожен незалежно являють собою ацил, C(O)OC₁₋₆алкіл, C₁₋₁₀ алкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, C₂₋₆ гетероцикліл, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₄ алкарил, C₃₋₁₀ алкгетероцикліл, C₁₋₁₀ гетероалкіл; R¹⁸, R²³, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R⁴², R⁵⁴ кожен незалежно являють собою H, C₁₋₁₀ алкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, C₂₋₆ гетероцикліл, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₄ алкарил, C₃₋₁₀ алкгетероцикліл, C₁₋₁₀ гетероалкіл; R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁵¹, R⁵² та R⁵³ кожен незалежно являють собою H, C₁₋₁₀ алкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, C₂₋₆ гетероцикліл, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₄ алкарил, C₃₋₁₀ алкгетероцикліл, C₁₋₁₀ гетероалкіл; R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴⁹ та R⁵⁰ кожен незалежно являють собою H, галогенід, NO₂, CN, CF₃, C₁₋₁₀ алкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, C₂₋₆ гетероцикліл, C₆₋₁₂ арил, C₇₋₁₄ алкарил, C₃₋₁₀ алкгетероцикліл або C₁₋₁₀ гетероалкіл.

20 Подальші приклади аналогів ніклозаміду включають, але не обмежуються ними, зображені в Таблиці 5.

Таблица 5

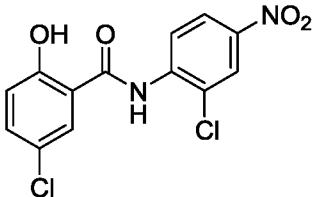
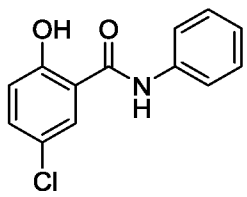
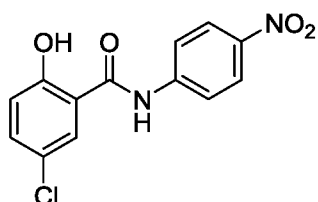
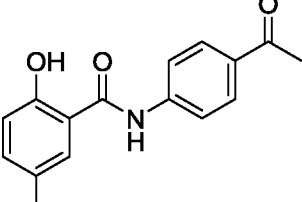
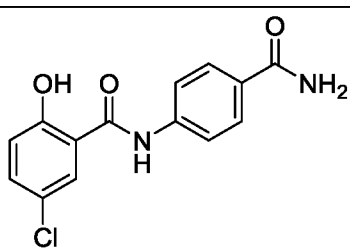
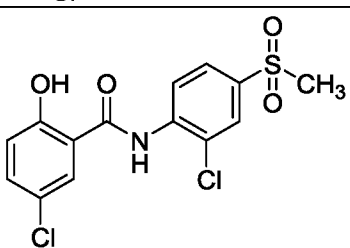
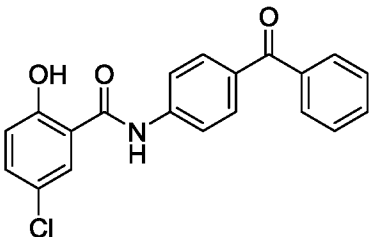
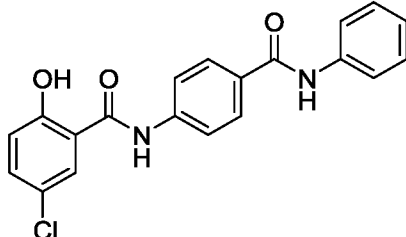
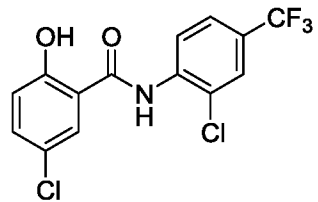
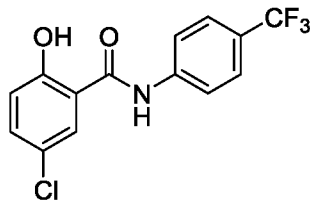
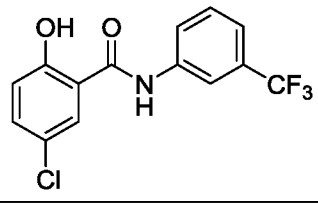
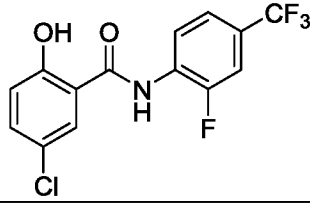
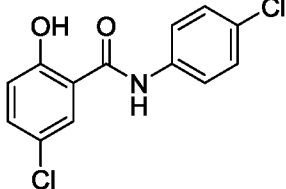
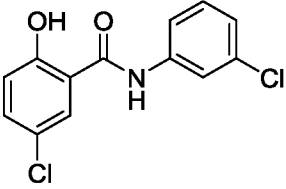
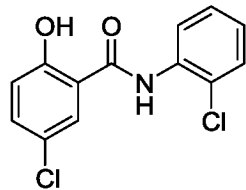
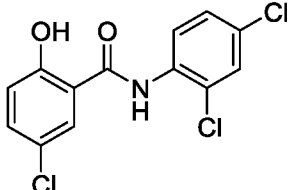
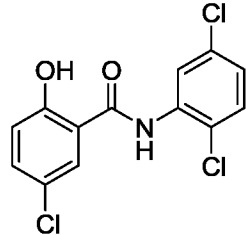
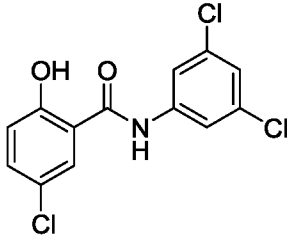
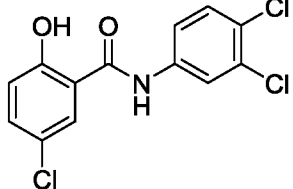
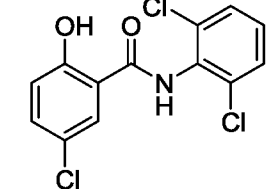
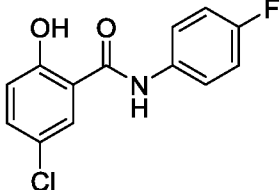
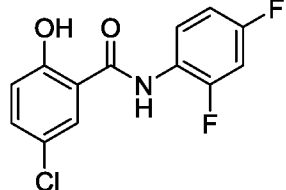
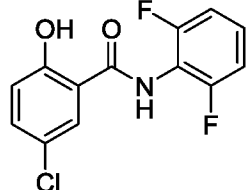
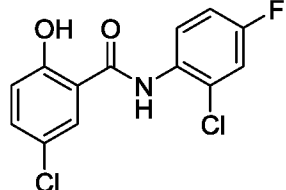
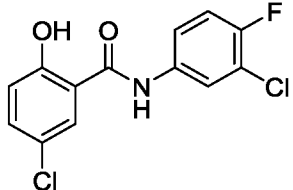
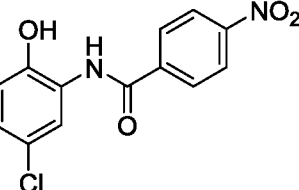
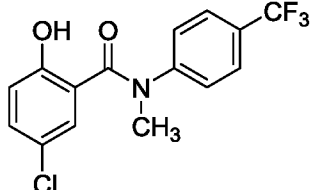
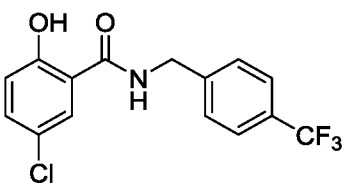
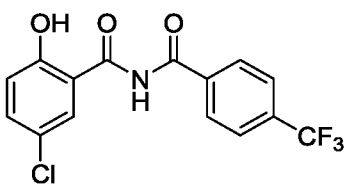
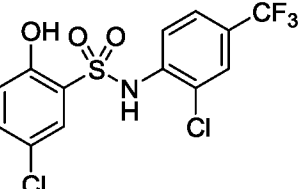
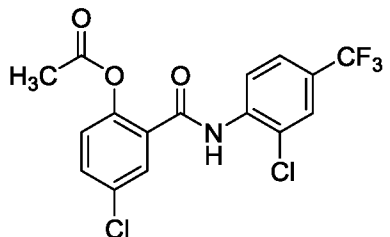
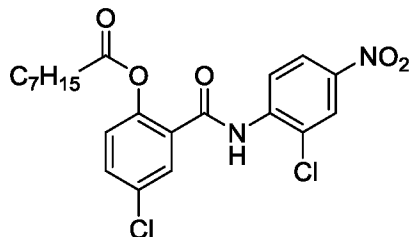
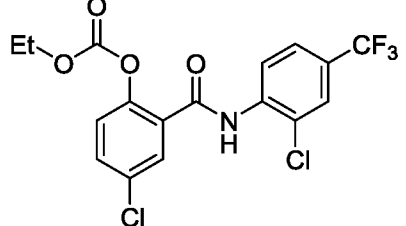
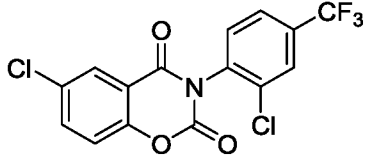
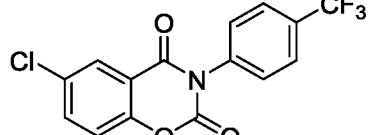
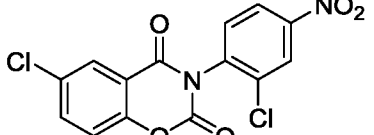
 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2ccc(Cl)cc2[N+](=O)[O-]</chem>	 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2ccccc2</chem>
 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2ccc([N+](=O)[O-])cc2</chem>	 <chem>CC(=O)c1ccc(NC(=O)c2ccc(Cl)cc2O)cc1</chem>
 <chem>NC(=O)c1ccc(NC(=O)c2ccc(Cl)cc2O)cc1</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(NC(=O)c2ccc(Cl)cc2O)cc1</chem>
 <chem>O=C(c1ccccc1)c2ccc(NC(=O)c3ccc(Cl)cc3O)cc2</chem>	 <chem>O=C(Nc1ccccc1)c2ccc(NC(=O)c3ccc(Cl)cc3O)cc2</chem>
 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2ccc(Cl)cc2C(F)(F)F</chem>	 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2cccc(C(F)(F)F)c2</chem>	 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2cc(F)cc(C(F)(F)F)c2</chem>
 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2ccc(Cl)cc2</chem>	 <chem>Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc2cccc(Cl)c2</chem>

Таблица 5 (продовження)

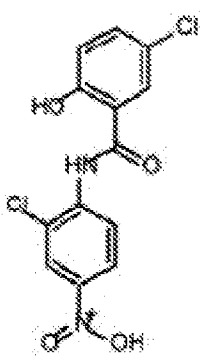
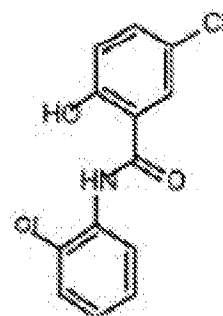
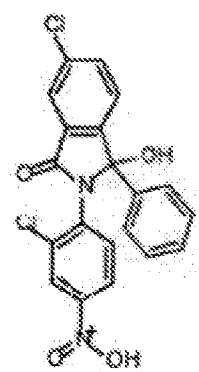
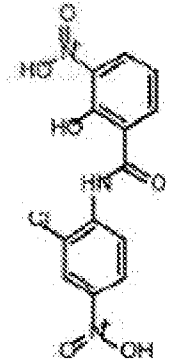
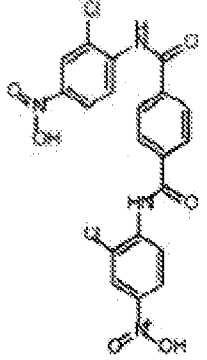
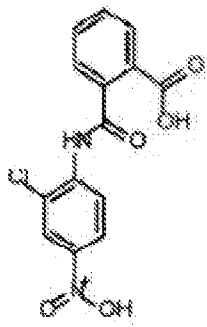
Таблиця 5 (продовження)

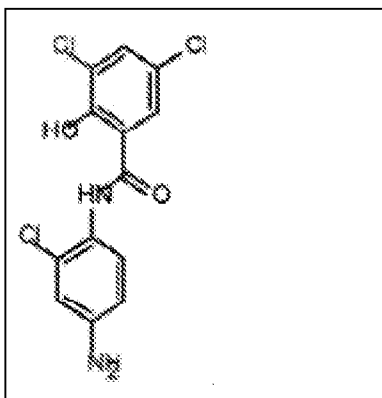
	
	
	

5 У певних із вищевикладених варіантів виконання ацил є хімічною групою формули R—C(O)—, де R вибраний із C₁₋₁₀ алкілу, C₂₋₆ гетероциклілу (напр., гетероароматичного) та C₆₋₁₂ арилу.

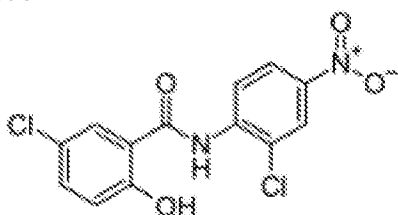
Подальші приклади аналогів ніклозаміду включають, але не обмежуються ними, зображені в Таблиці 6.

Таблиця 6

		
		 <p>and</p>



У певних варіантах виконання хімічний об'єкт є ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю чи гідратом. Термін "ніклозамід" позначає сполуку, що має наступну хімічну структуру:



5

Ніклозамід відомий під назвою IUPAC: 2'5-дихлор-4'-нітросаліциланілід, а також під назвою CAS: CAS: 5-хлор-N-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-гідроксибензамід. Ніклозамід має відносно слабку розчинність у воді, приблизно 5-8 мг/л при 20° С, помірно розчинний в ефірі, етанолі та хлороформі і розчинний в ацетоні. Етаноламінова сіль розчиняється в дистильованій воді у кількості 180-280 мг/л при 20° С.

10

Ніклозамід доступний у різноманітних сольових або сольватних формах. Вони включають, але не обмежуються ними, етаноламінову сіль, відому під назвою IUPAC як 2-аміноетанолова сіль 5-хлор-саліцил-(2-хлор-4-нітро)аніліду, або під назвою CAS як 5-хлор-N-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-гідроксибензамід з 2-аміноетанолом (1:1) – див, напр., US 2013/0231312; піперазинову сіль, відому під назвою IUPAC як піперазинова сіль 5-хлор-саліцил-(2-хлор-4-нітро)аніліду, або під назвою CAS як 5-хлор-N-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-гідроксибензамід з піперазином (2:1); а також ніклозаміду моногідрат, відомий під назвою IUPAC як 5-хлор-саліцил-(2-хлор-4-нітро)аніліду моногідрат, або під назвою CAS як 5-хлор-N-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-гідроксибензамід з моногідратом (1:1).

15

20

Ніклозамід доступний у продажу в складі ряду препаратів, включаючи, але не обмежуючись ними, BAYER 73®, BAYER 2353®, BAYER 25 648®, BAYLUSCID®, BAYLUSCIDE®, CESTOCID®, CLONITRALID, DICHLOSALE®, FENASAL®, HL 2447®, IOMESAN®, IOMEZAN®, LINTEX®, MANOSIL®, NASEMO®, NICLOSAMID®, PHENASAL®, TREDEMINE®, SULQUI®, VERMITID®, VERMITIN®, YOMESAN® і т.п.

25

Описані тут сполуки доступні у продажу або можуть бути легко виготовлені із доступних у продажу початкових матеріалів згідно прийнятих у галузі органічного синтезу методик. Загальні методи синтезу сполуки можна знайти, напр., у Stuart Warren і Paul Wyatt, Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach, друге видання, Wiley, 2010. Див. також, напр., патент США № 8,148,328, який включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі, та Mook та ін., Bioorg. Med. Chem 2015, 23, 5829, яку включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі.

30

В інших варіантах виконання хімічний об'єкт може бути вибраний з-поміж сполук, які описані в загальному, як підгрупи загального та конкретно у будь-якому одному або декількох з WO 2004/006906; WO 2006/120178; US 2009/0062396; WO 2012/143377; WO 2012/068274; патенту США 7,132,546; патенту США 7,989,498; і патенту США 8,263,857; кожен з яких включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі.

35

Інші хімічні об'єкти

У певних варіантах виконання хімічний об'єкт може бути антигельмінтиком, вибраним із нітазоксаниду, клозантелу, пірвінію памоату і саліноміцину. Див, напр., Senkowski W. та ін., Mol. Cancer Ther. 2015, 14, 1504.

40

Співкристали хімічних об'єктів

Огляд

У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт може перебувати у формі співкристала, який включає (i) хімічний об'єкт (напр., мітохондріальний роз'єднувальний агент (напр., ніклозамід або аналог ніклозаміду) чи його фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат; і (ii) один або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів. Термін "співкристал" тут і далі позначає кристалічний матеріал, який при кімнатній температурі складається з двох або більше унікальних твердих речовин у стехіометричному або нестехіометричному співвідношенні, які утримуються разом в кристалічній ґратці за допомогою однієї або більше нековалентних взаємодій (напр., водневих зв'язків, пі-стекінгу, утворення комплексів "хазяїн-гість" та взаємодій ван дер Ваальса).

У деяких варіантах виконання принаймні одна із однієї або більше нековалентних взаємодій є водневим зв'язком. У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт є донором водневого зв'язку, а один з одного або більше співутворювачів є акцептором водневого зв'язку. В інших варіантах виконання хімічний об'єкт є акцептором водневого зв'язку, а один з одного або більше співутворювачів є донором водневого зв'язку.

Кристалічна ґратка описаних тут співкристалів може включати одну або більше молекул сольватів (напр., води або органічного розчинника, що містить одну або більше гідроксильних груп, напр., C₁-C₆ спирт або діол, напр., C₁-C₆ спирт або діол, напр., етанол або пропіленгліколь). Тим не менш, встановлене цим описом визначення співкристалів не охоплює сольвати хімічних об'єктів, які не містять додаткового співутворювача (напр., твердого співутворювача).

У деяких варіантах виконання співкристал містить більше, ніж один співутворювач. Наприклад, разом із хімічним об'єктом до складу співкристала може входити два, три, чотири, п'ять або більше співутворювачів. Співвідношення хімічного об'єкта із кожним з одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів може бути стехіометричним або нестехіометричним. Як необмежуючий приклад розглядаються такі співвідношення хімічний об'єкт:співутворювач, як 1:1, 1:1,5 та 1:2.

Як хімічний об'єкт, так і кожен з одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів можуть незалежно один від одного бути вказані як вільна форма, або ж більш конкретно як вільна кислота, вільна основа чи цвіттер-йон; як сіль, або ж більш конкретно, наприклад, як сіль-адукт з неорганічною основою, така як сіль натрію, калію, літію, кальцію, магнію, амонію, алюмінію, або ж як сіль-адукт з органічною основою, або ж як сіль-адукт з такою неорганічною кислотою, як HBr, HCl, сульфатна, азотна або ортофосфатна, або ж як сіль-адукт з такою органічною кислотою, як оцтова, пропіонова, піровиноградна, малінова, бурштинова, яблучна, малеїнова, фумарова, винна, лимонна, бензойна, метансульфонова, етансульфонова, стеаринова або молочна; як ангідрид або гідрат вільної форми чи солі, або більш конкретно, наприклад, як гемігідрат, моногідрат, дигідрат, тригідрат, квадрагідрат, пентагідрат; або ж як сольват вільної форми чи солі.

Хімічний об'єкт

У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт (напр., мітохондріальний роз'єднувальний агент (тобто компонент (i) вище) здатен утворювати один або більше водневих зв'язків з одним або більше фармацевтично прийнятними співутворювачами у співкристалі. У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт здатен акцептувати один або більше водневих зв'язків від одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів у співкристалі. У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт здатен утворювати один або більше водневих зв'язків з одним або більше фармацевтично прийнятними співутворювачами, а також хімічний об'єкт здатен акцептувати один або більше водневих зв'язків від одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів у співкристалі.

У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт (напр., мітохондріальний роз'єднувальний агент (тобто компонент (i) вище) містить одну або більше функціональних груп, вибраних із групи, яка складається з: етеру, тіоетеру, гідроксигрупи, сульфгідрилу, альдегіду, кетону, тіокетону, естеру нітратної кислоти, естеру ортофосфатної кислоти, естеру тіофосфатної кислоти, естеру, тіоестеру, естеру сульфатної кислоти, карбонової кислоти, фосфонатної кислоти, гіпофосфітної кислоти, сульфонової кислоти, амідогрупи, первинного аміну, вторинного аміну, амонію, третинного аміну, sp²-аміногрупи, тіоціанату, ціанаміду, оксиму, нітрилу, діазогрупи, галогеналкілу, нітрогрупи, гетероциклічного кільця, гетероарильного кільця, епоксиду, пероксиду та гідроксамової кислоти.

У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт (напр., мітохондріальний роз'єднувальний агент (тобто компонент (i) вище) є ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю чи гідратом; або ж є аналогом ніклозаміду або його фармацевтично прийнятною сіллю чи гідратом.

У деяких із цих варіантів виконання хімічний об'єкт може бути сполукою будь-якої з формул (I) та (XVIII)-(XXV), напр., формули XXIV, XXV або XXVII; або будь-яким із нижченаведеного переліку співутворювачів. У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт може бути аналогом ніклозаміду за будь-якою з формул (I) та (XVIII)-(XXV), напр., формули XXIV або XXV; або XXVII; або будь-яким із нижченаведеного переліку співутворювачів. У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт може бути ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю чи гідратом (напр., ніклозамідом).

Співутворювачі

У деяких варіантах виконання принаймні один із одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів здатен утворювати у співкристалі один або більше водневих зв'язків із хімічним об'єктом. У деяких варіантах виконання принаймні один із одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів здатен акцептувати один або більше водневих зв'язків від хімічного об'єкта у співкристалі. У деяких варіантах виконання принаймні один із одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів здатен утворювати у співкристалі один або більше водневих зв'язків із хімічним об'єктом, а також один із одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів здатен акцептувати один або більше водневих зв'язків від хімічного об'єкта у співкристалі.

У деяких варіантах виконання принаймні один із одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів включає одну або більше функціональних груп, вибраних із групи, яка складається з: етеру, тіоетеру, гідроксигрупи, сульфгідрилу, альдегіду, кетону, тіокетону, естеру нітратної кислоти, естеру ортофосфатної кислоти, естеру тіофосфатної кислоти, естеру, тіоестеру, естеру сульфатної кислоти, карбонової кислоти, фосфонатної кислоти, гіпофосфітної кислоти, сульфоновної кислоти, амідогрупи, первинного аміну, вторинного аміну, амонію, третинного аміну, sp²-аміногрупи, тіоціанату, ціанаміду, оксиму, нітрилу, діазогрупи, галогеналкілу, нітрогрупи, гетероциклічного кільця, гетероарильного кільця, епоксиду, пероксиду та гідроксамової кислоти.

У певних варіантах виконання кожен із одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів незалежно вибраний із ацетаміду, бензаміду, (+/-)-лимонену, 1-(фенілазо)-2-нафтиламіну, 1,2,6-гексантріолу, 1,2-диміристоїл-sn-гліцерино-3- (фосфо-s-(1-гліцерину)), 1,2-диміристоїл-sn-гліцерино-3-фосфохоліну, 1,2-диолеїл-sn-гліцерино-3-фосфохоліну, 1,2-дипальмітоїл-sn-гліцерино-3-(фосфо-rac-1-гліцерину)), 1,2-дистеарил-sn-гліцерино-3-(фосфо-rac-(1-гліцерину)), 1,2-дистеарил-sn-гліцерино-3-фосфохоліну, 1,5-нафталін- дисульфо кислоти, 1-гідрокси-2-нафтоїної кислоти, 1-о-толїлбігуаніду, 2-етил-1,6-гександіолу, 4-амінобензойної кислоти, 4-амінопіридину, 4-аміносаліцилової кислоти, 4-хлорбензен-сульфо кислоти, 4-етоксифенілсечовини, 7-оксо-ДГЕА, гуміарабіку, акацієвої камеді, акацієвого сиропу, ацесульфаму, калію ацесульфаму, ацетогідроксамових кислот, натрію бісульфіту-ацетону, ацетильованих ланолінових спиртів, ацетильованих моногліцеридів, ацетилцистеїну, ацетилтрибутилцитрату, співполімерів акрилатів, співполімеру акрилової кислоти-ізооктилакрилату, аденіну, адипінової кислоти, аланіну, агрегованого альбуміну, колоїдного альбуміну, людського альбуміну, альбумінів, альгінової кислоти, алкіламонію сульфо кислоти бетаїну, алкіларилсульфонату натрію, алантоїну, алопуринолу, аліл-альфа-іонону, альфа-терпінеолу, альфа-токоферолу, альфа-токоферолу ацетату, амінобензоату натрію, амїлацетату, анетолу, безводної лимонної кислоти, безводної декстрази, безводної лактози, безводного ортофосфату натрію, безводного цитрату тринатрію, аргініну, арлацелу, асафетиди, аскорбінової кислоти, аскорбілпальмітату, аспарагіну, аспартаму, аспарагінової кислоти, бактеріостатичного ін'єкційного хлориду натрію, сульфату барію, бензалконію хлориду, бензенсульфо кислоти, бензетонію хлориду, бензододецинію броміду, бензойної кислоти, бензилацетату, бензилового спирту, бензилбензоату, бензилхлориду, бета-каротину, бета-нафтолу, бетози, бібапцитиду, субкарбонату вісмуту, субгалату вісмуту, борної кислоти, брокринату, бутилстеарату, бутильованого гідроксианізолу, бутильованого гідрокситолуену, бутилпарабену, масляної кислоти, C-11-1-аміноциклогексанкарбонової кислоти, C12-15 алкіллактату, кофеїну, кальцію бутролу, кальдіаміду натрію, кальоксетату тринатрію, кальтеридолу кальцію, камфорної кислоти, капринової кислоти, каптану, каптизолу, карбоксиполіметилену, карміну, карнаубського воску, карнаубського жовтого воску, карагінану, карагінану кальцію, солі карагінану, карагінану натрію, церезину, цетеарету-12, цетеарету-15, цетеарету-30, цетеарилового спирту/цетеарету-20, цетеарилетилгексаноату, цетету-10, цетету-2, цетету-20, цетету-23, цетостеарилового спирту, цетримонію хлориду, цетилового спирту, воску цетилних естерів, цетилпальмітату, цетилпіридинію хлориду, хлоркрезолу, хлороксиленолу, холестерину, хризину, коричневого альдегіду, коричневої кислоти, цитрату, лимонної кислоти, моногідрату лимонної кислоти, клемізолу, кокамід етер сульфату,

кокаміноксиду, кокобетаїну, кокодietenоламіду, кокомoнoетaнoлaміду, кокo-кaпpилaтy, кокогліцеридів, креатину, креатиніну, крезолу, сульфату купруму, цикламової кислоти, циклометикону, циклометикону 5, цистеїну, дальфампридину, децилметилсульфоксиду,

 5 дегідрооцтової кислоти, денатонію бензоату, дезоксихолевої кислоти, декстрану, декстрану 40, декстратів, декстрину, декстрази, моногідрату декстрази, диацетильованих моногліцеридів, діатризоєвої кислоти, безводного двоосновного фосфату натрію, двоосновного фосфату натрію, дигідрату двоосновного фосфату натрію, додекагідрату двоосновного фосфату натрію, гептагідрату двоосновного фосфату натрію, дибутилфталату, дибутилсебацінату,

 10 диетилфталату, диетилпірокарбонату, диетилсебацінату, диетиламіноетилстеараміду фосфату, моноетилового етеру диетиленгліколю, монометилового етеру диетиленгліколю, диетилгексилфталату, діізопропіладипату, діізопропілділінолеату, діізопропілбензотіазил-2-сульфенаміду, диметикону медичної рідини 360, диметилісорбїду, диметилфталату, диметилсульфоксиду, диметилдиоктадециламонію бентоніту, диметилгліцину, співполімеру диметилсилоксану/ метилвінілсилоксану, динoсeб-aмoнiю, дипpoпiлeнглiкoлю, динaтpію

 15 кооамфодиацетату, динатрію гідрогенцитрату, динатрію лауретсульфосукцинату, динатрію лаурилсульфосукцинату, динатрію олеамідомоноетаноламінсульфосукцинату, динатрію сульфосаліцилату, дизофеніну, dl-a350 молочної кислоти, dl-ацетилтриптофану, dl-альфа-токоферолу, dl-альфа-токоферолацетату, dl-дипальмітоїлфосфатидилгліцерину, dl-дистеароїлфосфатидилхоліну, dl-глутамінової кислоти, dl-винної кислоти, d-манози, dmdm-гидантоїну, докозанолю, натрію докузату, d-рибози, динатрію кальцію едетату, динатрію едетату,

 20 натрію едетату, едетової кислоти, яєчного фосфатидилгліцерину, яєчних фосфоліпідів, ентсуфону, ентсуфону натрію, епілактози, епітетрацикліну гідрохлориду, ериторбінової кислоти, еритритолу, етаноламіну гідрохлориду, етилмальтолу, етилолеату, етилванілату, етилваніліну, етилендіаміну дигідрохлориду, етилгексилгідроксистеарату, етилпарабену, евкаліптолу,

 25 евгенолу, ексаметазиму, естерів жирних кислот, гліцеридів жирних кислот, пентаеритритолових естерів жирних кислот, жирних кислот, цитратів жирних спиртів, жирних спиртів, хлориду заліза (III), оксиду заліза (III), оксиду заліза (II, III), фумарату заліза (II), оксиду заліза (II), флуоресцеїну, фруктози, фумарової кислоти, фумарилдикетопіперазину, оксиду гадолінію, галактарової кислоти, галактози, гамма-циклодекстрину, геністеїну, гентизинової кислоти,

 30 етаноламіду гентизинової кислоти, етаноламіну гентизинової кислоти, глюцептату натрію, глюконової кислоти, глюконолактону, глюкозаміну, глюкози, глюкуронової кислоти, глутамінової кислоти, гідрохлориду глутамінової кислоти, глутаміну, глутарової кислоти, глутатіону, гліцерилкаприлату, гліцерилдибегенату, гліцерилдистеарату, гліцерилізостеарату, гліцериллаурату, гліцерилмоностеарату, гліцерилолеату, гліцерилпальмітату,

 35 гліцерилпальмітостеарату, гліцерилприцинолеату, гліцерилстеарату, гліцерилстеарат-лаурету-23, гліцерилстеарат/ПЕГ-стеарату, гліцерилстеарат/ПЕГ-100-стеарату, гліцерилстеарат/ПЕГ-40-стеарату, гліцерилстеарат-стеарамідоетилдиетиламіну, гліцерилтриолеату, гліцину, гліцину

 гідрохлориду, гліколю дистеарату, гліколю стеарату, гліколевої кислоти, гліциризину, гуанїдину

 40 гідрокортизону, гідрохінону, водної лимонної кислоти, гідроксиетилпіперазин-етансульфокислоти, гідроксиоктакозаніл-гідроксистеарату, гідроксипрогестерону капроату, гідроксипропіл-бета-циклодекстрину, гістрену, бодяну японського, імідазолу, імідсечовини, індиготиндисульфонату натрію, йодоксамової кислоти, іофетаміну гідрохлориду, іпріфлавону, ізолейцину, ізопропілізостеарату, ізопропілміристату, ізопропілміристат-міристилового спирту,

 45 ізопропілпальмітату, ізопропілстеарату, ізостеаринової кислоти, ізостеарилового спирту, лактату, лактитолу моногідрату, лактобіонової кислоти, лактози, лангальдину, ланоліну, лауралконію хлориду, лаураміну оксиду, лауретсульфату, лауринової кислоти, лауринового диетаноламіду, лауринового/міристинового диетаноламіду, лауроїлсаркозину, лауриллактату, лаурилсульфату, лецитину, лейцину, левоментолу, левулінової кислоти, лідофеніну, l-лактату

 50 натрію, лізину, малеїнової кислоти, яблучної кислоти, маленової кислоти, мальтитолу, мальтодекстрину, мальтолу, мальтози безводної, мигдальної кислоти, маніту, мапрофіксу, меброфеніну, тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга, динатрію медронату, медронової кислоти, ментолу, метакрезолу, метіоніну, метилсаліцилату, метилстеарату, метилхлорізотіазолінону, метилізотіазолінону, метилпарабену, метилпарабену натрію, міріпірію

 55 хлориду, моно- і дигліцеридів, одноосновного фосфату натрію, безводного одноосновного фосфату натрію, дигідрату одноосновного фосфату натрію, моногідрату одноосновного фосфату натрію, моногліцериду цитрату, моногліцеридів, мононатрію цитрату, мононатрію глутамату, моностеарилцитрату, монотіогліцерину, міристинової кислоти, міристилового спирту, міристиллактату, ніацинаміду, нікотинаміду, нікотинової кислоти, N-метил-глюкаміну, октанової

 60 кислоти, олету-20, олеїлового спирту, олеїлолеату, оротової кислоти, щавлевої кислоти,

динатрію оксидронату, оксихіноліну, пальмітаміну оксиду, пальмітинової кислоти, памоевої кислоти, пентадекалактону, пентаеритролу кокоату, пентанатрію пентетату, кальцію тринатрію пентетату, ДТГА, фенолу, феноліну, феноксиетанолу, фенілаланіну, фенетилового спирту, фосфоліпідів, піперазину, піперазину гексагідрату, прокаїну, продукту wat, проліну, пропенілгуаєтолу, пропілгалату, пропіленкарбонату, пропіленгліколю, пропіленгліколь-лецитину, пропіленгліколь-альгілату, пропіленгліколь-диацетату, пропіленгліколь-дикаприлату, пропіленгліколь-монолаурату, пропіленгліколь-монопальмітостеарату, пропіленгліколь-пальмітостеарату, пропіленгліколь-рицинолеату, пропіленгліколь/дiazоліднілсечовина/метилпарабен /пропілпарабену, пропілпарабену, пропілпарабену натрію, п-толуенсульфонової кислоти, піридоксаміну, піридоксину (4-піридоксинової кислоти), кверцетину, ресвератролу, рибофлавіну, сахарину, сахарину кальцію, сахарину натрію, безводного сахарину натрію, саліцилової кислоти, естери насичених жирних кислот, себацінової кислоти, серину, натрію 1,2-етандисульфонату, натрію 2-нафталінсульфонату, натрію ацетату, безводного натрію ацетату, натрію альгілату, натрію алкілсульфату, натрію алюмосилікату, натрію аскорбату, натрію бензоату, натрію бікарбонату, натрію бісульфату, натрію бісульфату-ацетону, натрію бісульфіту, натрію бітартрату, натрію борату, декагідрату натрію борату, натрію карбонату, декагідрату натрію карбонату, моногідрату натрію карбонату, натрію карбоксиметил-бета-глюкану (ds 065-085), натрію казеїнату, натрієвої целюлози, натрію цетостеарилсульфату, натрію хлорату, натрію хлориду, ін'єкційного натрію хлориду, натрію холестерилсульфату, натрію цитрату, водного натрію цитрату, натрію кокоїлсаркозинату, натрію цикламати, натрію дезоксихолату, натрію дитіоніту, натрію додецилбензенсульфонату, натрію етилпарабену, натрію формальдегідсульфоксилату, натрію глюконату, натрію гідроксиду, натрію гіпохлориту, натрію йодиду, натрію лактату, натрію лаурет-2-сульфату, натрію лаурет-3-сульфату, натрію лаурет-5-сульфату, натрію лауроїлсаркозинату, натріюлаурилсульфату, натрію лаурилсульфоацетату, натрію метабісульфіту, натрію нітрату, натрію олеату, натрію фосфату, дигідрату натрію фосфату, натрію фосфіту, натрію поліакрилату, натрію поліакрилату (ММ 2500000), натрію поліметафосфату, натрію пропіонату, натрію пірофосфату, натрію піролідонкарбоксилату, натрію крохмальгліколяту, натрію крохмальгліколяту кукурудзяного типу А, натрію крохмальгліколяту картопляного типу А, натрію крохмальгліколяту картопляного типу В, натрію стеарату, натрію стеарилфумарату, гексагідрату натрію сукцинату, натрію сульфату, безводного натрію сульфату, декагідрату натрію сульфату, натрію сульфіту, натрію сульфосукцинатного ундециленового моноалкіламіду, натрію тартрату, натрію тіогліколяту, натрію тіомалату, натрію тіосульфату, безводного натрію тіосульфату, натрію триметафосфату, натрію триполіфосфату, натрію ксиленсульфонату, сорбінової кислоти, сорбіту, сорбітанізоостеарату, сорбітанмонолаурату, сорбітанмоноолеату, сорбітанмонопальмітату, сорбітанмоноостеарату, сорбітансесквіолеату, сорбітантриолеату, сорбітантристеарату, сорбіту, сквалану, 2-етилгексанату стануму (II), стеаралконію хлориду, стеаралконію гекторит/пропіленкарбонату, стеарамідоетил диетиламіну, стеаратів, стеаринової кислоти, стеаринового диетаноламіду, стеарокстриметилсилану, стеарилового спирту, бурштинової кислоти, сукралози, сахарози, сахарози дистеарату, сахарози лаурату, сахарози пальмітату, поліестерів сахарози, сахарози стеарату, сиропу сахарози, натрію сульфацетаміду, сульфобутилового естеру бета-циклодекстрину, тагатози, винної кислоти, тегациду, трет-бутилгідрохінону, тетрофосміну, теофіліну, тімеросалу, треоніну, тимолу, токоферолу, токоферсолану, трагаканту, триацетину, трьохосновного натрію фосфату, моногідрату трьохосновного натрію фосфату, трибегеніну, трикаприліну, трицетеарету-4 фосфату, триетаноламіну лаурилсульфату, триетилцитрату, тригідроксистеарину, триланету-4 фосфату, трилаурету-4 фосфату, тримірістину, трису, дигідрату тринатрію цитрату, тринатрію ГЕДТА, тристеарину, троламіну, тромантадину, трометаміну, триптофану, тилоксаполу, тирозину, ундециленової кислоти, сечовини, уретану, урсодіолу, валіну, ваніліну, версетаміду, віскарину, вітаміну Е, вітаміну Е ацетату, вітаміну К5, ксиліту і цинку сульфату. Див. також патент США № 7,927,613, який включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі. Інші фармацевтично прийнятні співутворювачі включають ті, що означені у переліку "Generally Regarded as Safe" ("Загально визнані безпечними", "GRAS") і/або переліку FDA США "Everything Added to Food in the United States" ("Усі харчові добавки у Сполучених Штатах", "EAFUS").

У певних варіантах виконання принаймні один з одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів вибраний із групи, яка складається з кофеїну, сечовини, п-амінобензойної кислоти, теофіліну, бензилбензоату та нікотинаміду. В інших варіантах виконання один або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів відрізняється від вибраних із групи, яка складається з кофеїну, сечовини, п-амінобензойної кислоти, теофіліну, бензилбензоату та нікотинаміду. В інших варіантах виконання один або більше фармацевтично

прийнятних співутворювачів відрізняється від вибраних із групи, яка складається з ацетаміду, бензаміду, 2-амінотіазолу та ізоніазиду. У ще інших варіантах виконання один або більше з фармацевтично прийнятних співутворювачів являє собою амінокислоту (напр., пролін, напр., D-пролін або L-пролін, або ж рацемічний пролін). В іншому варіанті виконання один або більше з фармацевтично прийнятних співутворювачів являє собою 5-10-членний (напр., 5-9-, 5-6- або 5-членний) гетероарил, напр., нітрогеновмісний гетероарил, напр., імідазол.

У певних варіантах виконання принаймні один з одного або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів є другим АФІ. У певних із цих варіантів виконання другий АФІ незалежно вибраний з (-)-амлодипіну, (-)-галофенату, (R)-сальбутамолу, (R)-сальбутамолу, (R, R)-формотеролу, (S)-доксазозину, (S)-флуоксетину, (S)-оксибутиніну, 1,2-нафтохінону, 17-метилтестостерону, 17 α -гідроксипрогестерону, 195mPt-цисплатину, 1-нафтилсаліцилату, 1-нафтиламіну-4-, 1-теоброміноцтової, 1 α -гідроксихолекальциферолу, 2,4,6-трибromo-м-крезолу, 2,6-діаміно-2'-бутилокси-3,5'-азопіридину, 2-[[[(1r)-2-(1h-імідазол-4-іл)]-1-метилетил]іміно]фенілметил]-фенолу, 21-ацетоксипрегненолону, 2-аміно-4-піколін, 2-амінотіазолу, 2-етоксibenзойної кислоти, 2-нафтолу, 2-нафтилбензоату, 2-нафтиллактату, 2-нафтилсаліцилату, 2-п-сульфаніліланілінетанолу, 2-тіоурацилу, 3',3'',5',5''-тетра-бромфенолфталеїну, 3-аміно-4-гідроксимасляної кислоти, 3-бром-D-камфори, 3-гідроксикамфори, 3-О-лауроїлпіридоксолу діацетату, 3-пентадецилкатехолу, 3-хінуклідонолу, 4,4'-оксиди-2-бутанолу, 4,4'-сульфінілдіаніліну, 4-аміно-3-гідроксимасляної кислоти, 4-аміно-3-фенілмасляної кислоти, 4-аміносаліцилової кислоти, 4-хлор-м-крезолу, 4-гексилрезорцину, 4-саліцилоїлморфоліну, 5'-нітро-2'-пропоксиацетаніліду, 5-амінолевулінової кислоти, 5-азацитидину, 5-бромсаліцилгідроксамової кислоти, 5F-DF-203, 5-ФУ, антагоністів 5-НТЗ, 6-азауридину, 6-меркаптопурину, 8-гідроксихіноліну, 9-амінокамптотецину, А-151892, А-5021, абакавіру, абаперидону, абареліксу, абциксимабу, абекарнілу, абетимусу, абіратерону, ABLC, АВТ-751, АС-5216, акадезину, акампросату, акампросату, акарбози, ацеброфіліну, ацебутололу, ацекаїніду, ацекарбромалу, ацеклофенаку, ацедапсону, ацедіасульфону, ацефіліну, ацеглутаміду, ацеглутаміду, ацеметацину, аценокумаролу, ацепонату, ацеталю, ацетамідоєвгенолу, ацетамінофену, ацетаміносалолу, ацетаніліду, ацетарзону, ацетазоламіду, ацетиаміну, ацетогексаміду, ацетогідроксамової кислоти, ацетофеназину, ацетофеніду, ацетофенону, ацетосульфону, ацетоксолону, ацетризоату, ацетилу, ацетилкарнітину, ацетилхоліну, ацетилхоліну, ацетилцистеїну, ацетиллейцину, ацетилфенетуриду, ацетилсаліцилату, ацетилсаліцилової кислоти, ацикловіру, ацифрану, аципімоксу, ацитазанолласту, ацитретину, акларубіцину, аклатонію, аконітину, акранілу ®, акрифлавіну, акризорцину, акривастину, акривастину, похідних актагардину, актартиту, АКТГ, ацикловіру, адапалену, ADCON-L, адефовіру, адефовіру дипівоксилу, аденоскану, аденозинтрифосфату, ADEPT, адиназолу, адифеніну, ADL-10-0101, адрафінілу, адреналону, адренохрому, адроголіду, AEOL-10150, естинолу, АЕТ, АF-2259, афлоквалону, АG-041R, АG-2037, АGН-194310, агомелатину, агістану, АНL-157, АIT-034, АIT-202, АJ-9677, АJG-049, аймаліну, акзо-дезогестрелу, алацеприлу, алапівоксилу, альбаконазолу, альбендазолу, альбутеролу, альбутоїну, альклофенаку, альклометазону, алкуронію, альдіокси, альдолу, альдостерону, алендронату, алендронової кислоти, алексидину, альфакальцидолу, альфадолону, альфаксалону, альфентанілу, альфімепрази, альфузозину, альфузозину, алгестону, алгестону, альгіну, альглюцерази, алібендолу, аліскірену, алітретиноїну, алізаприду, алканіну, алкофанону, алантоїну, алобарбіталу, алопуринолу, алілізотіоціанату, алілестренолу, алмагату, алмінопрофену, алмітрину, алмотриптану, алое-емодину, алоїну, алосетрону, аловудину, алоксиприну, альфа-, альфа-1-протеази, альфапродину, алпідему, алпіроприду, алпразоламу, алпренололу, альсактиду, АLТ-711, алтіазиду, алтинікліну, альтретаміну, гексагідрату алюмінію хлориду, алюмініону, розчину алюмінію ацетату, алюмінію хлорату, алюмінію гідроксихлориду, алюмокалієвих галунів, алюмонатрієвих галунів, алусульфу, альверину, алвімопану, алвоцидібу, АLX-0646, АМ-24, АМ-36, АМ-477, амантадину, амантанію, амбазону, амбенонію, амбрісентану, амброксолу, амбукаїну, амбуфіліну, амбусиду, амбутонію броміду, амциноніду, АМD-3100, амдиноциліну, амдиноциліну півоксилу, амдоксовіру, амелубанту, америкаїну, амезинію, амфенаку, амідефрину, амідіноміцину, аміфостину, аміглуміду, амікацину, амілориду, амінакрину, амінептину, амінітрозолу, препаратів амінокислот, амінокапронової кислоти, аміноглутетиміду, аміногуанідину, аміногіпурату, амінометрадину, амінопентаміду, амінофіліну, амінопромазину, амінопірину, амінохінуриду, амінорексу, аміодарону, аміодипіну, аміфеназолу, аміприлози, амісульприду, амітриптиліну, амітриптиліну + кетаміну, амітриптиліноксиду, амлексаноксу, аміачної камеді, амонізованого хлориду ртуті, амонію бензоату, амонію мигдаляту, амонію саліцилату, амонію валерату, амобарбіталу, амокарзину, амодіахіну, аморолфіну, амосканату, амосулалолу, амотрифену, амоксапіну, амоксициліну,

амоксициліну + калію клавуланату, AMPAlex, амфетаміну, амфетамінілу, амфотерицину В, ампіциліну, ампіроксикаму, амплігену, ампренавіру, амрінози, амрубіцину, амсакрину, амтолметину гуацилу, амілокаїну, AN-152, анаболічних стероїдів, анагестону, анагреліду, анастрозолу, аназолону, анцитабіну, анкроду, андоласту, андроізоксазолу, андростендіолу, 5 анекортаву, анетолу, анетолу тритіону, ангиогеніксу, ангиотензину, ангідровінбластину, анідулафунгіну, анілердину, анірацетаму, анізіндіону, анізоміцину, анізотропіну, аністреплази, антазоліну, антиоліміну, антраліну, антраміцину, антраробіну, інгібітора антраксу, антиангіогенних, антикорту, антидепресантів, антиінвазіїв, антимонілу-тартрату калію, стибію-натрію тіогліколяту, стибію тіоглікольаміду, антипрогестину, антипірину, антипірину саліцилату, 10 антитромбіну III, анксиолітиків, AP-521, AP-5280, апалциліну, апазиквону, апазону, апокодеїну, апоміну, апоморфіну, апраклонідину, апрепітанту, априндіну, апробарбіталу, апроналіду, аprotиніну, аптиганелю, AQ4N, аквавану, AR-116081, AR-A2, арахідонової кислоти, аранідипіну, арбекацину, арбідолу, арбутаміну, арцитумомабу, ардепарину, ареколіну, аргатробану, аргініну, Ariflo®, арипіпразолу, арофіліну, аротінололу, арсацетину, триоксиду арсену, арсфенаміну, 15 артеетеру, артеметеру, артемізініну, артемотилу, артезунату, арзоксифену, AS-3201, АСК, аскарідолу, аскорбінової кислоти, азенапіну, азімадоліну, азокарбоксазиду, азопріснілу, азоксиму, аспарагінової кислоти, аспідину, аспідинолу, аспіріну, аспіріну дипіридамолу, аспоксициліну, AST-120, астемізолу, асулакрину, AT-1015, атаместану, атазанавіру, атенололу, атенололу + хлорталідону, атенололу + ніфедипіну, атевірдину, 20 атипамезолу, атипрімоду дималеату, ATL-146e, атомоксетину, аторвастатину, атосибану, атоваквону, атоваквону + прогуанілу, атракурію, атрасентану, передсердного натрійуретичного фактору, атролактаміду, атропіну, аугментину, ауранофіну, ауротіоглюкози, авасимібу, авобензону, AWD-12-281, азацитидину, азациклонолу, азанідазолу, азапропазону, азасерину, азасертрону, азатадину, азатіоприну, AZD-4282, AZD-6140, азелаїнової кислоти, азеластину, 25 азелнідипіну, азідамфеніколу, азидоциліну, азиміліду, азинтаміду, азитроміцину, азлоциліну, азосеміду, азтреонаму, азулену, бакампіциліну, бацитрацину, баклофену, байкалеїну, балофлоксацину, балсалазиду, бамбутеролу, баметану, баміфіліну, баміпіну, барбіталу, барнідипіну, BAS-118, основного оксиду алюмінію, базиліксимабу, батимастату, батроксобіну, Bay-41-2272, Bay-41-8543, BAY-43-9006, BAY-57-1293, базедоксифену, BBR-3464, BBR-3576, 30 BBR-3610, BCH-1868, бебеерину, бекламіду, беклометазону, бефлосатону, бефунололу, бемегриду, бенактизину, беназеприлу, бенциклану, бендазаку, бендрофлуметіазиду, бенетоніду, бенексату, бенфлуорексу, бенфотіаміну, бенфуродилу, бенідипіну, бенорилату, беноксапрофену, беноксинату, бенперидолу, бенпроперину, бенсеразиду, бентазепаму, бентироміду, бентокватаму, бензафібрату, бензалконію, бензарону, бензатину, бензбромарону, 35 бензетонію, бензетиміду, бензилонію, бензіодарону, бензнідазолу, бензокаїну, бензоктаміну, бензонатату, бензоксонію хлориду, бензоїлпероксиду, бензоїлпасу, бензфетаміну, бензіперилону, бензхінаміду, бензтіазиду, бензтропіну, бензидаміну, бензилбензоату, бензилгідрохлортіазиду, бензилморфіну, бефенію, бепотастину, бепридилу, берапросту, берберину, бергаптену, бермопрофену, бесипірдину, бетагістину, бетіну, бетаметазону, 40 бетаміпрону, бетазину, бетаксололу, бетазолу, бетанехолу, бетанідину, бетоксикаїну, бевантололу, бевонію, бексаротену, безитраміду, BG-9928, BIA-2-024, BIA-2-093, BIA-3-202, біаламіколу, біапенему, бібензонію, біброкатола, бікалутаміду, біцифадину, біцизату, біциклічних, бідизоміду, біетаміверину, біетанаутину, біетасерпіну, біфермелану, біфлуранолу, біфоназолу, біматопросту, бімокломолу, бімосіамозу, бініфібрату, біноденозону, біомеду-101, 45 біотину, біперидену, біриперону, бірикодару, бісакодилу, бісантрену, бісбентіаміну, бісдеквалінію, вісмуту, вісмуту, вісмуту, вісмуту алюмініату, вісмуту етилу, вісмуту натрію, вісмуту натрію триглікольамату, вісмуту субкарбонату, вісмуту субгалату, вісмуту субнітрату, вісмуту субсаліцилату, бісопрололу, бісопрололу + ГХТЗ, бісопрололу + трихлорметіазиду, бісоксатину, бітінолу, бітолтеролу, бітосканату, BL-3875, блеоміцину, блонансерину, BMS- 50 184476, BMS-387032, BN-82451, BNP-7787, BO-653, боландіолу, боластерону, болденону, бопіндололу, борнілу хлориду, борнілу саліцилату, бортезомібу, бозентану, брадикору, мозкового натрійуретичного фактору, бралобарбіталу, брасофензину, бреквінару, бретилію, діамантового зеленого, бримонідину, бринзоламіді, бривудину, бродимоприму, бромазепаму, бромфенаку, бромгексину броміду, броміндіону, бромізовалу, бромокриптину, 55 бромодифенгідраміну, бромоформу, бромоприду, бромосаліцилхлораніліду, бромперидолу, бромфеніраміну, бромпароестролу, броміприміну, бросталіцину, бротизоламу, бровінкаміну, бросихіноліну, брозуридину, бруцину, буцетину, буциламіну, буціндололу, букладезину, буклізину, буклозаміду, буколому, букрикаїну, букумололу, будезоніду, будезоніду + формотеролу, будипіну, будралазину, буфеніоду, буфетололу, буфексамаку, буфломедилу, 60 буформіну, буфуралолу, бумадизону, буметаніду, бунафтину, бунамідилу натрію, буназосину,

бунітрололу, бупівакаїну, бупранололу, бупренорфіну, бупропіону, бурамату, бусереліну, буспірону, бусульфану, бусульфану, бутабарбіталу, бутакаїну, бутацетину, буталаміну, буталбіталу, буталпіоналу, бутамбену, бутамірату, бутанілікаїну, бутаперазину, бутаверину, бутазоламід, бутедронової кислоти, бутенафіну, бутеталу, бутетамату, бутетаміну, буталіталу,

5 бутіазиду, бутібуфену, бутидрину, бутобендину, бутоконазолу, бутоктаміду, бутюфілололу, буторфанолу, бутоксикаїну, бутриптиліну, бутропію, бутилтіолаурату, бутирату пропію, бузепіду, BVT-5182, BXT-51072, C-1311, каберголіну, каберголіну, какодилової кислоти, кактиноміцину, кадексомер-йоду, кадмію саліцилату, кадралазину, кафамінолу, кофеїну, кальцифедіолу, кальципотрієну, кальципотріолу, кальципотріолу + беклометазону, кальцитріолу, кальцію 3-ауротіо-2-пропанол-1-сульфонату, кальцію ацетилсаліцилату, кальцію бромолактобіонату,

10 кальцію карбонату, кальцію глюконату, кальцію гліцерофосфату, кальцію гопантотенату, кальцію йодобегенату, кальцію йодостерату, кальцію лактату, кальцію левуліналу, кальцію мезоксалату, кальцію N-карбамоїлспартату, кальцію полікарбофілу, кальцію пропіонату, кальцію сукцинату, калдарету, калустерону, камазепаму, камостату, камфори, камфорату,

15 камфотаміду, камптотецину, кандесартану, кандесартану цилексетилу, кандоксатрилу, канертинібу, канренону, кантаридину, кангузумабу мертанзину, капецитабіну, капобенової кислоти, каправірину, капромабу, капсаїцинової мазі, каптодіаміну, каптоприлу, каптоприлу + ГХТЗ, капуриду, караберсату, караміфену, каразололу, карбахолу, карбамазепіну, карбаміду пероксиду, карбарзону, карбарилу, карбазохрому, карбендазиму, карбеніциліну,

20 карбеносолону, карбетапентану, карбікарбу, карбідопи, карбідопи + леводопи-1, карбімазолу, карбіноксаміну, карбоклоралу, карбоцистеїну, тетрахлорметану, карбонатного гелю, карбоплатину, карбопросту, карбопросту, карбоквону, карбромалу, карбубарбу, карбутаміду, карбутеролу, карфімату, карглюмової кислоти, каргутоцину, кариндациліну, карипориду, карипориду, карізопродолу, кармофуру, кармоксиолу, кармустину, карнітину, кароверину,

25 кароксазону, карфеназину, карпіпраміну, карпрофену, карсаламу, картеололу, картікаїну, карубіцину, карумонаму, карвакролу, карведилолу, карвону, каскариліну, каспифунгіну, катехіну, інгібіторів катепсину K, інгібіторів катепсину S, CC-401, CCI-779, антагоністів CCR5, CDC-394, CDC-801, CEE-03-310, цефактору, цефадроксилу, цефалексину, цефалексину півоксилу, цефамандолу, цефатризину, цефазедону, цефазоліну, цефбуперазону, цефкапену півоксилу,

30 цефклідину, цефдиніру, цефдиторену півоксилу, цефепіму, цефетамету, цефетамету півоксилу, цефіксиму, цефменоксиму, цефметазолу, цефміноксу, цефодизиму, цефоніциду, цефоперазону, цефоперазону + сульбактаму, цефораніду, цефоселісу, цефотазиму, цефотетану, цефотіаму, цефотіаму гексетилу, цефокситину, цефозопрану, цефпімізолу, цефпірамід, цефпірому, цефподоксиму, цефпрозилу, цефроксадину, цефсулодину,

35 цефтазидиму, цефтерама, цефтезолу, цефтібутену, цефтізоксиму, цефтізоксиму, цефтриаксону, цефуроксиму, цефуроксиму аксетилу, цефузонаму, цефексидібу, целгосівіру, целіпрололу, етилцелюлози, CEP-1347, CEP-701, цефацетрилу, цефаеліну, цефалексину, цефалогліцину, цефалоридину, цефалоспорину C, цефалотину, цефалірину, цефрадину,

40 церивастатин, церонаприлу, цертопарину, церулетиду, цервіпросту, цеталконію, цетамололу, цетексонію, цетроміцину, цетиєдиду, цетиризину, цетиризину, цетиризину + псевдоефедрину, цетотіаміну, цетоксиму, цетраксату, цетримонію, цетрореліксу, цетилдиметилетиламонію, цетилпіридинію, цевімеліну, CG-1521, хаульмугрової кислоти, хенодіолу, CHF-3381,

45 хлофедіанолу, хлорацизину, хлоралу, хлорамбуцилу, хлораміну-B, хлораміну-T, хлораміно-хлорамфеніколу, хлоразанілу, хлорбензоксаміну, хлорбетаміду, хлорциклізіну, хлордантоїну, хлоргуаніду, хлоргексадолу, хлоргексидину, хлоріазепоксиду, хлоризондаміну, хлормадинону, хлормеродрину, хлормезанону, хлормідазолу, хлорнафазину, хлоразодину, хлорофілу, хлорпреднізону, хлорпрокаїну, хлорпіраміну, хлороквіну, хлоротену, хлортіазиду, хлортріанізену, хлороксину, хлороксиленолу, хлорозотоцину, хлорфенаміну, хлорфенезину, хлорфеніраміну, хлорфеноксаміду, хлорфеноксаміну, хлорфентерміну, хлорпроетазину,

50 хлорпрогуанілу, хлорпрогуанілу + дапсону, хлорпромазин, хлорпропаміду, хлорпротиксену, хлорхінальдолу, хлортетрацикліну, хлорталідону, хлортеноксазину (e), хлорзоксазону, холевой кислоти, холіну, холіну теофіліналу, холін-L-альфосцерату, хромокарбу, хромонару, хризоїдину, CHS-828, CI-1031, CI-1040, цибензоліну, циклезоніду, циклетаніну, циклонікату, циклопіроксу, циклозидоміну, циклоспорину A, цидофовіру, цифенліну, цилансетрону, циластатину,

55 цилазаприлу, циленгітиду, цилнідипіну, циломіласту, цилостазолу, циметидину, циметропію, цинакальцету, цинхонідину, цинхоніну, цинхофену, цинепазету, цинепазиду, цинепазиду, цинітаприду, цинметацину, цинамедрину, цинаризину, цинолазепаму, циноксацину, циноксату, цинроміду, ціотеронелу, ципамфіліну, ципралізанту, ципрофібрату, ципрофлорсацину, ципрофлорсацину + цирамадолу, цисаприду, цисатракурію, цисплатину, циталопраму,

60 цитиколіну, цитіолону, цитрату, лимонної кислоти, цитруліну, цизоліртіну, CJ-13610, SKD-602,

кладрибіну, кланобутину, кларитроміцину, клавулану, динатрію клавуланату, клавуланової
 кислоти, клебоприду, клемастину, клемізолу, кленбутеролу, клентіазему, клевідипіну,
 клебудину, кліданак, клідинію, клінафлоксацину, кліндаміцину, кліндаміцину, кліндаміцину +
 третиноїну, клінофібрату, клінпросту, клобазаму, клобенфуролу, клобенозиду, клобензепаму,
 5 клобензорексу, клобензтропіну, клобетазолу, клобетазону, клобутинолу, клокапраміну,
 клоцинізину, клоконазолу, клокортолону, клодронату, клодронової кислоти, клофарабіну,
 клофазиміну, клофенаміду, клофібрату, клофібрової кислоти, клофлукарбану, клофоктолу,
 клофорексу, кломакрану, кломастрону, клометацину, клометіазолу, клометоциліну, кломіфену,
 10 кломіпраміну, кломоцикліну, клоназепаму, клонідину, клонітазену, клонітрату, клоніксину,
 клопаміду, клопентиксолу, клоперастину, клопідогрелю, клопіраку, клопреднолу, клоранололу,
 клоразепової кислоти, клорексолону, клорикромену, клориндіону, клорпреналіну, клортерміну,
 клоспіразину, клостеболу, клотіапіну, клотіазепаму, клотримазолу, клотримазолу +
 бетаметазону, клоксациліну, клоксазоламу, клоксотестостерону, клоксиквіну, клозапін, СМІ-
 392, СМТ-3, СNІ-1493, СN5-5161, кобамамід, кокаетилену, кокаїну, кодеїну, кофактору,
 15 колхіцину, колесевеламу, колестілану, колестіполу, колфорсину даропату, колфосцерилу,
 колаграфту, колоцинтину, колпормону, колурацетаму, проліків комбретастатину А-4, сполуки В,
 кон'югату коніваптину, коннеттівіни, конваллятоксину, копарафінату, овечого кортикореїну,
 кортикостерону, кортизону, кортивазолу, косинтропіну, котарніну, котиніну, ко-тримазину,
 куметаролу, СР-248, СР-461, СРС-211, СРІ-1189, СРА-0450, креатинол-О-фосфату, СРL-5861,
 20 кробенетину, кроконазолу, кромогліцевої кислоти, кромоліну, кропропаміду, кротамітону,
 кротетаміду, кристациду, СS-502, СS-758, СS-834, СТ-052923, СТ-32228, цитрату міді,
 купроксоліну, CVT-2584, СХ-659S, ціацетациду, ціамемазину, ціанідину, СУС400, циклациліну,
 цикланделату, циклазоцину, циклексанону, циклекседрину, циклідролу, інгібіторів цикліну D1,
 25 циклізину, циклобарбіталу, циклобендазолу, циклобензаприну, циклобутиролу, циклокумаролу,
 циклодрину, циклофенілу, циклогуанілу, циклометикаїну, циклоніумелодіду, циклопентаміну,
 циклопентіазиду, циклопентобарбіталу, циклопентолату, циклофосфаміду, циклопіроксаламіну,
 циклосерину, циклотіазиду, цикловалону, цимарину, цимсерину, цинарину (е), інгібіторів сур26,
 ципрогептадину, ципротерону, цистеаміну, ліків від кістозного фіброзу, цитарабіну, D-24851, D-
 4418, DA-5018, DA-6034, DA-7867, DA-7911, DA-8159, дакарбазину, даклізумабу, дактиноміцину,
 30 далбаванцину, далфопристину, далфопристину + хінупристину, далтепарину, далтробану,
 данапароїду, даназолу, дантрон, дантролену, дапіпразолу, дапівірину, дапоксетину, дапсон,
 даптоміцину, дарбепоетину альфа, дарифенацину, даунорубіцину, DAX< SciClone, DB-67, D-
 камфокарбонової кислоти, DCF-987, ДДТ, дезаміноокситоцину, деанолу, дебризоквіну,
 35 декаметонію, децимеміду, децитабіну, деклопаміду, деферипрону, дефероксаміну,
 дефлазакорту, дефосфаміду, дегареліксу, дегідроаскорбінової кислоти, дегідрометину,
 дегідрохолевої кислоти, делаприлу + манідипіну, делаприлу, делавірдину, делмадоліну,
 делмопінолу, делоразепаму, делуцеміну, деманілу, демекарію, демеклоцикліну, демеколіцину,
 демегестону, демексиптіліну, денаверину, дендримерсу, денілейкіну дифтітоксу, денопаміну,
 деноптерину, дезоксихолевої кислоти, дезоксикортикостерону, дезоксидигідро-стрептоміцину,
 40 дезоксиєпінефрину, депреотиду, депсипептиду, дептропіну, деквалінію, дерсалазину,
 дезерпідину, дезферріоксаміну, дезфлурану, дезипраміну, дезланозиду, дезлоратадину,
 дезлореліну, десмопресину, дезогестрелу, дезогестрелу + естрадіолу, дезогестрелу +
 етинілестраду (1), дезоморфіну, дезоніду, дезоксиметазону, детакстрану, девакаду,
 45 дексаметазону, дексанабінолу, дексекадотрилу, дексефароксану, дексетиміду, дексібупрофену,
 декскетопрофену, декслоксіглуміду, дексмедетомідину, дексметилфенідату, декспантенолу,
 дексразоксану, декстрану-1, декстраномеру, декстроамфетаміну, декстрометорфану,
 декстромораміду, декстропропксифену, дезоцину, DF-1012, DFA-IV, D-фенхону, D-
 глюкуронолактону, Діаб II, діацереїну, діампроміду, діамтазолу, діатимосульфону, діатризоату,
 діазепаму, діазиквону, діазоксиду, дибекацину, дибензепіну, дибромпропамідину, дибукіну,
 50 дихлоралфеназону, дихлораміну Т, дихлоризону, дихлорбензилового спирту, дихлоргідрину,
 дихлорофену, дихлорофенарсину, дихлорфенаміду, диклофенаку, диклофенаку + ГК,
 диклоксациліну, дикумаролу, дикумаролу, дицикломіну, диданозину, дидезоксиаденозину,
 дидоксу, діенестролу, діеногесту, діеногесту + естрадіолу, диетадіону, диетазину, диетиламіду,
 диетилбром-ацетаміду, диетилкарбамазину, диетилпропіону, диетилстілбестролу, дифемерину,
 55 дифенамізолу, дифеноксину, дифенпірамід, дифломотекану, дифлоразону, дифлоксацину,
 дифлукортолону, дифлунізалу, дифлупреднату, дигіталіну, дигітоксину, дигоксину,
 дигексиверину, дигідралазину, дигідрокодеїну, дигідрокодеїнон енолу, дигідроергокриптину,
 дигідроергокриптину, дигідроерготаміну, дигідроморфіну, дигідрострептоміцину,
 дигідротахістеролу, дигідроксиалюмінію, дізіпроміну, дізіпропілу параоксон,у,
 60 дізіпропіламіну, дилазепу, дилевалолу, дилоксаніду, дилтіазему, димекротової кислоти,

димефліну, димеглуміну, димеморфану, дименгідринату, дименоксадолу, димефептанолу, димеркапролу, диметакрину, диметадіону, диметазану, диметіндену, диметізоквіну, диметістерону, диметоканіну, диметоксанату, диметилсульфоксиду, диметилтіамбутену, диметофрину, диморфоламіну, динопростону, діосмектиту, діосміну, діоксадролу, діоксафетилу,

5 диоксетедрину, диоксибензону, дифеманілу, дифенадіону, дифенципрону, дифенгідраміну, дифенідолу, дифеноксилату, дифенілпіраліну, дифетарсону, анатоксинів дифтерії та правця, а також адсорбованої безклітинної вакцини проти кашлюка, дипіпанону, дипівефрину,

10 дипіридамолу, дипіридамолу, дипіроцетилу, дипіроноу, диквафосолу, диритроміцину, динатрію памідронату, дизофеніну, дизопіраміді, дистигміну, дисульфаміду, дисульфіраму, дитазолу, дитіазаніну, дитранолу, дитіокарбу, диксантогену, диксиразину, DJ-927, DK-507k, DL-молочної кислоти, ДМДК, DMXAA, DNA Stealth, добесилату, добутаміну, докарпаміну, доцетакселу,

15 докозагексаєнної кислоти, докозанолу, докузату, дофетиліду, долазетрону мезилату, доміодолу, доміфену, доміробану, домперидону, донепезилу, донітриптану, дофаміну, допексаміну, дорамапімоду, доранідазолу, дорипенему, дорзоламіді, дорзоламіді + тимололу,

20 досмальфату, дозулепіну, дотаризину, дотіепіну, доксакурію, доксапрану, доксазосину, доксефазапаму, доксенітоїну, доксерпіну, доксеркальциферолу, доксифлуридину, доксифіліну, доксорубіцину, доксицикліну, доксиламіну, DPC-817, DPI-3290, DQ-113, дрофеніну,

25 дролоксифену, дрометризолу, дромостанолону, дронабінолу, дронедаарону, дроперидолу, дропреніламіну, дропропізину, дроспіренону, дротаверину, дротебанолу, дроксикаму,

30 дроксидопи, дроксидопи, DU-125530, дулоксетину, дураміцину, дурапатиту, дугастериду, DW-1141, DW-286a, DW-471, DX-9065a, DY-9760e, диклоніну, дидрогестерону, димантину, дифіліну, E-1010, E-2101, антагоністів E2F, E-3620, E-5564, E-5842, E-6259, EAA-90, ебастину,

35 еберконазолу, ебротидину, ебселену, ебурнамоніну, екабапіді, екабету, екадотрилу, екгонідину, екгоніну, ехотіофату, еконазолу, екопіпаму, екрапросту, ектилсечовини, ED-71, едаравону,

40 едатрексату, кальцію динатрію едетату, динатрію едетату, натрію едетату, тринатрію едетату, едонентану, едотреотиду, едоксудину, едреколомабу, едрюфонію, ефаліту, ефапроксиралу, ефавіренцу, ефлетиризину, ефлорнітину, ефлоксату, ефлуцимібу, ефонідипіну, EGIS-7229,

45 еглумедаду, егуалену, еларофібану, елкатоніну, елкозапентаєнної кислоти, еледоїзину, елетриптану, елгодипіну, елагової кислоти, еліптинію, елтопразину, елвуцитабіну, елзасонану,

50 ембеліну, ембраміну, емедастину, емепронію, еметину, емітефуру, EMM-210525, емодину, еморфазону, EMR-62203, емтрицитабіну, емілкамату, еналаприлу, еналаприлату,

55 еналілпропімалю, енкаїніду, енціпразину, ендралазину, енфенамової кислоти, енфлурану, енілконазолу, енілурацилу, ENMD-0995, еноцитабіну, енол-3-ІПК, еноксацину, еноксапарину, еноксимону, еноксолону, енпростилу, енрасентану, ентакапону, ентекавіру, енвіоміцину,

60 епінефрину, епалрестату, епавіру, EPC-K1, еперизону, епервудину, ефедрину, епіциліну, епімєстролю, епінастину, епіризолу, епірубіцину, епітіостанолу, еплеренону, еплівансерину,

епопростенолу, епостану, епразину, епристериду, епросартану, епрозінолу, ептапіронолу, ептаплатину, ептастигміну, ептазоцину, ептіфібатиду, еквіленіну, еквіліну, ERA-923, ердостеїну,

ергокорніну, ергокорнініну, ерголоїду мезилатів, ергоновину, ергостеролу, ерготаміну,

40 еритаденіну, ерлотинібу, ертапенему, еритритилтетранітрату, еритроцентаврину, еритроміцину ацистрату, еритроміцину еритрофлеїну, еритроміцину естолату, еритроміцину глюкогептонату,

еритроміцину лактобіонату, еритроміцину пропіонату, еритроміцину стеарату, еритроміцину стинопрату, есапразолу, есциталопраму, ескуліну, есеридину, есмололу, есомепразолу,

45 естазоламу, естеру, естрадіолу, естрадіолу, естрамустину, естріолу, естрогену, естроноу, есопіклону, етафедрину, етафенону, етаміфіліну, етанерцепту, етанідазолу, етаквалону,

етеробарбу, етакридину, етакринової кислоти, етадіону, етамбутолу, етамівану, етамсилату, етаноламіну, етаверину, етхлорвінолу, етензаміду, етіазиду, етинамату, етинілестрадіолу,

етинілестрадіолу, етинілестрадіолу, етіонаміді, етистерону, етогептазину, етопропазину, етосуксиміду, етотоїну, етоксзоламіді, етибензтропіну, етилового спирту, етилбіскумацетату,

50 етилхлориду, етилдибунату, етилового етеру, етилікозапентату, етил лофлазепату, етил лофлазепату, етиламіну, етилену, етилестренолу, етилідену, етилметил-тіамбутену,

етилморфіну, етилнорепінефрину, етинодіолу, етинілцитидину, етидокаїну, етидронату, етидронової кислоти, етифелміну, етифоксину, етилефрину, етилеводопи, етипреднолу,

55 етироксату, етизоламу, етодолаку, етодроксизину, етофенамату, етофібрату, етофіліну, етофіліну клофібрату, етофіліну нікотинату, етоглюциду, етомідату, етомідоліну, етонітазєну,

етоногестрелу, етоперидону, етопозиду, етопозиду фосфату, еторикоксибу, етоксадролу, етозоліну, етретинату, етриптаміну, етимемазину, евкатропіну, евгенолу, EUK-134, EUK-189,

60 синього Еванса, еверолімусу, ексаламіді, ексаметазиму, ексатекану, ексземестану, ексифону, ексисулінду, Exosurf®, езетимібу, фактору IX, фактору VIII, фактору XIII, фадолмідину,

фадрозолу, фалекальцитріолу, фамцикловіру, фамотидину, фампридину, фандофлоксацину,

фантофарону, фаропенему, фаропенему далоксату, фазидотрилу, фасудилу, фазадинію
 броміду, фебарбамату, фебупролу, фебуксостату, федотозину, фелбамату, фелбінаку,
 фелодипіну, феліпресину, фемоксетину, фенбеніциліну, фенбуфену, фенбутразату,
 5 фенкамфаміну, фенкаміну, фенклозової кислоти, фендиліну, фендосалу, фенетиліну,
 фенфлураміну, феніпентолу, фенофібрату, фенолдопаму, фенопрофену, фенотеролу,
 феноверину, феноксазоліну, фенокседилу, фенозолону, фенпентадіолу, фенпірану,
 фенпіверинію, фенпропофексу, фенквізону, фенретиніду, фенспіриду, фентанілу, фентіазаку,
 фентиклору, фентиконазолу, фентонію броміду, фепрадинолу, фепазону, залізної солі
 10 трилону Б, феріоксаміну В, ферохолінату, глюконату заліза (II), ферумокситолу, фезотеродину,
 фексофенадину, фібростату, фідарестату, фідуксозину, фінастериду, фінрозолу, фіпексиду, FK-
 960, флавопіридолу, флавоксату, флекаїніду, флероксацину, флесиноксану, флібансерину,
 флоктафеніну, фломоксефу, флопропіону, флорантирону, флосехінану, флоксаціліну,
 флоксуридину, флуацизину, флуанізону, флуаризину, флуастерону, флуазакорту,
 15 флуклороніду, флуклоксациліну, флуконазолу, флуцитозину, флударабіну, флудезоксиглюкози
 F18, флудіазепаму, флудрокортизону, флуфенамової кислоти, флуїндіону, флумазенілу,
 флумецинолу, флумеквіну, флуметазону, флуметіазиду, флунізоліду, флунітразепаму,
 флуноксапрофену, флуоцинолону ацетоніду, флуоцинолону SAL, флуоциноніду, флуокортину
 бутилу, флуокортолону, флуоресцеїну, флуоресону, фторметолону, фторсалану, фторурацилу,
 флуоксетину, флуоксимерстону, флупентиксолу, флуперолону, флуфеназину, флупіртину,
 20 флупреднідену ацетату, флупреднізолону, флупроквазону, флурандреноліду, флуразепаму,
 флурбіпрофену, флуритроміцину, флуругестону, флуротилу, флуроксену, флуспірілену,
 флутаміду, флугазоламу, флутиказону, флутопразепаму, флутримазолу, флутропію броміду,
 флувастатину, флувоксаміну, фолієвої кислоти, фолінової кислоти, фомепізолу, фомінобену,
 фомівірсену, фоמוкаїну, фоназину, фондапарінуксу, формebolону, форместану,
 25 формокорталу, формотеролу, фосампренавіру, фоскарнету, фосфестролу, фосфлуконазолу,
 фосфоміцину, фосфоміцину, фосфосалу, фосиноприлу, фосфенітоїну, фотемустину,
 фропенему, фроватриптану, фруктози, фруктози-1,6-дифосфату, FTC, FTY-720, фудостеїну,
 фульвестранту, фумагіліну, фумагіліну, фуральтадону, фуразаболу, фуразолідону, фуразолію
 хлориду, фуроназиду, фурсеміду, фурсультаміну, фуртретонію, фузидової кислоти, G1, YM
 30 BioSciences, G25, ГАМК-А Альфа5, габапентину, габексату, габоксадолу, гадобенату,
 гадобутролу, гадодіаміду, гадолінію, гадопентетової кислоти, гадотеридолу, гадоверсетаміду,
 гадоксетової кислоти, галантаміну, галантаміну, галарубіцину, галаміну триетіодиду, галієвої
 кислоти, галію мальтолату, галію нітрату, галопамілу, ганаксолону, ганцикловіру, ганіреліксу,
 ганстигміну, гантофібану, гареноксацину, гарноцестиму, гатифлоксацину, гефарнату, гефітинібу,
 35 гемкабену, гемцитабіну, гемепросту, гемфіброзилу, геміфлоксацину, гентаміцину,
 генціанвіолету, гентіопікрину, гентизинової кислоти, гепефрину, гепірону, гестодену, гестодену +
 етинілесту, гестонорону капроату, гестринону, гіматекану, гірактиду, гітоксину, GL-406349,
 глафеніну, глатірамеру, гліборнуриду, гліклазиду, глімепіриду, гліпізиду, гліхідону, глізоламіду,
 глізоксепіду, глобуліну (людського), глюкаметацину, глюкогептонової кислоти, глюконової
 40 кислоти, глюкозаміну, глюкосульфону, глюфосфаміду, глутамінової кислоти, глутаральдегіду,
 глутетиміду, глібуриду, глібутіазолу, глібузолу, гліцерину, гліцерофосфату, глікоціаміну,
 глікольсаліцилату, гліконіазиду, глікопіролату, глігексаміду, глімідину, гліпінаміду, ГМДП, натрію
 ауротіомалату, госереліну, GPI-1485, GPI-5693, графтскіну, гранісетрону, грепафлоксацину,
 гризеофульвіну, гваяколу, гваяпату, гваязулену, гвайфенезину, гваймесалу,
 45 гуалаколсульфонату, гуамецикліну, гуанабензу, гуанадрелу, гуанетидину, гуанфацину,
 гуаноксабензу, гуаноксану, гугуліпіду, гусперимусу, GW-280430A, GW-320659, GYKI-16084,
 гачиміцину, галазепаму, галциноніду, галобетазолу, галофантрину, галометазону,
 галоперидолу, галопредону, галопрогіну, галопропану, галотану, галоксазоламу, гаркосериду,
 HE-2000, геалосу, гематопорфірину, гепронікату, гептабарбіталу, гептамінолу, гетаціліну,
 50 гетакрохмалю, гексацетоніду, гексахлорофену, гексадиметрину, гексафлуоренію, гексаметонію,
 гексамідину, гексапропімату, гекседин, гексестролу, гексестролу біс(β-диетиламіноетилового
 етеру), гексеталу, гексетидину, гексобарбіталу, гексобендину, гексоциклію метилсульфату,
 гексопреналіну, гекстенду, гексилкаїну, HF-0299, HGP-2, HGP-6A, гідросміну, гістаміну,
 гістапіродину, гістреліну, HM-101, HMN-214, гоматропіну, гомокамфіну, гомохлорциклізіну,
 55 гопантенової кислоти, HP-228, гуперзину А, гіалуронану, гікантону, гіднокарпової кислоти,
 гідралазину, гідрастину, гідрастиніну, гідрохлортіазиду, гідрокодону, гідрокортамату,
 гідрокортизону, гідрокортизону, гідрофлуметіазиду, гідроморфону, гідрохінідину, гідрохініну,
 гідрохінону, гідроксиду, гідроксокобаламіну, гідроксиамфетаміну, гідроксихлороквіну,
 гідроксидіону, гідроксиетилетеру, гідроксинафтоату, гідроксипетидину, гідроксифенамату,
 60 гідроксипропілцелюлози, гідроксистілбамідину, гідрокситетракаїну, гідроксизину, гілану G-F 20,

гімеокромону, гіосціаміну, гіперцину, IACFT, ібандронової кислоти, ібопаміну, ібопаміну, ібритумомабу, іброліпіму, ібудиласту, ібуфенаку, ібупрофену, ібупрофену піконолу, ібупроксаму, ібутиліду, ICA-17043, ікодекстрину, ідарубіцину, ідазоксану, IdB-1016, ідебенону, IDN-5109, ідоксифену, ідрапаринуксу, ідроциламід, іфенпродилу, іфосфамід, ігуратимоду, ілапразолу, іломастату, ілоперидону, ілопросту трометамолу, ILX23-7553, іматинібу, імідаприлу, імідазолу саліцилату, іміпенему, іміпраміну, іміпраміну N-оксиду, іміквімоду, імоламіну, імплітапід, імпросульфану, інактивованого, інаперизону, інкадронату, інкадронової кислоти, індалпіну, інданазоліну, індапаміду, індекаїніду, інделоксазину, інделоксазину, інденололу, індінавіру, індіпону, індисетрону, індисуламу, індобуфену, індоціанінового зеленого, індометацину, індопрофену, індораміну, індуклему, інфліксимабу, інгібітора, інгібіторів, інозину пранобексу, інозитолу, інозитолу ніацинату, зворотнього агоніста Мег, йобенгуану, йобензамової кислоти, йобітридолу, йокармової кислоти, йоцетамової кислоти, йодамід, йодиду, йоду, йодипамід, йодиксанолу, йодоальфівінової кислоти, йодохлоргідроксиквіну, йодоформу, йодопірацету, йодопіролу, йодохінолу, йодосубгалату, йофетаміну 1231, йоглікамової кислота, йогсолу, йомегламової кислоти, йомепролу, йопамідолу, йопаноевої кислоти, йопентолу, йофендилату, йофенкозової кислоти, йопроміду, йопронорової кислоти, йопідолу, йопідону, йоталамової кислоти, йотролану, йоверсолу, йоксаглової кислоти, йоксилану, IP-751, іпідакрину, IPL-576092, іподату, іпоніазиду, іпратропію, іпратропію, іпратропію бромід, іпразохрому, іприфлавану, іприндолу, іпроклозиду, іпсапірону, ірбесартану, IRFI-042, IRFI-165, іридомірмецину, іриндалону, іринотекану, ірофульвену, залізосорбітексу, ірсогладину, IS-741, ізаглітазону, ISAtx-247, ісбогрелу, ізепаміцину, ізоамінілу, ізобутилу п-амінобензоату, ізоконазолу, ізоетарину, ізофлуксипіну, ізофлурану, ізофлуорофату, ізоладолу, ізометадону, ізометептену, ізоніазиду, ізоніксину, ізоприметазину, ізопропамід йодиду, ізопропілового спирту, ізопропілу унопростону, ізопротеренолу, ізосорбід, ізосорбід динітрату, ізосорбід мононітрату, ізотипендилу, ізотретіноїну, ізовалерилу, ізоксепак, ізоксикаму, ізоксуприну, ізрадипіну, ізрапафанту, ISV-403, ітасетрону, ITF-282, ітоприду, ітраконазолу, ітраміну, ітриглумід, ітуреліксу, івабрадину, іксабепілолу, J-104132, J-107088, J-113397, Janex-1, джозаміцину, JTV-519, K-777, каїнової кислоти, каліамату, калідину, KB-130015, KCB-328, кебузону, кетаміну, кетансерину, кетазоламу, кетоксалу, кетобемідону, кетокконазолу, кетопрофену, кеторолаку, кеторолаку, кетотифену, келіну, кінетину, KNI-272, KP-103, KP-157, KP-544, KRN-5500, KT-136, KUL-7211, KW-2170, KW-6002, KW-7158, L-365260, L-5-гідрокситриптофану, L-745337, L-758298, L-826141, лабеталолу, лацидипіну, молочної кислоти, лактиолу, лактулози, лафутидину, ламіфібану, ламівудину, ламотригін, ландіололу, ланіцеміну, ланіквідару, ланокконазолу, ланотеплази, ланреотиду, лансопразолу, лантану карбонату, лапатинібу, лаквінімоду, лазофоксифену, латамоксифену, латанопросту, лаурогуадину, лауролінію ацетату, лавсону, LAX-111, лазабемід, LB-30057, L-цистеїну, лефетаміну, лефлуномід, лефлуномід, лейопіролу, ленампіциліну, лентинану, лепірудіну, лерканідипіну, леризетрону, лезопітрону, летеприніму, летостеїну, летрозолу, лейкоціанідіну, лейпролід, лейпролід ацетату, лейпрореліну, левалорфану, левамінзолу, левкромакаліму, леветірацетаму, левобетаксолу, левобунололу, левобупівакаїну, левокабастіну, левоцетиризину, леводопа, леводропропізину, левофлоксацину, левометадилу ацетату, левомпрололу, левоноргестрелу, левофацетоперану, левопропосифену, леворфанолу, левосимендану, левосульприду, левотироксину, левовірину, лексидронаму, лексипафанту, LF-15-0195, LF-16-0687, LGD-1550, LH, LH-RH, ліарозоту, лікофелону, лікостинелу, лідадронату, лідамідіну, лідокаїну, лідофеніну, лідофлазину, лімапросту, лінкоміцину, ліндану, лінезолід, лінолевої кислоти, ліноленової кислоти, ліотироніну, ліпази, ліподексаметазону, ліпофлурбіпрофену, ліпогелю HA, LiquiVent, ліранафтату, лізиноприлу, лізофіліну, лізуриду, літію, літію цитрату, ліксиваптану, LJP-1082, LLUAlpha, LMP-160, LMP-420, лоанзапіну, лобаплатину, лобеліну, лобензариту, лодоксамід, лодифентанілу, лодифепаміну, лодифексидіну, лодифлукарбану, лодифлуоксацину, лодимеризину, лодифіліну, лодустину, лонафарнібу, лонапалену, лоназолаку, лонідаміну, лоперамід, лоперамід оксиду, лопразоламу, лопринону, лоракарбефу, лорайміну, лоратадину, лоразепаму, лоркаїніду, лорметазепаму, лорноксикаму, лосартану, лотепреднолу, лотрафібану, ловастатину, локсапіну, локсиглумід, локсопрофену, Lu-35-138, лубелузолу, лубіпростону, лукантону, лукантону, лумефантрину, луміраоксибу, луртотекану, лютетію тексафірину, LV-216, LX-104, LY-156735, LY-293111, LY-293558, LY-355703, ліаполату, лімецикліну, лінестренолу, ліпресину, лізину ацетилсаліцилату, лізину саліцилату, лізофосфоліпідів, M-40403, мабупрофену, мабутеролу, макрофагального колоніестимулюючого фактора, MADU, мафенід, мафосфамід, магалдрату, magenta I, магнію, магнію карбонату, магнію хлориду, магнію цитрату, магнію глюконату, магнію лактату, магнію саліцилату, малатіону, малотилату, мигдалевої кислоти, ізоамілу мигдалевої кислоти, мангафодипіру, манідипіну, маномустину, маноза-6-фосфату, мапротиліну,

марибавіру, маримастату, максакальцитолу, мазиндолу, мазипредону, MC-5723, MCC-478, MCI-154, м-крезилацетату, MDAM, MDI-101, MDI-403, MDL-100907, мебендазолу, мебеверину, мебгідроліну, меброфеніну, мебутамату, мекаміламіну, мехлоретаміну, мехлоретаміну оксиду, мецилінаму, меклізину, меклоцикліну, меклофенамату, меклофенамової кислоти,

5 меклофеноксату, меклоквалону, мецистеїну, медазепаму, медифоксаміну, медрогестону, медронової кислоти, медроксипрогестерону, медризону, мефенамової кислоти, мефенорексу, мефексаміду, мефлоквіну, мефрузиду, мегестролу, меглуміну, меглутолу, мелагатрану, агоніста меланокортину-4, меларсопролу, меленгестролу, мелеводопи, мелінаміду, мелітрацену, мелоксикаму, мелперону, мелфалану, мелуадрину, мемантину, MEN-10700, MEN-10755,

10 менадіолу, менадіону, менадоксиму, менбутону, меногарилу, МЕНТ, ментолу, ментилвалерату, меобентину, мепарфінолу, мепартрицину, мепазину, мепензолату броміду, меперидину, мефенезину, мефеноксалону, мефентерміну, мефенітоїну, мефобарбіталу, мепіндололду, мепітіостану, мепівакаїну, мепіксаноксу, мепреднізону, мепробамату, мепросциларину, мептазинолу, меквітазину, мералейіну, мералуриду, мерброріну, меркаптомерину,

15 меркумалілової кислоти, олеату ртуті, оксиціаніду ртуті, мерімеподібу, меропенему, мерсалілу, мертіатиду, мезаламіну, мезалазину, месни, мезоридазину, местанолону, местеролону, местранолу, месульфену, метаклазепаму, метампіциліну, метапраміну, метапротеренолу, метарамінолу, метазоцину, метерголіну, метформіну, метахоліну, метацикліну, метадону, метафурилену, метамфетаміну, метандріолу, метандростенолону, метантеліну, метапірилену,

20 метаквалону, метарбіталу, метазоламідом, метділазину, метенаміну, метенолону, метестролу, мететоїну, метициліну, метимазолу, метіодалу, метіонової кислоти, метіоніну, метисазону, метитуралу, метиксену, метокарбамолу, метогекситу, метотрексату, метотримепразину, метоксаміну, метоксалену, метоксицинамату, метоксифлурану, метоксифенаміну, метоксипромазину, метскополаміну, метсукцимідом, метилклотіазидом, метилового синього,

25 метилнікотинату, метилпропілового етеру, метилсаліцилату, метилтретбутилового етеру, метилбензетонію хлориду, метилброміду, метилкобаламіну, метилдопи, метиленового синього, метилергоновіну, метилгексанамідом, метилфенідату, метилпреднізолонум, метилпреднізолонум, метилпреднізолонум, метилтіоурацилу, метилтриєнолону, метиприлонум, метисергідум, метіазинової кислоти, метипранололум, метоклопрамідом, метокуринум йодидум, метофеназатум,

30 метолазону, метопімазину, метопонум, метопрололум, метраліндолум, метризамідом, метризоєвої кислоти, metron s, метирапонум, метирозинум, мексазоламум, мексенонум, мексилетинум, мезлоциліну, MFH-244, міансеринум, мібефрадилум, мібоплатинум, мікафунгінум, міконазолум, мікрономіцину, мідаксифіліну, мідазоламум, мідекаміцину, мідекаміцину ацетатум, мідестеїну, мідодрину, мідостауринум, міфепристонум, міглітолум, міглулатум, мілдронатум, мілнаципранум,

35 мілоксацину, мілринонум, мілтефозинум, мінапринум, міноцикліну, мінодронової кислоти, міноксидилум, міокаміцину, міртазапінум, мізопростолум, мітемциналум, мітіглініду, мітобронітолум, мітогуазонум, мітолактолум, мітоміцину, мітотанум, мітоксантронум, мітоксантронум, MIV-210, мівакурію, мівазолу, мізоластинум, мізорибіну, MKC-733, MLN-519, MLN-576, моклобемідум, модафінілу, моексприлу, мофаротенум, мофебутазонум, мофегіліну, мофетилум, мофезолаку,

40 MOL-6131, моліндонум, молсидомінум, мометазонум, монатепілу, монобензонум, моноетаноламіну, монолауринум, монотерпенових діолів, монтелукастум, монтеплази, моперонум, мопідамолум, мопрололум, морацізинум, моразонум, моріцізинум, мороксидинум, морфазинамідум, морфинум, морфін-6-глюкуронід, мозапрамінум, мозаприду, мотексафінум, мотретинідум, мовелтиприлу, моксалактаму, моксастинум, моксаверинум, моксестролум, моксифлоксацинум, моксизиліту,

45 моксонідинум, M-PGA, MPI-5010, MPI-5020, MPL, MRS-1754, MS-209, MS-275, MS-325, MS-377, мупіроцину, мускаринум, музолімінум, MX-1013, мікофенолатум, мікофенольної кислоти, мірофінум, N-(гідроксиметил)-нікотинамідум, N, N,N',N'-тетраетилфталамідум, N-[4-[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]бутил]нафталін-2-карбоксамідум, N2-форміл-сульфізомідинум, N4-сульфанілілсульфаніламідум, N4-β-D-глюкозилсульфаніламідум, набілонум, набуметонум, N-ацетилцистеїну, N-ацетилметіоніну, надифлоксацинум, надололум, надоксолонум, нафамостатум, нафарелінум, нафцилінум, нафронілу, нафтидофурилу, нафтифінум, нафтопідилум, налбуфінум, налідиксової кислоти, налмефенум, налорфінум, налоксонум, налтрексонум, NAMI, намінідилум, нандролонум, нападизилатум, нафазолінум, нафталінум, напроксенум, напроксенум бетаїнату, наратриптанум, нарцеїну, наркобарбіталум, натаміцину, натеглініду, N-бутилдезоксіноджиріміцину, N-бутилскополамонію бромідум, NC-503, NC-531, NCX-1000, NCX-4016, NCX-456, NCX-950, н-докозанолум, NE-100, неалбарбіталум, небівололум, небостинелум, небрацетамум, недаплатинум, недокромілу, нефазодонум, нефірацетамум, нефопамум, негаміцину, нельфінавіру, немонаприду, неостигмінум, непадутантум, нерамексанум, неридронової кислоти, нерііфолінум, N-етиламфетамінум, нетиконазолум, нетилміцину, невірапінум, NGD-98-2, ніаламідум, ніапризинум,

60 нікаметатум, нікаравенум, нікардипінум, нікерголіну, нікеритролум, ніклозамідум, нікоклатонум,

нікофуранози, нікомолу, нікоморфіну, нікоранділу, нікотинаміду, нікотину, нікотинової кислоти, бензилового естеру нікотинової кислоти, нікотинілового спирту, ніфедипіну, ніфекаланту, ніфеналолу, ніфлумової кислоти, ніфурателу, ніфурфоліну, ніфуроксазиду, ніфуроксиму, ніфурпіринолу, ніфурпазину, ніфуртимоксу, ніфуртоїнолу, ніфурзиду, NIK-254, нікетаміду, нілутаміду, нілвадипіну, німесулідіду, німетазепаму, німодипіну, німоразолу, німустину, ніноптерину, NIP-142, NIP-531, ніперотидину, ніпрадилолу, ніридазолу, нісолдипіну, нітазоксаніду, нітизинону, нітракрину, нітразепаму, нітрендипіну, нітрофлурбіпрофену, нітрофурантоїну, нітрофуразону, нітрогліцерину, нітромерсолу, нітронапроксену, нітроксазепіну, нітроксоліну, нізатидину, нізофенону, NM-3, NM-702, N-метилефедрину, N-метилепінефрину, N-метилглюкаміну, NN-414, NNC-05-1869, nobel, ногаламіцину, нолатрекседу, ноломіролу, нолпітантію, номегестролу, номіфензину, ноприлсульфаміду, норболетону, нордазепаму, нордефрину, нордигідрогваяретової кислоти, норелгестроміну, норепінефрину, норетандролону, норетиндрону, норетиногрелу, норфенефрину, норфлораксацину, норгестерону, норгестимату, норгестрелу, норгестриенону, норлевофанолу, норметадону, норметандрону, норморфіну, норфеназону, норпіпанону, норпсевдоефедрину, нортриптиліну, норвіністерону, носкапіну, новембічину, новобіоцину, ноксиптиліну, нокситіоліну, NS-1209, NS-1231, NS-126, NS-220, NS-2330, інгібіторів NS5A, NS-7, NS-8, NSC-330507, NSC-619534, NSC-697726, N-сульфаніліл-3,4-ксиламіду, нуклеозидів NU-6027, NV-07, NVP-SRA880, NW-1029, NXY-059, нілідрину, NZ-314, NZ-419, обідоксиму хлориду, °C-108, оцинаплону, октабензону, октакаїну, октамоксину, октаверину, октенідину, октодрину, октопаміну, октотіаміну, октреотиду, октилу, офлоксацину, олеандрину, олеїнової кислоти, олмесартану-медоксомілу, о-подогіппурату, олопатадину, олпадронової кислоти, олсалазину, олтипразу, OM-294DP, омакору, омапатриллату, омепразолу, омілоксетину, омоконазолу, онапристону, ондансетрону, ONO-3403, ONO-4128, ONO-8815 Ly, ONT-093, OPC-14523, OPC-31260, OPC-51803, OPC-6535, опініазиду, опіодних анальгетиків, опіпрамолу, оразаміду, оразипону, Org-12962, Org-24448, оритаванцину, орлістату, ормелоксифену, орнідазолу, орніпресину, орнітину, орнопростилу, оротової кислоти, орфенадрину, ортокаїну, осалміду, осанетанту, осатерону, осельтамівіру, OSI-7836, OSI-7904, оспеміфену, отилонію броміду, уабіаїну, оксацпролу, оксациліну, оксафлоразону, оксалиплатину, оксаліту-С, оксамарину, оксаметацину, оксамніхіну, оксандролону, оксантаелу, оксапропанію, оксапрозину, оксатоміду, оксазепаму, оксазоламу, окскарбазепіну, окселадину, оксендолону, оксетазайну, оксеторону, оксиконазолу, оксидронової кислоти, N-оксиду нікотинової кислоти, оксирацетаму, окситропію, оксоламіну, оксолінової кислоти, оксофенарсину, окспренололу, оксибензону, оксибутиніну, оксидинкофену, оксикодону, оксигенту, оксиместерону, оксиметазоліну, оксиметолону, оксиметсечовини, оксиморфону, оксипендилу, оксипертину, оксифенбутазону, оксифенцикліміну, оксифенісатину, оксифенонію, оксипінокамфону, оксипуринолу, оксидедрину, окситетрацикліну, озарелу, p-(бензилсульфонамідо)-бензойної кислоти, P-100, P-1202, P32/98, PA-824, PACAP 38, паклітакселу, PADRE, пагоклону, інгібіторів PAI, паліндору, палівізумабу, палоносетрону, памаброму, памаквіну, памікогралу, памідронату, p-амінобензойної кислоти, p-аміногіппурової кислоти, p-амінопропіофенону, p-аміносаліцилової кислоти, панавіру, панкуронію, паніпенему, пантетину, пантопразолу, пантотенової кислоти, папаїну, папаверину, парацетамолу, парафлутізиду, паральдегіду, параметадіону, параметазону, параніліну, паратиреоїдного гормону, парекоксибу, паретоксикаїну, паргіліну, парикальцитолу, паромоміцину, пароксетину, пароксипропіону, парсалміду, патрину-2, пазинаклону, пазуфлораксацину, p-бромоацетанілідіду, ФХ-НП33, PD-0166285, пецилоцину, пefлораксацину, пегвісоманту, пелетьєрину, пеметрекседу, пеміроласту, пемоліну, пемпідину, PEN-203, пенамециліну, пенбутололу, пенцикловіру, пенетамату, пенфлуридолу, пеніциламіну, пеніциліну G, пеніциліну G прокаїну, пеніциліну N, пеніциліну O, пеніциліну V, пенімепіцикліну, penntuss, пентаеритритолу, пентаеритритолу, пентаеритритолу хлоралю, пентагастрину, пентагестрону, пенталіту, пентаму тонію, пентамідину, пентазоцину, пентетату, диетилентриамінпентаоцтової кислоти, пентетреотиду, пентієнату, пентифіліну, пентигетиду, пентисоміду, пентобарбіталу, пентолінію, пенторексу, пентосану, пентостатину, пентоксифіліну, пентоксилу, пентринітролу, пентилентетразолу, пепломіцину, пептиду, пептиду, перазину, перфіроміцину, перфлурбону, перфосфаміду, перголіду, пергексиліну, периціязину, перифосину, перилілового спирту, периметазину, періндоприлу, періодилу, перизоксалу, перлапіну, перманганату, перметрину, пероспірону, перфеназину, петролейного етеру, PH-10, фанхінону, фармакору, pharmaprojects № 6362, pharmaprojects № 4994, pharmaprojects № 5325, pharmaprojects № 5972, pharmaprojects № 6446, pharmaprojects № 6590, pharmaprojects № 6656, pharmaprojects № 6691, pharmaprojects № 6743, pharmaprojects № 6748, фенакаїну, фенацеміду, фенацетину, фенадоксону, феналімалу, фенамету, фенаміду, феназоцину, феназопіридину, фенбутаміду, фенциклідину, фендиметразину, фенелзину, фенестерину, фенетарбіталу,

фенетициліну, фенетуриду, фенформіну, фенглутаріміду, феніндаміну, феніндіону, феніпразину, феніраміну, фенметразину, фенобарбіталу, фенобутиодилу, феноколу, феноктиду, фенолфталеїну, фенолфталолу, фенолсульфонфталеїну, фенолтетрахлорфталеїну, феноперидину, феносульфазолу, феноксипропазіну, феноксипропазіну, фенпробамату, фенпрокумону, фенсерину, фенсукциміду, фентерміну, фентетіоталеїну, фентоламіну, фенілу ацетилсаліцилату, фенілу аміносаліцилату, фенілу саліцилату, фенілбутазону, фенілефрину, фенілетаноламіну, фенілртуті, фенілметилбарбітурової кислоти, фенілпропаноламіну, фенілпропілметиламіну, фенілтолоксаміну, фенірамідолу, фенітоїну, фетенілату, флороглюцинолу, фолкодину, фоледрину, фораміду, фосфату, фосфату, фосфокреатину, фосфоцистеаміну, фосфорилхоліну, фталілсульфатіазолу, фталілсульфацетаміду, п-гідроксифедрину, філохінону, фізостигміну, фітинової кислоти, PI-88, пібераліну, пібосероду, піцилорексу, піклоксидину, пікоперину, пікосульфату, пікотаміду, пікумасту, підотимоду, піфарніну, пікетопрофену, підралазіну, пілокарпіну, пілоплексу, пілсикаїніду, пімеклону, пімекролімусу, пімефіліну, пімілпросту, пімінодину, пімобендану, пімозиду, пінацидилу, пінаверію, піназепаму, піндололу, піоглітазону, піпацікліну, піпамазіну, піпамперону, піпазетату, піпібозону, піпекурію, піпекуронію, піпемідової кислоти, піпензолату броміду, піперацетазину, піпераціліну, піперазіну адипату, піперидіону, піперидолату, піперилату, аналогів піперину, піперокаїну, піпероналю, піпероксану, піперилону, піпоброману, піпосульфану, піпотіазину, піпоксолану, піпрадролу, піпрозоліну, пірацетаму, пірарубіцину, піразолаку, пірбутеролю, піреноксину, пірензепіну, піретаніду, пірфенідону, пірибедилу, піридокаїну, пірифібрату, піритраміду, піритрексиму, пірліндолу, пірменолу, піроктону, пірогептину, піромідової кислоти, піроксикаму, піроксикаму бетадексу, піроксикаму циннамату, пірозадилу, пірпрофену, пітавастатину, півагабіну, півалоїлоксиметилу, півалілбензгідразину, півампіциліну, півампіциліну/півмецилінаму, півцефалексину, півмецилінаму, піксантроні, пізотифену, пізотиліну, PKI-166, п-лактофенетиду, плафібриду, активатору плазмінотому, плазмоциду, платоніну, плаунотолу, PLD-118, PLD-147, плеконарилу, плікаміцину, п-метилдифенгідраміну, PMS-601, Pneumosoccal, PNU-288034, подофілотоксину, полапрецинку, полдіну метилсульфату, полікрезулену, полідексиду, полідоксанолу, поліовірусної вакцини, інгібіторів полі-АДФРТ, поліестрадіолу, поліфенону Е, політіазиду, порфімеру, позаконазолу, позатиреліну, калію, калію, калію, калію хлориду, калію глюконату, калію п-амінобензоату, повідону, повідону-йоду, PP-117, PR-2699, PR-608, практололу, праймаліну, пралідоксиму, пралнасану, праміпрексолу, прамірацетаму, праміверину, прамлінтиду, прамоксину, пранідіпіну, пранлукасту, пранопрофену, прастерону, пратосартану, правастатину, празепаму, празиквантелу, празосину, преднікарбату, преднімустину, преднізолону, преднізолону 21-диетиламіноацетату, преднізолону фарнезилу, преднізолону натрію, преднізону, преднівалу, преднілідену, прегабаліну, прегнан-3 α -ол-20-ону, премарину + тримегестону, пренальтеролю, преноксдіазину, преніламіну, презатиду, придинолу, прифінію, прилокаїну, примахіну, примідону, приномастату, PRO-2000, пробенециду, пробуколу, прокаїнаміду, прокаїну, прокарбазину, прокатеролу, прохлорперазіну, прокодазолу, проциклідину, процимату, продипіну, профлавіну, прогабіду, прогестерону, проглуметацину, проглуміду, прогептазіну, пролактину, пролінтану, пролонію, промазіну, промедолу, промегестону, промєстрієну, прометазіну, пронеталолу, пропацетамолу, пропафенону, пропагерманію, пропалілонал, пропамідину, пропан-1,2-діолу, пропанідиду, пропантеліну, пропаракаїну, пропатилу, пропенідазолу, пропентофіліну, пропіциліну, пропіомазіну, пропіонової кислоти, пропіоніл-L-карнітину, пропіокаїну, пропіраму, пропіверину, пропізепіну, пропофолу, пропоксикаїну, пропоксифену, пропронололу, пропілгекседрину, пропіліодону, пропілтіоурацилу, пропілфеназону, проквазону, просциларидину, простацікліну, простагландину E1, простагландину E2, простагландину F2 α , просультіаміну, протеїну С, протеоброміну, протіпенділу, протіофату, протіонаміду, протизинової кислоти, протоанемоніну, протоклолу, протопорфірину IX, протриптиліну, про-урокінази, проказолу, проксетилу, проксипарбалу, проксигерманію, проксифіліну, прозапіну, прукалоприду, пруліфлоксацину, псевдококаїну, псевдоефедрину, псевдоефедрину, псевдоефедрину + трипролідину, псилоцибіну, PSK-3841, п-сульфаніліл-бензиламіну, PT-141, птероптерину, пуроміцину, PX-12, пірантелу, піразинаміду, піридинолу карбамату, піридистигміну, піридоксаль-5-фосфату, піридоксину, піриламіну, піриметаміну, піриноліну, пірисукцидеанолу, піритіону, піритилдіону, піритинолу, пірокатехолу, пірогалолу, піронаридину, пірофосфату, піровалерону, піроксиліну, піробутаміну, пірокаїну, піролнітрину, пірвінію памоату, квазепаму, кверцетину, кветіапіну, квінаціліну, квінакрину, квінаголід, квінаприлу, квінаприлату, хінапіраміну, квінболону, хінестріадіолу, хінестріолу, хінетакхону, хінфаміду, хінідину, хініну, хіноциду, хінупраміну, хінупристину, R-107500, R-667, рабепразолу, рацекадотрил, рацеметорфану, ралоксифену, ралтітрекседу, раматробану,

раміфеназону, раміприлу, рамосетрону, проекту Ramot № 1097, ранімустину, ранітидину, ранітидину вісмуту, ранолазину, ранпірнази, рапакуронію, разагіліну, раубазину, равуконазолу, раксофеласту, разоксану, RC-529, ребаміпіді, ребімастату, ребоксетиму, ремацеміду, реміфентанілу, ремінетанту, ремоксиприду, рензаприду, репаглініду, L-лізинової солі
 5 репертаксину, репінотану, репірінасту, репосалу, репротеролу, ресциметолу, ресцинаміну, ресерпіліну, ресерпіну, резібубофогеніну, резиквімоду, резорцинолу, ретеплази, ретигабіну, ретиноєвої кислоти, ревіміду, R-флурбіпрофену, ро (D) імунного, інгібіторів ро-кінази, рибавірину, рибофлавіну, рибостаміцину, рицинолеїнової кислоти, ридогрелу, рифабутину, рифалазилу, рифаметану, рифаміду, рифампіцину + триметоприму, рифампіну, рифаміцину
 10 SV, рифапентину, рифаксиміну, рифаксимінової мазі, рилмазафону, рилменідину, рилузолу, римантадину, римазолію, римексолону, римітеролу, римонабанту, ріодоксолу, ріопростилу, ризедронату, ризедронової кислоти, рисперидону, ритансерину, ритипенему, ритодрину, ритонавіру, ритуксимабу, ривастигміну, ризатриптану, RJR-2403, RNA Stealth, Ro-0094889, Ro-61-1790, роциверину, рокуронію, рофекоксібуну, рофлуміласту, рокітаміцину, роліпраму,
 15 ролітетрацикліну, ромуртиду, роніфібрату, ропініролу, ропівакаїну, роквінімексу, розапростолу, розараміцину, бенгальського рожевого, розиглітазону, розоксацину, ростапорфіну, розувастатину, ротиготину, ротраксату, роксарсону, роксатидину, роксифібану, роксіндолу, рокситроміцину, RPR-109881A, RPR-130401, R-росковітину, RS-0406, RSR-13, рубіжервіну, рубітекану, рубоксистерину, руфінаміду, руфлоксацину, рупатадину, рутину, RWJ-54428, S-0139, S-15535, S-18886, S-34730, S-3578, S-36496, S-36527, S-5751, S-8510, S-8921, сабкомеліну, сабелузолу, S-аденозилметіоніну, сафінаміду, салацетаміду, салазосульфадимідину, салбутамолу, саліцину, саліцилового спирту, саліциламіду, саліциламід-О-оцтової кислоти, саліциланіліду, саліцилової кислоти, саліцилсірчаної кислоти, саліназиду, салметеролу, салсалату, сальверину, самарію ¹⁵³Sm, сампатрилату, санцикліну,
 25 саперконазолу, сапроптерину, саквінавіру, саралазину, саредутанту, саредутанту, саризотану, саризотану, сарпогрелату, сарпогрелату, сатигрелу, сатигрелу, сатраплатину, сатраплатину, сатумомабу, сатумомабу, SB-237376, SB-237376, SB-238039, SB-238039, SB-277011, SB-277011, судану IV, SCH-00013, SCH-00013, Sch-23863, Sch-23863, Sch-57790, Sch-63390, сцилареніну, скополаміну, скополаміну, N-оксиду скополаміну, технології SCS, секальциферолу, секнідазолу, секобарбіталу, селегіліну, селенометіоніну, сематиліду, семотіадилу, сеокальцитолу, сепімоустату, сератродасту, сертаконазолу, сертаконазолу, сертіндолу, сертіндолу, сертраліну, сертраліну, сестамібі, сетастину, сетастину, севеламеру, севеламеру, севофлурану, севофлурану, SG-210, сибутраміну, сиканіну, силденафілу, силдосину, силпростону, лактату срібла, пікрату срібла, сульфадіазину срібла, симетриду, симфібрату,
 35 симвастатину, синкаліду, синтропію броміду, сизоміцину, ситафлоксацину, ситамахіну, ситаксентану, сивелестату, SJA-6017, SL-65-1498, SLV-306, SLV-308, Sm153 лексидронаму, S-метилметіоніну, SMP-300, SN-38, SNAP-7941, SOA-132, соблідотину, собреролу, собузоксану, натрію арсанілату, натрію арсфенаміну, натрію хлориду, натрію дибунату, натрію фолату, натрію формальдегідсульфоксилату, натрію гіалуронату, натрію йодометамату, натрію нітриту, натрію нітропрусиду, натрію оксибату, натрію фенол-сульфонату, натрію фенолбутирату, натрію фосфату, натрію прастерону сульфату, натрію пропіонату, натрію саліцилату, натрію тетрадецилсульфату, софалкону, соласульфону, соліфенацину, сорбінікату, сорбіту, соривудину, соталолу, сотеренолу, созойодолової кислоти, спаглумової кислоти, спарфлоксацину, спартеїну, SPA-S-843, спазмолітолу, SPD-754, спектиноміцину, SPI-339,
 45 спіперону, спіраприлу, спірогерманію, спіронолактону, SR-121463, SR-144190, SR-146131, SR-271425, SR-27897, SR-31747, SR-58611, SS732, SS-750, SSR-149415, SSR-180575, SSR-181507, SSR-591813, SST-101, SSY-726, ST-200, стахіфіліну, сталіміцину, стампідину, станумових, стансопорфіну, станолону, станозололу, ліків проти золотистого стафілокока, інгібіторів STAT4, ставудину, стенболону, степроніму, стибокаптану, стибофену, стилбамідину, стирипентолу,
 50 стрептодорнази, стрептоміцину, стрептонікозиду, стрептонігрину, стрептозоцину, стронцію ранелату, стронцію-89 хлориду, сукцимеру, сукциніміду, сукцинілхоліну, сукцинілхоліну, сукцинілсульфатіазолу, сукцисульфону, суклофеніду, сукральфату, суфентанілу, сульбактаму, сульбактаму + ампіциліну, сульбеніциліну, сульбентину, сульбутіаміну, сульконазолу, сулептанату, сулесомабу, сульфабензаміду, сульфацетаміду, сульфахлорпіридазину, сульфахризозідину, сульфацитину, сульфадіазину, сульфадикраміді, сульфадиметоксину, сульфадоксину, сульфаєтидолу, сульфагуанідину, сульфагуанолу, сульфалену, сульфалоксової кислоти, сульфамеразину, сульфаметру, сульфаметазину, сульфаметизолу, сульфаметомідину, сульфаметоксазолу, сульфаметоксипіразину, сульфаметоксипіридазину, сульфаметролу, сульфамідохризозідину, сульфамоксолу, сульфаніламіді, сульфанілової
 60 кислоти, сульфанілсечовини, сульфаперину, сульфафеназолу, сульфапроксиліну,

сульфапіразину, сульфапіридину, сульфарсиду, сульфарсфенаміну, сульфасалазину,
 сульфасомізолу, сульфасимазину, сульфатіазолу, сульфатіосечовини, сульфіналолу,
 сульфінпіразону, сульфіраму, сульфізомідину, сульфізоксазолу, сульфобромомфталейну,
 сульфонетилметану, сульфоніазиду, сульфонової кислоти, сульфонметану, сульфоридазину,
 5 сульфоксону, суліндаку, сулізатину, сулізобензону, сульмарину, сульмазолу, сулоктидилу,
 сульфанового синього, сульпіриду, сультаміциліну, сультаму, сультоприду, сультосилової
 кислоти, суманіролу, суматриптану, SUN-N8075, суплатасту, супрофену, сураміну, сурфактанту
 ТА, суриклону, суксibuзону, SYM-1010, SYM-2081, SYM-2207, симклозену, Syn-1253, Syn-2190,
 10 Syn-2869, синефрину, сиросингопіну, Т-1095, Т-1249, Т-3912, Т-588, Т-67, Т-82, ТА-2005, ТА-
 2005, ТА-993, табімореліну, такальцитолу, тацедиаліну, такрину, такролімусу, тадалафілу,
 тафеноквіну, тафлупозиду, ТАК-375, ТАК-427, ТАК-559, така-діастази, талампанелу,
 талампіциліну, талапорфіну, таластину, талбуталу, талінололу, таліпексолу, талнетанту,
 талніфлумату, талтіреліну, тамоксифену, тамсулозину, тандоспірону, таноформу, тапростену,
 тариквідару, TAS-103, тазосартану, тауроолевої кислоти, тауролідину, тазанолану,
 15 тазаротену, тазобактаму, тазобактаму + піперациліну, ТВС-3711, ТСН-346, тебіпенему,
 тебороксиму, текаденозону, текастемізолу, технецію ⁹⁹Tc, теклотіазиду, теклозану, тедисамілу,
 тефлурану, тегафуру, тегафуру + урацилу, тегасероду, тейкопланіну, телбівудину, телензепіну,
 телітроміцину, телместейну, телмісартану, інгібіторів теломерази, темазепаму, теміверину,
 темокаприлу, темоциліну, темопорфіну, темозоломіді, тенатопазолу, тенектеплази, тенідапу,
 20 теніпозиду, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенонітрозолу, теноксикаму, тенуазонової
 кислоти, тепренону, теразосину, тербіназину, тербутазину, терконазолу, терфенадину,
 тергуриду, терліпресину, теродиліну, терофенамату, терпіну, терталололу, трет-пентилового
 спирту, тезаглітазару, тесміліфену, теслоактону, тестостерону, тетрабамату, тетрабарбіталу,
 тетрабеназину, тетракаїну, тетрахлоретилену, тетрацину, тетрацикліну, тетрагідрозоліну,
 25 тетрандрину, тетрантоїну, тетразепаму, тетрофосміну, тетроксоприму, Tevenel®, тезацитабіну,
 тезосентану, талідоміді, тенальдину, тенілдіаміну, теоброміну, теофібрату, теофіліну,
 тіабендазолу, тіацетазону, тіацимсерину, тіалбарбіталу, тіаміну, тіаміприну, тіамфеніколу,
 тіамилалу, тіазесиму, тіазинамію, тіазолінобутазону, тіазолсульфону, тібензасоліну, тіемалату,
 тіетилперазину, тимерфонату, тимеросалу, тіобарбіталу, тіобутабарбіталу, тіокарбамізину,
 30 тіокарбарзону, тіоколхіцину, тіокрезолу, тіоктової кислоти, тіогліцерину, тіогуаніну, тіоімрагу,
 тіопенталу, тіофосфораміді, тіопропазату, тіопроперазину, тіоридазину, тіосульфату,
 тіотиксену, тіовіру, тифенамілу, тираму, тонзиламіну, тозалінону, тромбoplastину,
 турфілнікотинату, тимектацину, тимоли, тимопентину, тими́лу N-ізоамілкарбамату, тиропропової
 кислоти, тироксину, тіаденолу, тіагабіну, тіаменідину, тіанептину, тіаприду, тіапрофенової
 35 кислоти, тіараміді, тіазофурина, тибезонію, тиболону, тикарциліну, тіклопідину, тікрінафену,
 тіємонію, тигецикліну, тигемонаму, тиглоїдину, тилідину, тилізолу, тилмакоксибу,
 тилудронової кислоти, тиментину, тимепіридію, тиміперону, тимололу, тимонацику, стануму
 етил етіопурпурина, тиназоліну, тинідазолу, тиноридину, тіокарліді, тіокломаролу, тіоконазолу,
 тіопроніну, тіотропію, тіоксолону, типепідину, типіфарнібу, тіпранавіру, тиквізію, тирапазаміну,
 40 тиратриколу, тиризалладу, тирофібану, тиропраміді, титану сульфату, тіуксетану, тиксокортолу,
 тизанідину, TLK-199, TLK-286, аналогу ФНП-β, TNP-470, ТО-186, тобраміцину, токаїніду,
 токамфілу, токладезину, токоретинату, тодралазину, тофенацину, тофіміласту, тофізопаму,
 толазаміді, толазоліну, толбутаміді, толкапону, толциклату, толцикламіді, толевамеру,
 толфенамової кислоти, толіндату, толіпрололу, толметину, толнафтату, толонідину, толонію,
 45 толоксатону, толперизону, толпропаміну, толрестату, толсерину, толтеродину, толваптану,
 толікаїну, топірамату, топоізомерази, топотекану, торасеміді, торцетапібу, торцитабіну,
 тореміфену, торсеміді, тозитумомабу, тосуфлораксацину, трамадолу, трамазоліну,
 трандолаприлу, транексамової кислоти, траніласту, транс-ретиноевої кислоти, транілципроміну,
 трапідилу, трастузумабу, травопросту, траксаноксу, траксопродилу, тразодону, тремакамри,
 50 тренболону, тренгестону, треосульфану, трепібутону, трепростинолу, третиніоїну, третохінолу,
 тиреоліберину, TRI-50b, триацетину, триамцинолону, триамцинолону, триамцинолону,
 триамцинолону ацетоніду, триамтерену, триапіну, триазиквону, триазоламу, трибенозиду,
 трибромомфенату, трихлорфону, трихлорметіазиду, трихлорметину, трихлоретилену,
 триклобісонію, триклокарбану, триклофенолу піперазину, триклофосу, трикросану, трикромілу,
 55 тридигексетилу йодиду, триентину, триетаноламіну, триетиленемеламіну, трифлуорперазину,
 трифлуперидолу, трифлупромазину, трифлуридину, трифлусалу, трифлутату,
 тригексифенідилу, тримазосину, тримебутину, тримекаїну, тримепразину, триметазидину,
 триметадіону, триметафану, триметобензаміді, триметоприму, триметозину, триметрексату,
 триміпраміну, тримопростилу, триолстану, триоксалену, трипаміді, трипаранолу,
 60 трипеленнаміну, трипролідину, триптореліну, тритіозину, тритокваліну, TRK-530, TRK-820,

троклозену, трофосфаміду, троглітазону, тролеандоміцину, тролнітрату, тромантадину, трометамолу, трометамолу, трометаміну, трометаміну, тропацину, тропезину, тропікаміду, тропіну, тропізетрону, троспектоміцину, троспію, тровафлоксацину, троксацитабіну, троксерутину, троксипіду, трипанового червоного, трипарсаміду, триптофану, тиреотропіну, TSN-09, TU-2100, туаміногептану, туберцидину, тубокураніну хлориду, тулобутеролу, TV-3326, TY-11223, TY-12533, TYB-3215, тибамату, тилоксаполу, тимазоліну, тираміну, тиропаноату, убенімексу, уфенамату, ундециленової кислоти, унопростону, UR-8880, урамустину, ураліту-У, урапідилу, сечовини, уредепи, уретану, уридину 5'-трифосфату, уринастатину, урсодезоксихолевої кислоти, урсодіолу, ushercell, узарину, вакцини, протидифтерійної вакцини, полівалентної вакцини, валацикловіру, валдекоксибу, валдетаміду, валетамату, валганцикловіру, валноктаміду, валомацикловіру, вальпроату, вальпроєвої кислоти, валпромідру, валросеміду, валрубіцину, валсартану, валсподару, варденафілу, вареспладибу, вірусу вітряної віспи, ватанідипіну, VEA, векуронію, велнакрину, венлафаксину, вераліприду, верапамілу, вертепорфіну, веснаринону, ветрабутину, VF-233, VI-0134, відарабіну, вігабатрину, вілазодону, вілоксазину, вімінолу, вінбарбіталу, вінбластину, вінбурніну, вінкаміну, вінконату, вінкрістину, віндезину, вінфлуніну, вінорелбіну, вінпоцетину, вінілового етеру, вінілбіталу, віквіділу, віридину, віснадину, вітаміну А, вітаміну В12, вітаміну С, вітаміну D2, вітаміну D3, вітаміну К5, пренатальних вітамінів, антагоністів VLA-4, VNP-4010M, воглібози, вориконазолу, ворозолу, VUF-K-8788, варфарину, WF-10, WMC-79, ранозагоювального матриксу, WP-170, ксаліпродену, ксамотеролу, ксаномеліну, ксантинолу ніацинату, ксемілофібану, ксенбуцину, ксибенололу, ксиборнолу, ксимелагатрану, ксимопрофену, ксипаміду, ксорфанолу, XR-5118, XR-5944, ксилометазоліну, ксилози, YH-1885, YM-511, YM-598, йохімбіну, YТ-146, Z-321, Z-335, зафірлукасту, залцитабіну, залдариду, залеплону, залтопрофену, занамівіру, занапезилу, затебрадину, ZD-0473, ZD-0947, ZD-6126, ZD-9331, зебуларину, зеландопаму, зенарестату, зиконотиду, зидовудину, зилеутону, зимельдину, цинку ацетату, цинку ацексамату, цинку ібупрофенату, цинку п-фенолсульфонату, цинку саліцилату, циностатину, циностатину стимуламеру, зипепролу, ципрасидону, зофеноприлу, зофеноприлу + ГХТЗ, золедронової кислоти, золімідину, золмітриптану, золпідему, зомепіраку, зонампанелу, зоніпориду, зонізаміду, зопіклону, зополрестату, зорубіцину, зосуквідару, зотепіну, ZP-123, Z-тамоксифену, зуклопентиксолу, α1-антитрипсину, α-бісабололу, α-хлоралози, α-етилбензилового спирту, α-глюкози-1-фосфату, α-фенілбутирамідру, α-сантоніну, α-терпінеолу, α-токоферолу, β-алетину, β-бензальбутирамідру, β-каротину, β-евкаїну, β-пропіолактону, β-ситостеролу, γ-аміномасляної кислоти, γ-гідроксибутирату, γ-ліноленової кислоти, δ-амінолевулінової кислоти, ε-ацетамідокапронової та ε-амінокапронової кислоти. Див. також патент США № 7,927,613, який включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі. Інші фармацевтично прийнятні співтворювачі включають ті, що означені у переліку "Generally Regarded as Safe" ("Загально визнані безпечними", "GRAS") і/або переліку FDA США "Everything Added to Food in the United States" ("Усі харчові добавки у Сполучених Штатах", "EAFUS").

У деяких варіантах виконання принаймні один з одного або більше фармацевтично прийнятних співтворювачів є ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю чи гідратом; або ж аналогом ніклозаміду або його фармацевтично прийнятною сіллю чи гідратом. У деяких із цих варіантів виконання принаймні один з одного або більше фармацевтично прийнятних співтворювачів може бути сполукою за будь-якою із формул (I), (XVIII)-(XXV) та XXVII, напр., формули XXIV або XXV; або будь-якою із вищеперелічених сполук. У певних із цих варіантів виконання принаймні один з одного або більше фармацевтично прийнятних співтворювачів може бути аналогом ніклозаміду за будь-якою із формул (I), (XVIII)-(XXV) та XXVII, напр., формули XXIV або XXV; або XXVI; або будь-якою із конкретних вищеперелічених сполук. У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт може бути ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю чи гідратом (напр., ніклозамідом).

50 Необмежувальні комбінації

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) ніклозамід або аналог ніклозаміду; та (ii) фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат ніклозаміду; або фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат аналогу ніклозаміду.

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) ніклозамід; та (ii) фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат ніклозаміду; або фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат аналогу ніклозаміду.

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) ніклозамід або аналог ніклозаміду; та (ii) другий АФІ.

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат ніклозаміду; або фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат аналогу ніклозаміду; та (ii)

другий АФІ.

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) ніклозамід; та (ii) другий АФІ.

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат ніклозаміду; або фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат аналогу ніклозаміду; та (ii) амінокислоту (напр., пролін, напр., D-пролін або L-пролін, або ж рацемічний пролін).

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) ніклозамід; та (ii) амінокислоту (напр., пролін, напр., D-пролін або L-пролін, або ж рацемічний пролін).

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат ніклозаміду; або фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат аналогу ніклозаміду; та (ii) 5-10-членний (напр., 5-9-, 5-6- або 5-членний) гетероарил, напр., нітрогеновмісний гетероарил, напр., імідазол.

У деяких варіантах виконання співкристал включає (i) ніклозамід; та (ii) 5-10-членний (напр., 5-9-, 5-6- або 5-членний) гетероарил, напр., нітрогеновмісний гетероарил, напр., імідазол.

Приклади див. у Sanphui P. Cryst. Growth Des. 2012, 12, 4588; Imramovský A. Crystals 2012, 2, 349-361; та Grifasi F. Cryst. Growth Des. 2015, 15, 4588.

Властивості

У деяких варіантах виконання одержані співкристали надають хімічному об'єктові посилені і/або нових та корисних властивостей (і/або одному або більше співутворювачам, напр., коли спіутворювач є другим АФІ) порівняно з вільною формою хімічного об'єкта (включаючи вільні кислоти, вільні основи, цвіттер-йони, гідрати, сольвати і т.д.) або його сіллю з кислотою чи основою, зокрема відносно, напр., розчинності, розчинення, біодоступності, стабільності, Стах, Ттах, проникності, придатності до оброблення, терапевтичної концентрації в плазмі, гігроскопічності, локалізованої концентрації, кристалізації аморфних сполук, зменшенням розбіжностей у формах (включаючи поліморфізм та габітус), зміни морфології або габітусу.

У деяких варіантах виконання пероральна біодоступність (F) співкристалів становить менш ніж приблизно 50 %, або менш ніж приблизно 40 %, або менш ніж приблизно 30 %, або менш ніж приблизно 20 %, або менш ніж приблизно 10 %, або менш ніж приблизно 5 %, або менш ніж приблизно 2 %, або менш ніж приблизно 1 %. У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти мають пероральну біодоступність (F) менш ніж приблизно 20 %, напр., менш ніж приблизно 19 %, менш ніж приблизно 18 %, менш ніж приблизно 17 %, менш ніж приблизно 16 %, менш ніж приблизно 15 %, менш ніж приблизно 14 %, менш ніж приблизно 13 %, менш ніж приблизно 12 %, менш ніж приблизно 11 %, менш ніж приблизно 10 %, менш ніж приблизно 9 %, менш ніж приблизно 8 %, менш ніж приблизно 7 %, менш ніж приблизно 6 %, менш ніж приблизно 5 %, менш ніж приблизно 4 %, менш ніж приблизно 3 %, менш ніж приблизно 2 %, менш ніж приблизно 1 % або менш ніж приблизно 0,5 %.

У деяких варіантах виконання співкристали мають відносно слабку розчинність у воді. Слабка розчинність у воді означає, що розчинність сполуки у воді при 20 °C є меншою, ніж або дорівнює 10 мг/мл. У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти мають розчинність у воді меншу, ніж або рівну 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 150 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 мікрограм/мл, або більше того, 10, 5 чи 1 мікрограм/мл, або більше того, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 150, 100 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 чи 10 нг/мл, або меншу, ніж 10 нг/мл, за вимірювання при 20 °C.

У деяких варіантах виконання співкристали мають відносно слабку проникність лікарської речовини.

Фармацевтичні композиції та введення

Загальні положення

Хімічний об'єкт (напр., сполука, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., така сполука, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., така сполука, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) вводять суб'єктові, який цього потребує, будь-яким шляхом, що робить сполуку біодоступною (напр., місцево біодоступною).

У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт (напр., сполуку, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., таку сполуку, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., таку сполуку, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) вводять у вигляді фармацевтичної композиції, яка включає хімічний об'єкт та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, а також необов'язково одну або більше інших терапевтичних агентів, як описано в цьому документі.

У деяких варіантах виконання хімічні об'єкти можна вводити у комбінації з однією або більше загальнозживаних фармацевтичних допоміжних речовин. Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини включають, але не обмежуються ними, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самоемулгуювальні системи доставки лікарських засобів (ССДЛЗ), такі як d- α -токоферолу поліетиленгліколь 1000 сукцинат, поверхнево-активні речовини, що використовуються в фармацевтичних лікарських формах, такі як твіни, поллоксамери або інші подібні полімерні матрикси доставки, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, трис, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, неповногліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, солі або електроліти, такі як протаміну сульфат, динатрію гідрогенфосфат, калію гідрогенфосфат, натрію хлорид, солі цинку, колоїдний кремнезем, магнію трисилікат, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрійкарбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен-блочні полімери та ланолін. Для покращення доставки описаних тут сполук також можна використовувати циклодекстрини, такі як α -, β і γ -циклодекстрин, або їх хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксиалкілциклодекстрини, включаючи 2- і 3-гідроксипропіл- β -циклодекстрини, або ж інші солюбілізовані похідні. Можна виготовляти лікарські форми або композиції, що містять хімічний об'єкт згідно наданого тут опису в діапазоні від 0,005 % до 100 %, при цьому залишок складається з нетоксичної допоміжної речовини. Передбачені композиції можуть містити 0,001 %-100 % забезпеченого тут хімічного об'єкта, в одному із варіантів виконання 0,1-95 %, в іншому варіанті виконання 75-85 %, у подальшому варіанті виконання 20-80 %. Сучасні методи виготовлення таких лікарських форм відомі або будуть очевидними фахівцям у даній галузі; наприклад, див. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22-ге видання (Pharmaceutical Press, Лондон, UK, 2012).

У деяких варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти або їх фармацевтичні композиції можна вводити суб'єкту, який цього потребує, будь-яким прийнятним шляхом введення. Прийнятні шляхи введення включають, але не обмежуються ними, букальний, шкірний, ендocerвiкальний, ендосинусальний, ендотрахеальний, ентеральний, епідуральний, інтерстиціальний, інтраабдомінальний, внутрішньоартеріальний, внутрішньобронхіальний, інтрабурсальний, інтрацеребральний, інтрацистернальний, інтракоронарний, інтрадермальний, внутрішньопротоковий, інтрадуоденальний, інтрадуральний, інтраепідермальний, інтраезофагеальний, внутрішньошлунковий, інтрагінгівальний, інтраілеальний, інтралімфатичний, інтрамедулярний, інтраменінгеальний, внутрішньом'язовий, інтраоваріальний, внутрішньоочеревинний, інтрапростатичний, внутрішньолегеневий, інтрасинальний, інтраспінальний, інтрасиновіальний, інтратестикулярний інтратекальний, інтратубулярний, внутрішньопухлинний, внутрішньоматковий, внутрішньосудинний, внутрішньовенний, назальний, назогастральний, пероральний, парентеральний, черезшкірний, перидуральний, ректальний, респіраторний (інгаляційний), підшкірний, сублінгвальний, субмукозальний, поверхневий, трансдермальний, трансмукозальний, транстрахеальний, сечовідний, уретральний і вагінальний.

40 Місцеве введення

У деяких варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти або їх фармацевтичні композиції придатні для місцевого введення, напр., місцевого введення шляхом поверхневого нанесення хімічного об'єкта або його композиції на конкретне місце лікування (напр., травний тракт, шлунково-кишковий ("ШК") тракт, око, суглоб або шкіру) так, щоб забезпечити місцеве введення хімічного об'єкта у ділянку, яка потребує лікування (напр., ротову порожнину; ШКТ, напр., ободову кишку; око; шкіру; або суглоб). У певних варіантах виконання системний вплив хімічного об'єкта під час зазначеного місцевого введення мінімальний. Приклади таких композицій включають, не обмежуючись ними, композиції для ректального введення, перорального введення, шкірного введення або імплантування. У певних варіантах виконання композиції призначені не для перорального введення.

У деяких варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти або їх фармацевтичні композиції придатні для місцевого введення у ШК-тракт. У певних варіантах виконання після введення місцева концентрація хімічного об'єкта у ШК-тракті вища (напр., у від приблизно 2 разів вища до приблизно 50 разів вища, у від приблизно 5 разів вища до приблизно 50 разів вища; у від приблизно 5 разів вища до приблизно 25 разів вища; у від приблизно 5 разів вища до приблизно 15 разів вища; напр., приблизно у 50 разів вища, приблизно у 25 разів вища, приблизно у 20 разів вища, приблизно у 15 разів вища, приблизно у 10 разів вища, приблизно у 5 разів вища, напр., принаймні приблизно у 10 разів вища), ніж концентрація хімічного об'єкта у плазмовому компартменті. У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт у плазмовому компартменті підлягає пресистемному метаболізму.

У деяких варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти або їх фармацевтичні композиції придатні для місцевого введення в одне або більше конкретних місць у травному або ШК-тракті. Наприклад, принаймні деяка кількість хімічного об'єкта наявна у верхньому ШК-тракті (напр., шлунку); або принаймні деяка кількість агента наявна у нижньому ШК-тракті (напр., товстому кишківнику, напр., ободовій кишці, напр., висхідній ободовій кишці і/або поперечній ободовій кишці і/або дистальних відділах ободової кишки; або у тонкому кишківнику) У подальшому прикладу принаймні деяка кількість хімічного об'єкта наявна у висхідній ободовій кишці і/або поперечній ободовій кишці і/або дистальних відділах ободової кишки і/або тонкому кишківнику і/або шлунку. Методи зазначеного локального введення можуть включати, не обмежуючись ними, ректальне введення і/або пероральне введення.

У певних варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти або їх фармацевтичні композиції придатні для місцевого, поверхневого введення у травний або ШК-тракт, напр., ректального введення. Ректальні композиції включають, не обмежуючись ними, рідини для клізм, ректальні гелі, ректальні піни, ректальні аерозолі, супозиторії, желатинові супозиторії та клізми (напр., утримувальні клізми).

Фармакологічно прийнятні допоміжні речовини, придатні для застосування в ректальній композиції у вигляді гелю, мазі, клізми або ректального супозиторію, включають, не обмежуючись ними, будь-який один або більше з наступних: гліцеридів какао-масла, синтетичних полімерів, таких як полівінілпіролідон, ПЕГ (наприклад, ПЕГ-мазей), гліцерину, гліцеринізованого желатину, гідрогенізованих рослинних олій, полуксамерів, сумішей поліетиленгліколів з різними молекулярними масами та поліетиленгліколевих естерів жирних кислот, вазеліну, безводного ланоліну, жиру печінки акули, сахаринату натрію, ментолу, олії солодкого мигдалю, сорбіту, бензоату натрію, аноксиду SBN, ефірної олії ванілі, аерозолю, парабенів у феноксиетанолі, метил-п-оксибензоату натрію, пропіл-п-оксибензоату натрію, диетиламіну, карбомерів, карбополу, метилоксибензоату, цетостеарилового етеру макроголу, кокоіл каприлокапрату, ізопропілового спирту, пропіленгліколю, рідкого парафіну, ксантанової камеді, карбокси-метабісульфіту, едетату натрію, бензоату натрію, метабісульфіту калію, екстракту насіння грейпфрута, метилсульфонілметану (МСМ), молочної кислоти, гліцину, вітамінів, таких як вітамін А та Е, а також ацетату калію.

У певних варіантах виконання супозиторії можна виготовляти шляхом змішування описаних тут хімічних об'єктів із придатними неподразнюючими допоміжними речовинами або носіями, такими як какао-масло, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які при кімнатній температурі є твердими, а при температурі тіла - рідкими і тому в прямій кишці розплавляються та вивільняють активну сполуку. В інших варіантах виконання композиції для ректального введення знаходяться у формі клізми.

Препарати для клізм

У деяких варіантах виконання препарати для клізм, що містять описані тут хімічні об'єкти, надано у готовій до застосування формі.

У деяких варіантах виконання препарати для клізм, що містять описані тут хімічні об'єкти, надано в одному або більше наборах або пакетах. У певних варіантах виконання набір або пакет включає два або більше розміщених/упакованих окремо компонентів, напр., два компоненти, які при змішуванні дають бажаний препарат (напр., у вигляді суспензії). У певних із цих варіантів виконання двокомпонентна система включає перший компонент та другий компонент, де: (i) перший компонент (напр., поміщений у саше) включає хімічний об'єкт (згідно будь-якого опису з наданих у цьому документі) і необов'язково одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин (напр., разом являючи твердий препарат, напр., разом являючи вологогранульований твердий препарат); і (ii) другий компонент (напр., поміщений в ампулу або флакон) включає одну або більше рідин і необов'язково одну або більше інших фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, разом являючи рідкий носій. Перед застосуванням (напр., безпосередньо перед застосуванням) вміст (i) та (ii) поєднують, щоб одержати бажаний препарат для клізми, напр., у вигляді суспензії. В інших варіантах виконання кожен компонент (i) та (ii) надано у своєму окремому наборі або пакеті.

У деяких варіантах виконання кожна з однієї або більше рідин є водою, або фізіологічно прийнятним розчинником, або сумішшю води і одного або більше фізіологічно прийнятних розчинників. Типові подібні розчинники включають, не обмежуючись ними, гліцерин, етиленгліколь, пропіленгліколь, поліетиленгліколь та поліпропіленгліколь. У певних варіантах виконання кожна з однієї або більше рідин є водою. В інших варіантах виконання кожна з однієї або більше рідин є олією, напр., природною і/або синтетичною олією із загальноживаних у фармацевтичних препаратах.

Подальші фармацевтичні допоміжні речовини та носії, які можна застосовувати в описаних

тут фармацевтичних продуктах, перелічені у різноманітних довідниках (напр., під ред. D. E. Bugar та W. P. Findlay: *Pharmaceutical excipients* (Marcel Dekker, Нью-Йорк, 1999), під ред. E-M Hoepfner, A. Reng та P. C. Schmidt: *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas* (Edition Cantor, Мюнхен, 2002), а також під ред. H. P. Fielder: *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete* (Edition Cantor, Аулендорф, 1989)).

У деяких варіантах виконання кожна з однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин може бути незалежно одна від одної вибрана з загущувачів, посилювачів в'язкості, об'ємоутворювальних агентів, мукоадгезивних агентів, посилювачів проникливості, буферів, консервантів, розріджувачів, зв'язувачів, змащувачів, глідантів, розрихлювачів, наповнювачів, солюбілізаторів, модифікаторів рН, консервантів, стабілізаторів, антиоксидантів, зволожувачів або емульгаторів, барвників, ізотонічних агентів, хелатуючих агентів, емульгаторів та діагностичних агентів.

У певних варіантах виконання кожна з однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин може бути незалежно одна від одної вибрана з загущувачів, посилювачів в'язкості, мукоадгезивних агентів, буферів, консервантів, розріджувачів, зв'язувачів, змащувачів, глідантів, розрихлювачів та наповнювачів.

У певних варіантах виконання кожна з однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин може бути незалежно одна від одної вибрана з загущувачів, посилювачів в'язкості, об'ємоутворювальних агентів, мукоадгезивних агентів, буферів, консервантів та наповнювачів.

У певних варіантах виконання кожна з однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин може бути незалежно одна від одної вибрана з розріджувачів, зв'язувачів, змащувачів, глідантів та розрихлювачів.

Приклади загущувачів, посилювачів в'язкості та мукоадгезивних агентів включають, не обмежуючись ними: камеді, напр., ксантанову камедь, гуарову камедь, камедь бобів ріжкового дерева, трагакант, камедь карайя, камедь гхатті, камедь чолья, камедь насіння подорожника та аравійську камедь; полімери на основі полі(карбоновокислотовмісних) матеріалів, такі як полі(акрилові, малеїнові, ітаконові, цитраконові, гідроксиетилметакрилові або метакрилові) кислоти, які мають сильні гідрогенозв'язувальні групи, або їх похідні, такі як солі та естери; похідні целюлози, такі як метилцелюлоза, етилцелюлоза, метилетилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиетилетилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або естери чи етери целюлози або їх похідні чи солі; глини, такі як маноморилонітові глини, напр., Veegun, атапульгітова глина; полісахариди, такі як декстран, пектин, амілопектин, агар, манан або полігалактонова кислота або крохмалі, такі як гідроксипропілкрохмаль або карбоксиметилкрохмаль; поліпептиди, такі як казеїн, глютен, желатин, фібриновий клей; хітозан, напр., лактат- або глутамат- або карбоксиметилхітин; глюкозаміноглікани, такі як гіалуронова кислота; метали або водорозчинні солі альгінової кислоти, такі як альгінат натрію або альгінат магнію; склероглюкан; адгезиви, що містять оксид вісмуту або оксид алюмінію; атероколаген; полівінілові полімери, такі як карбоксивінілові полімери; полівінілпіролідон (повідон); полівініловий спирт; полівінілацетати, полівінілметилові етери, полівінілхлориди, полівінілідени і/або подібні; полікарбоксильовані вінілові полімери, такі як вищевказана поліакрилова кислота; полісилоксани; поліетери; поліетиленоксиди та гліколі; поліалкоксиди і поліакриламід, їх похідні та солі. Приклади, яким віддають перевагу, можуть включати такі похідні целюлози, як метилцелюлоза, етилцелюлоза, метилетилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиетилетилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або естери чи етери целюлози або їх похідні чи солі (напр., метилцелюлозу); а також такі полівінілові полімери, як полівінілпіролідон (повідон).

Приклади консервантів включають, не обмежуючись ними: бензалконію хлорид, бензоксонію хлорид, бензетонію хлорид, цетримід, сепазонію хлорид, цетилпіридинію хлорид, доміфену бромід (Bradosol®), тіомерсал, нітрат фенілртуті, ацетат фенілртуті, борат фенілртуті, метилпарабен, пропілпарабен, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, хлоргексидин, полігексаметиленбігуанід, перборат натрію, імідазолідинілсечовину, сорбінову кислоту, Purite®, Polyquart® і тетрагідрат перборату натрію тощо.

У певних варіантах виконання консервант є парабеном або його фармацевтично прийнятною сіллю. У деяких варіантах виконання парабен є алкілзаміщеним 4-гідроксибензоатом або його фармацевтично прийнятною сіллю чи естером. У певних варіантах виконання алкіл є C1-C4-алкілом. У певних варіантах виконання консервант є метил-4-

гідроксибензоатом (метилпарабен) або його фармацевтично прийнятною сіллю чи естером, пропіл-4-гідроксибензоатом (пропілпарабен) або його фармацевтично прийнятною сіллю чи естером, або ж їх комбінацією.

5 Приклади буферів включають, не обмежуючись ними: фосфатну буферну систему (дегідрат натрію дигідрофосфату, додекагідрат динатрію фосфату, двоосновний натрію фосфат, безводний одноосновний натрію фосфат), бікарбонатну буферну систему та бісульфатну буферну систему.

10 Приклади розрихлювачів включають, не обмежуючись ними: кальційкармелозу, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення (L-НПС), кармелозу, натрію кроскармелозу, частково прежелатинізований крохмаль, сухий крохмаль, натрію карбоксиметилкрохмаль, кросповідон, полісорбат 80 (поліоксietenсорбітанолеат), крохмаль, натрію крохмальгліколят, гідроксипропілцелюлозу, прежелатинізований крохмаль, глини, целюлозу, альгінін, камеді або зшиті полімери, такі як зшитий ПВП (Polyplasdone XL від GAF Chemical Corp). У певних варіантах виконання розрихлювач є кросповідоном.

15 Приклади глідантів та змащувачів (інгібіторів агрегації) включають, не обмежуючись ними: тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, колоїдний кремнезем, стеаринову кислоту, водний діоксид кремнію, синтетичний силікат магнію, дрібногранульований оксид кремнію, крохмаль, лаурилсульфат натрію, борну кислоту, оксид магнію, воски, гідрогенізовану олію, поліетиленгліколь, бензоат натрію, стеаринову кислоту, гліцеринбегенат, поліетиленгліколь та 20 мінеральну олію. У певних варіантах виконання глідант/змащувач є стеаратом магнію, тальком і/або колоїдним кремнеземом; напр., стеаратом магнію і/або тальком.

25 Приклади розріджувачів, які також називають "наповнювачами" або "об'ємотворювальними агентами", включають, не обмежуючись ними: дигідрат дикальцію фосфату, кальцію сульфат, лактозу (напр., лактози моногідрат), сахарозу, маніт, сорбіт, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, каолін, натрію хлорид, сухий крохмаль, гідролізовані крохмалі, прежелатинізований крохмаль, діоксид кремнію, оксид титану, силікат алюмінію-магнію та цукрову пудру. У певних варіантах виконання розріджувач є лактозою (напр., лактози моногідратом).

30 Приклади зв'язувачів включають, не обмежуючись ними: крохмаль, прежелатинізований крохмаль, желатин, цукри (в тому числі сахарозу, глюкозу, декстрозу, лактозу та сорбіт), поліетиленгліколь, воски, натуральні та синтетичні камеді, такі як гуміарабік, трагакант, натрію альгінатцелюлозу, у тому числі гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, етилцелюлозу та veegum, а також синтетичні полімери, такі як співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, співполімери метакрилової кислоти, метилметакрилатні співполімери, 35 аміноалкілметакрилатні співполімери, поліакрилова кислота/поліметакрилова кислота та полівінілпіролідон (повідон). У певних варіантах виконання зв'язувач є полівінілпіролідоном (повідоном).

У деяких варіантах виконання препарати для клізм, що містять описані тут хімічні об'єкти, містять воду та одну або більше (напр., всі) з наступних допоміжних речовин:

40 - Один або більше (напр., один, два або три) загущувачів, посилювачів в'язкості, зв'язувачів і/або мукоадгезивних агентів (напр., целюлозу або естери чи етери целюлози, або ж їх похідні чи солі (напр., метилцелюлозу); та полівінілові полімери, такі як полівінілпіролідон (повідон);

45 - Один або більше (напр., один або два; напр., два) консервантів, таких як парабени, напр., метил-4-гідроксибензоат (метилпарабен) або його фармацевтично прийнятну сіль чи естер, пропіл-4-гідроксибензоат (пропілпарабен) або його фармацевтично прийнятну сіль чи естер, або ж їх комбінацію;

- Один або більше (напр., один або два; напр., два) буферів, таких як фосфатна буферна система (напр., дегідрат натрію дигідрофосфату, додекагідрат динатрію фосфату);

- Один або більше (напр., один або два; напр., два) глідантів і/або змащувачів, таких як стеарат магнію і/або тальк;

50 - Один або більше (напр., один або два; напр., один) розрихлювачів, таких як кросповідон; і

- Один або більше (напр., один або два; напр., один) розріджувачів, таких як лактоза (напр., лактози моногідрат).

У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт є ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю і/або гідратом і/або співкристалом; напр., ніклозамідом.

55 У певних варіантах виконання препарати для клізм, що містять описані тут хімічні об'єкти, включають воду, метилцелюлозу, повідон, метилпарабен, пропілпарабен, дегідрат натрію дигідрофосфату, додекагідрат динатрію фосфату, кросповідон, лактози моногідрат, магнію стеарат і тальк. У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт є ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю і/або гідратом і/або співкристалом; напр., ніклозамідом.

60 У певних варіантах виконання препарати для клізм, що містять описані тут хімічні об'єкти,

надано в одному або більше наборах або пакетах. У певних варіантах виконання набір або пакет включає два розміщених/упакованих окремо компоненти, які при змішуванні дають бажаний препарат (напр., у вигляді суспензії). У певних із цих варіантів виконання двокомпонентна система включає перший компонент та другий компонент, де: (i) перший компонент (напр., поміщений у саше) включає хімічний об'єкт (згідно будь-якого опису з наданих у цьому документі) і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин (напр., разом являючи твердий препарат, напр., разом являючи вологогранульований твердий препарат); і (ii) другий компонент (напр., поміщений в ампулу або флакон) включає одну або більше рідин і одну або більше інших фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, разом являючи рідкий носій. В інших варіантах виконання кожен компонент (i) та (ii) надано у своєму окремому наборі або пакеті.

У певних із цих варіантів виконання компонент (i) включає хімічний об'єкт (напр., ніклозамід або його фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., ніклозамід) та одну або більше (напр., всі) з наступних допоміжних речовин:

(a) Один або більше (напр., один) зв'язувачів (напр., полівініловий полімер, такий як полівінілпіролідон (повідон);

(b) Один або більше (напр., один або два; напр., два) глідантів і/або змащувачів, таких як стеарат магнію і/або тальк;

(c) Один або більше (напр., один або два; напр., один) розрихлювачів, таких як кросповідон;

(d) Один або більше (напр., один або два; напр., один) розріджувачів, таких як лактоза (напр., лактози моногідрат).

У певних варіантах виконання компонент (i) містить від приблизно 40 відсотків за масою до приблизно 80 відсотків за масою (напр., від приблизно 50 відсотків за масою до приблизно 70 відсотків за масою, від приблизно 55 відсотків за масою до приблизно 70 відсотків за масою; від приблизно 60 відсотків за масою до приблизно 65 відсотків за масою; напр., приблизно 62,1 відсотків за масою) хімічного об'єкта (напр., ніклозаміду або його фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., ніклозаміду).

У певних варіантах виконання компонент (i) містить від приблизно 0,5 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 1,5 відсотків за масою до приблизно 4,5 відсотків за масою, від приблизно 2 відсотків за масою до приблизно 3,5 відсотків за масою; напр., приблизно 2,76 відсотків за масою) зв'язувача (напр., повідону).

У певних варіантах виконання компонент (i) містить від приблизно 0,5 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,5 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою, від приблизно 1 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою; приблизно 2 відсотків за масою напр., приблизно 1,9 відсотків за масою) розрихлювача (напр., кросповідону).

У певних варіантах виконання компонент (i) містить від приблизно 10 відсотків за масою до приблизно 50 відсотків за масою (напр., від приблизно 20 відсотків за масою до приблизно 40 відсотків за масою, від приблизно 25 відсотків за масою до приблизно 35 відсотків за масою; напр., приблизно 31,03 відсотків за масою) розріджувача (напр., лактози, напр., лактози моногідрату).

У певних варіантах виконання компонент (i) містить від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою) глідантів і/або змащувачів.

У певних варіантах виконання (напр., коли компонент (i) містить один або більше змащувачів, таких як магнію стеарат), компонент (i) містить від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою; від приблизно 0,1 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою; від приблизно 0,1 відсотків за масою до приблизно 0,5 відсотків за масою; напр., приблизно 0,27 відсотків за масою) змащувача (напр., магнію стеарату).

У певних варіантах виконання (напр., коли компонент (i) містить один або більше змащувачів, таких як тальк), компонент (i) містить від приблизно 0,5 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,5 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою, від приблизно 1 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою; від приблизно 1,5 відсотків за масою до приблизно 2,5 відсотків за масою; від приблизно 1,8 відсотків за масою до приблизно 2,2 відсотків за масою; приблизно 1,93 відсотків за масою) змащувача (напр., тальку).

У певних із цих варіантів виконання наявний кожен із вищевизначених (a), (b), (c) і (d).

У певних варіантах виконання компонент (i) включає інгредієнти у кількостях, показаних у

Таблиці 7.

Таблиця 7

Інгредієнт	Відсотків за масою
ніклозамід	від 40 відсотків за масою до приблизно 80 відсотків за масою (напр., від приблизно 50 відсотків за масою до приблизно 70 відсотків за масою; від приблизно 55 відсотків за масою до приблизно 70 відсотків за масою; від приблизно 60 відсотків за масою до приблизно 65 відсотків за масою; напр., приблизно 62,1 відсотків за масою)
Кросповідон (Kollidon CL)	від 0,5 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,5 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою; від приблизно 1 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою; приблизно 1,93 відсотків за масою)
лактози моногідрат (Pharmatose 200M)	від приблизно 10 відсотків за масою до приблизно 50 відсотків за масою (напр., від приблизно 20 відсотків за масою до приблизно 40 відсотків за масою; від приблизно 25 відсотків за масою до приблизно 35 відсотків за масою; напр., приблизно 31,03 відсотків за масою)
Повідон (Kollidon K30)	від приблизно 0,5 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 1,5 відсотків за масою до приблизно 4,5 відсотків за масою; від приблизно 2 відсотків за масою до приблизно 3,5 відсотків за масою; напр., приблизно 2,76 відсотків за масою)
тальк	від 0,5 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,5 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою; від приблизно 1 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою; від приблизно 1,5 відсотків за масою до приблизно 2,5 відсотків за масою; від приблизно 1,8 відсотків за масою до приблизно 2,2 відсотків за масою; напр., приблизно 1,93 відсотків за масою)
Магнію стеарат	від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою; від приблизно 0,1 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою; від приблизно 0,1 відсотків за масою до приблизно 0,5 відсотків за масою; напр., приблизно 0,27 відсотків за масою)

5 У певних варіантах виконання компонент (i) включає інгредієнти у кількостях, показаних у Таблиці 8.

Таблиця 8

Інгредієнт	Відсотків за масою
ніклозамід	Приблизно 62,1 відсотків за масою
Кросповідон (Kollidon CL)	Приблизно 1,93 відсотків за масою
лактози моногідрат (Pharmatose 200M)	Приблизно 31,03 відсотків за масою
Повідон (Kollidon K30)	Приблизно 2,76 відсотків за масою
тальк	Приблизно 1,93 відсотків за масою
Магнію стеарат	Приблизно 0,27 відсотків за масою

10 У певних варіантах виконання компонент (i) виготовлено як вологогранульований твердий препарат. У певних із цих варіантів виконання внутрішню фазу інгредієнтів (хімічний об'єкт, розрихлювач і розріджувач) поєднують і перемішують у грануляторі з великим зсувним зусиллям. Для одержання гранульовального розчину зв'язувач (напр., повідон) розчиняють у воді. Цей розчин додають до суміші внутрішньої фази, в результаті чого утворюється гранули. Не маючи наміру обмежуватись даною теорією, автори вважають, що утворення гранул відбувається внаслідок взаємодії полімерного зв'язувача з матеріалами внутрішньої фази.

15 Після завершення формування і сушіння до сухого грануляту додають зовнішню фазу (напр., один або більше змащувачів, які не були компонентами сухого грануляту). Вважається, що змащування грануляту важливе для його сипкості, зокрема для пакування. Див., напр., Приклад 8.

20 У певних із вищевикладених варіантів виконання компонент (ii) включає воду та одну або більше (напр., всі) із наступних допоміжних речовин:

(a'') Один або більше (напр., один, два; напр., два) загущувачів, посилювачів в'язкості, зв'язувачів і/або мукоадгезивних агентів (напр., целюлозу або естери чи етери целюлози, або ж їх похідні чи солі (напр., метилцелюлозу); та полівінілові полімери, такі як полівінілпіролідон (повідон);

5 (b'') Один або більше (напр., один або два; напр., два) консервантів, таких як парабени, напр., метил-4-гідроксibenзоат (метилпарабен) або його фармацевтично прийнятну сіль чи естер, пропіл-4-гідроксibenзоат (пропілпарабен) або його фармацевтично прийнятну сіль чи естер, або ж їх комбінацію; та

10 (c'') Один або більше (напр., один або два; напр., два) буферів, таких як фосфатна буферна система (напр., дигідрат натрію дигідрофосфату, додекагідрат динатрію фосфату);

У певних із вищевикладених варіантів виконання компонент (ii) включає воду та одну або більше (напр., всі) із наступних допоміжних речовин:

(a''') перший загущувач, посилювач в'язкості, зв'язувач і/або мукоадгезивний агент (напр., целюлозу або естер чи етер целюлози, або ж їх похідне чи сіль (напр., метилцелюлозу));

15 (a''') другий перший загущувач, посилювач в'язкості, зв'язувач і/або мукоадгезивний агент (напр., полівініловий полімер, такий як полівінілпіролідон (повідон);

(b''') перший консервант, такий як парабен, напр., пропіл-4-гідроксibenзоат (пропілпарабен) або його фармацевтично прийнятну сіль чи естер;

20 (b''') другий консервант, такий як парабен, напр., метил-4-гідроксibenзоат (метилпарабен) або його фармацевтично прийнятну сіль чи естер,

(c''') перший буфер, такий як фосфатна буферна система (напр., додекагідрат динатрію фосфату);

(c''') другий буфер, такий як фосфатна буферна система (напр., дегідрат натрію дигідрофосфату).

25 У певних варіантах виконання компонент (ii) містить від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою, від приблизно 0,1 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою; напр., приблизно 1,4 відсотків за масою) (a'').

30 У певних варіантах виконання компонент (ii) містить від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою, від приблизно 0,1 відсотків за масою до приблизно 2 відсотків за масою; напр., приблизно 1,0 відсотків за масою) (a''').

35 У певних варіантах виконання компонент (ii) містить від приблизно 0,005 відсотків за масою до приблизно 0,1 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,005 відсотків за масою до приблизно 0,05 відсотків за масою; напр., приблизно 0,02 відсотків за масою) (b'').

У певних варіантах виконання компонент (ii) містить від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 0,5 відсотків за масою; напр., приблизно 0,20 відсотків за масою) (b''').

40 У певних варіантах виконання компонент (ii) містить від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 0,5 відсотків за масою; напр., приблизно 0,15 відсотків за масою) (c'').

У певних варіантах виконання компонент (ii) містить від приблизно 0,005 відсотків за масою до приблизно 0,5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,005 відсотків за масою до приблизно 0,3 відсотків за масою; напр., приблизно 0,15 відсотків за масою) (c''').

45 У певних із цих варіантів виконання наявний кожен із (a'') - (c''').

У певних варіантах виконання компонент (ii) містить воду (до 100 %) та інгредієнти у кількостях, показаних в Таблиці 9.

Таблиця 9

Інгредієнт	Відсотків за масою
метилцелюлоза (Methocel A15C premium)	від 0,05 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою, від приблизно 0,1 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою; напр., приблизно 1,4 відсотків за масою)
Повідон (Kollidon K30)	від 0,05 відсотків за масою до приблизно 5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 3 відсотків за масою, від приблизно 0,1 відсотків за масою до приблизно 2 відсотків за масою; напр., приблизно 1,0 відсотків за масою)
пропіл-4-гідроксибензоат	від приблизно 0,005 відсотків за масою до приблизно 0,1 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,005 відсотків за масою до приблизно 0,05 відсотків за масою; напр., приблизно 0,02 відсотків за масою)
метил-4-гідроксибензоат	від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 0,5 відсотків за масою; напр., приблизно 0,20 відсотків за масою)
динатрію фосфат додекагідрат	від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 1 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,05 відсотків за масою до приблизно 0,5 відсотків за масою; напр., приблизно 0,15 відсотків за масою)
дигідрат натрію дигідрофосфату	від приблизно 0,005 відсотків за масою до приблизно 0,5 відсотків за масою (напр., від приблизно 0,005 відсотків за масою до приблизно 0,3 відсотків за масою; напр., приблизно 0,15 відсотків за масою)

У певних варіантах виконання компонент (ii) містить воду (до 100 %) та інгредієнти у кількостях, показаних в Таблиці 10.

5

Таблиця 10

Інгредієнт	Відсотків за масою
метилцелюлоза (Methocel A15C premium)	приблизно 1,4 відсотків за масою
Повідон (Kollidon K30)	приблизно 1,0 відсотків за масою
пропіл-4-гідроксибензоат	приблизно 0,02 відсотків за масою
метил-4-гідроксибензоат	приблизно 0,20 відсотків за масою
динатрію фосфат додекагідрат	приблизно 0,15 відсотків за масою
дигідрат натрію дигідрофосфату	приблизно 0,15 відсотків за масою

Готові до застосування клізми, як правило, надають в одноразовому герметичному контейнері разового застосування з пластику або скла. Ті, що виготовлені з полімерного матеріалу, мають перевагу достатньої гнучкості, що полегшує їх самостійне використання пацієнтом. Типові пластикові контейнери можуть бути виготовленими з поліетилену. Ці контейнери можуть мати наконечник для безпосереднього введення у пряму кишку. Подібні контейнери також можуть включати трубку між контейнером та наконечником. Наконечник більш бажано надають із захисною оболонкою, яку перед використанням знімають. Необов'язково наконечник є змащеним для покращення дотримання пацієнтом режиму терапії.

10

15

20

У деяких варіантах виконання препарат для клізм (напр., суспензію) розливають у флакони для доставки після його приготування в окремому вмістищі. У певних варіантах виконання флакон є пластиковим флаконом (напр, гнучким, щоб уможливити доставку шляхом стискання флакону), який може бути поліетиленовим флаконом (напр., білим). У деяких варіантах виконання флакон є однокамерним флаконом, що містить суспензію або розчин. В інших варіантах виконання флакон є мультикамерним флаконом, де кожна камера містить окрему суміш або розчин. У ще інших варіантах виконання флакон може додатково включати наконечник або ректальну канюлю для безпосереднього введення у пряму кишку. У деяких

варіантах виконання препарат для клізм може поставлятися у пристрої, показаному на Фіг. 3А-3С, який включає пластиковий флакон, ламку капсулу і ректальну канюлю в окремому пакеті "flow pack".

Пероральна доставка

5 В інших варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти або їх фармацевтичні композиції придатні для доставки по місцю у травний або ШК-тракт шляхом перорального введення (напр., твердої або рідкої лікарської форми).

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах хімічний об'єкт змішаний з однією або
10 кількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, такими як натрію цитрат або дикальцію фосфат, і/або: а) наповнювачами або об'ємними добавками, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота, б) зв'язувачами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та гуміарабік; с) вологоутримувачами, такими як гліцерин; d) розрихлювачами, такими як агар-агар, кальцію карбонат, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, певні силікати та натрію карбонат, е) уповільнювачами розчинення, такими як парафін, f) прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію, g) зволожувачами, такими як, наприклад, цетиловий спирт та моностеарат гліцерину, h) абсорбентами, такими як каолін та бентонітова глина, та і) змащувачами, такими як тальк, кальцію стеарат, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколі,
20 натрію лаурилсульфат та їх суміші. У випадку капсул, таблеток та пілюль лікарська форма може також містити буферні агенти. Тверді композиції того ж типу можна також використовувати як наповнювачі м'яких та твердих желатинових капсул, користуючись такими допоміжними речовинами, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярними поліетиленгліколями та подібними.

В одному із варіантів виконання композиції набирають вигляду одиничної лікарської форми, такої як пілюля або таблетка, і тоді композиція може містити разом із описаним тут хімічним об'єктом розріджувач, такий як лактоза, сахароза, дикальцію фосфат і т.п.; змащувач, такий як магнію стеарат і т.п.; і зв'язувач, такий як крохмаль, гуміарабік, полівінілпіролідон, желатин, целюлоза, похідні целюлози і т.п. В іншій твердій лікарській формі порошок, марума, розчин
30 або суспензія (напр., у пропіленкарбонату, рослинних оліях, ПЕГАх, полуксамері 124 або тригліцериди) включені у капсулу (на основі желатину або целюлози). Також передбачені одиничні лікарські форми, в яких один або більше з описаних тут хімічних об'єктів або додаткових активних агентів фізично розділені; напр., капсули з гранулами (або таблетки у капсулі) кожної з лікарських речовин; двошарові таблетки; двокамерні желатинові капсули тощо. Також передбачені лікарські форми для перорального застосування з кишковорозчинною оболонкою або затриманим вивільненням.

Інші фізіологічно прийнятні сполуки включають зволожувачі, емульгатори, диспергатори або консерванти, які особливо корисні для попередження росту або активності мікроорганізмів. Відомі різноманітні консерванти, які включають, наприклад, фенол та аскорбінову кислоту.

40 У певних варіантах виконання допоміжні речовини стерильні та в цілому не містять небажаних матеріалів. Композиції можна стерилізувати загальноприйнятими добре відомими методами стерилізації. Для різноманітних допоміжних речовин для пероральних лікарських форм, таких як таблетки і капсули, стерильність не вимагається. Стандарту USP/NF, як правило, достатньо.

45 У певних варіантах виконання тверді пероральні лікарські форми можуть додатково містити один або більше компонентів, які створюють схильність композиції до доставки хімічного об'єкта до шлунку або нижнього ШКТ; напр., висхідної ободової кишки і/або поперечної ободової кишки і/або дистальних відділів ободової кишки і/або тонкого кишківника. Приклади таких технік рецептування описані, напр., у Filipski K.J. та ін., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802, що включена у цей опис шляхом посилання у повному обсязі.

Приклади включають техніки націлення на верхній ШКТ, напр., Accordion Pill (Intec Pharma), плавучі капсули і матеріали, здатні прикріплюватися до слизових стінок.

Інші приклади включають техніки націлення на нижній ШКТ. Для націлення на різні ділянки кишкового тракту доступні декілька кишковорозчинних/pH-чутливих покриттів та допоміжних речовин. Ці матеріали, як правило, є полімерами, що призначені для розчинення або руйнування у певному діапазоні pH, обраному на підставі ділянки ШКТ, в якій потрібну вивільнити лікарську речовину. Функцією цих матеріалів також є захист кислотолабільних лікарських речовин від шлункового соку або обмеження їх впливу у випадках, коли діюча речовина може подразнювати верхній ШКТ (напр., ряд фталатів гідроксипропілметилцелюлози, Coateric (полівінілацетат-фталат), целюлозоацетат-фталат, гідроксипропілметилцелюлози
60

ацетат-сукцинат, ряд Eudragit (співполімери метакрилової кислоти/метилметакрилату) і Marcoat). Інші техніки включають лікарські форми, що реагують на місцеву мікрофлору ШКТ, контрольовану тиском капсулу для доставки у ободову кишку та Pulsincap.

Рідкі лікарські форми для перорального застосування включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. Окрім описаних тут хімічних об'єктів, рідкі лікарські форми можуть містити звичайно застосовувані в даній галузі інертні розріджувачі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізатори та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародкова, оливкова, касторова та кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи та жирнокислотні естери сорбітану, а також їх суміші. Крім інертних розріджувачів пероральні композиції також можуть містити ад'юванти, такі як зволожувачі, емульгатори та суспендувальні агенти, підсолоджувачі, ароматизатори та віддушки. У певних варіантах виконання рідка лікарська форма є ополіскувачем для рота. У певних варіантах виконання такі рідкі пероральні лікарські форми придатні для місцевого і поверхневого введення у травний або ШК-тракт, напр., травний тракт, напр., ротову порожнину.

Інші форми доставки

У деяких варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти або їх фармацевтичні композиції придатні для місцевого і поверхневого введення в око (напр., очні краплі). Очні композиції можуть містити, не обмежуючись ними, один або більше з будь-яких наступних компонентів: віскогени (напр., карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь); стабілізатори (напр., Pluronic (триблок-співполімери), циклодекстрини); консерванти (напр., бензалконію хлорид, ETDA, SofZia (борна кислота, пропіленгліколь, сорбіт та хлорид цинку, Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабілізований оксихлорний комплекс, Allergan, Inc.)).

У деяких варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти або їх фармацевтичні композиції придатні для місцевого і поверхневого введення в шкіру (напр., мазі або креми). Мазі є напівтвердими препаратами, як правило, на основі петролатуму або інших похідних нафтопродуктів. Креми, що містять вибраний активний агент, як правило, є в'язкими рідкими або напівтвердими емульсіями, часто типу "олія-у-воді" або "вода-в-олії". Основи для кремів, як правило, змиваються водою та містять олійну фазу, емульгатор і водну фазу. Олійна фаза, яку деколи також називають "внутрішньою" фазою, в цілому складається з петролатуму і жирного спирту, такого як цетиловий або стеариловий спирт; водна фаза, як правило, але не обов'язково, більша за об'ємом, ніж олійна фаза, і зазвичай містить волоутримувальний агент. Емульгатор у препараті-кремі зазвичай є неіонним, аніонним, катіонним чи амфотерним сурфактантом. Як і інші носії або засоби доставки, мацева основа повинна бути інертною, стабільною, не подразнюючою та не сенсibiliзуючою.

Дозування

Дозування може відрізнятися залежно від потреб пацієнта, тяжкості стану, який підлягає лікуванню, та конкретної використовуваної сполуки. Визначення належної дози в конкретній ситуації може здійснити фахівець-медик. Загальну денну дозу можна ділити і вводити порціями протягом дня або за допомогою засобів, що забезпечують постійну доставку.

У деяких варіантах виконання хімічний об'єкт (напр., сполуку, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., таку сполуку, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., таку сполуку, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) вводять у дозі від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 200 мг/кг (напр., від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 150 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг; від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 5 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 200 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 150 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг; від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг).

У певних варіантах виконання хімічний об'єкт вводять у дозі від приблизно 15 мг/кг до приблизно 100 мг/кг (напр., від приблизно 15 мг/кг до приблизно 90 мг/кг, від приблизно 20 мг/кг до приблизно 100 мг/кг; від приблизно 20 мг/кг до приблизно 90 мг/кг; від приблизно 20 мг/кг до приблизно 80 мг/кг; від приблизно 30 мг/кг до приблизно 90 мг/кг; від приблизно 30 мг/кг до приблизно 80 мг/кг; від приблизно 35 мг/кг до приблизно 75 мг/кг; від приблизно 10 мг/кг до приблизно 50 мг/кг; від приблизно 15 мг/кг до приблизно 45 мг/кг; напр., приблизно 35 мг/кг або приблизно 75 мг/кг). В інших варіантах виконання хімічний об'єкт вводять у дозі від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг (напр., від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг; від

для клізм можуть включати приблизно 450 мг ніклозаміду у приблизно 60 мл рідкого носія.

У деяких варіантах виконання препарати для клізм включають від приблизно 0,01 мг/мл до приблизно 50 мг/мл (напр., від приблизно 0,01 мг/мл до приблизно 25 мг/мл; від приблизно 0,01 мг/мл до приблизно 10 мг/мл; від приблизно 0,01 мг/мл до приблизно 5 мг/мл; від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 50 мг/мл; від приблизно 0,01 мг/мл до приблизно 25 мг/мл; від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 10 мг/мл; від приблизно 0,1 мг/мл до приблизно 5 мг/мл; від приблизно 1 мг/мл до приблизно 10 мг/мл; від приблизно 1 мг/мл до приблизно 5 мг/мл; від приблизно 5 мг/мл до приблизно 10 мг/мл; напр., приблизно 2,5 мг/мл або приблизно 7,5 мг/мл) хімічного об'єкта у рідкому носії. У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт є ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю і/або гідратом і/або співкристалом. Наприклад, препарати для клізм можуть включати приблизно 2,5 мг/мл або приблизно 7,5 мг/мл ніклозаміду в рідкому носії.

Зазначені дози можна вводити щоденно (напр., як одну дозу на день; або як дві чи більше розділених доз на день; або як дві чи більше доз, напр., як дві дози на день) або не кожного дня (напр., через день, через два дні, через три дні, раз на тиждень, двічі на тиждень, раз на два тижні, раз на місяць). У певних варіантах виконання дози можна вводити протягом приблизно 1 тижня, приблизно 2 тижнів, приблизно 3 тижнів, приблизно 4 тижнів, приблизно 5 тижнів, приблизно 6 тижнів, приблизно 7 тижнів, приблизно 8 тижнів, приблизно 3 місяців, приблизно 6 місяців, приблизно 1 року або довше. Наприклад, дози (напр., приблизно по 2,5 мг/мл або приблизно 7,5 мг/мл) хімічного об'єкта у рідкому носії можна вводити двічі на день щоденно протягом приблизно 6 тижнів. У певних із цих варіантів виконання хімічний об'єкт є ніклозамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю і/або гідратом і/або співкристалом. Наприклад, приблизно 2,5 мг/мл або приблизно 7,5 мг/мл ніклозаміду у рідкому носії можна вводити двічі на день щоденно протягом приблизно 6 тижнів. Приклади рідких носіїв включають, напр., описані раніше у відношенні компонента (ii).

Способи лікування

У деяких варіантах виконання забезпечено способи індукування загибелі однієї або більше Т-клітин (напр., у травному і/або шлунково-кишковому тракті (ШКТ), шкірі, очах або суглобах) суб'єкта. Способи включають контактування однієї або більше Т-клітин з ефективною кількістю хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень. У певних варіантах виконання способи складаються по суті з або складаються з етапу контактування, описаного в цьому абзаці вище.

У деяких варіантах виконання забезпечено способи лікування суб'єкта, який знаходиться у стані, пов'язаному з нерегульованим (аномальним, посиленим) залученням і/або утримуванням однієї або більше Т-клітин (напр., у травному і/або шлунково-кишковому тракті (ШКТ), шкірі, очах або суглобах) суб'єкта. Способи включають контактування однієї або більше Т-клітин з ефективною кількістю хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень. У певних варіантах виконання способи складаються по суті з або складаються з етапу контактування, описаного в цьому абзаці вище.

У деяких варіантах виконання забезпечено способи лікування суб'єкта, який знаходиться у стані, пов'язаному з нерегульованою (аномальною, посиленою) активацією однієї або більше Т-клітин (напр., у травному і/або шлунково-кишковому тракті (ШКТ), шкірі, очах або суглобах) суб'єкта. Способи включають контактування однієї або більше активованих Т-клітин з ефективною кількістю співкристала, який включає (i) мітохондріальний роз'єднувальний агент чи його фармацевтично прийнятну сіль і/або гідрат; і (ii) один або більше фармацевтично прийнятних співутворювачів згідно наведених у цьому документі визначень. У певних варіантах виконання способи складаються по суті з або складаються з етапу контактування, описаного в цьому абзаці вище.

У деяких варіантах виконання викликання загибелі однієї або більше Т-клітин включає один або більше з наступних шляхів: програмована клітинна смерть, некроптоз, апоптоз, некроз, піроптоз, фероптоз, аноїкоз, мітотична катастрофа, параптоз, піронекроз, ентоз, нетоз, партанатоз, аутофагія, РКС: регульована клітинна смерть, неапоптотична запрограмована

клітинна смерть, незалежна від каспази запрограмована клітинна смерть, індукування некрозу або апоптозу однієї або більше Т-клітин, напр., некрозу або апоптозу однієї або більше Т-клітин. У певних варіантах виконання ефективною кількістю є кількість, достатня для викликання загибелі принаймні однієї з однієї або більше Т-клітин (напр., будь-яким із вищеописаних шляхів, напр., некрозом або апоптозом однієї або більше Т-клітин).

У деяких варіантах виконання одна або більше Т-клітин включають одну або більше активованих Т-клітин, напр., одну або більше активованих Т-клітин, які незалежно одна від одної вибрані з групи, яка складається з:

- CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-;
- CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CCR7-;
- CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+;
- CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CD69+PD-1+;
- CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-CTLA4+;
- CD45+CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD62L-PD-1+++CTLA4+;
- CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-;
- CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CCR7-;
- CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+;
- CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-CD69+PD-1+;
- CD45+CD3+CD62L-TCR $\gamma\delta$ +CTLA4+; та
- CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ +CD62L-PD-1+++CTLA4+.

У певних варіантах виконання ефективною кількістю є кількість, достатня для викликання загибелі принаймні однієї з однієї або більше активованих Т-клітин (напр., будь-яким із вищеописаних шляхів, напр., некрозом або апоптозом однієї або більше активованих Т-клітин).

У деяких варіантах виконання одна або більше Т-клітин перебувають всередині кишкового епітелію і/або всередині власної пластинки і/або всередині п'єєрових бляшок (ПБ) і/або всередині КАЛТ (кишково-асоційованої лімфоїдної тканини) і/або всередині слизової кишківника і/або всередині підслизової кишківника і/або всередині м'язового шару кишківника і/або всередині серозної оболонки кишківника.

У деяких варіантах виконання одна або більше Т-клітин включають одну або більше тропічних до кишківника Т-клітин. У певних варіантах виконання кожна з однієї або більше тропічних до кишківника Т-клітин незалежно експресує один або більше з кишкових хомінгових рецепторів, вибраних із групи, яка складається з:

- (CD3+CCR9+;
- CD3+ α 4+ або CD3+ β 7+;
- CD3+ α 4+ β 7+;
- CD3+ β 1+;
- CD3+ α 4+ β 1+;
- CD3+LFA1;
- CD3+CCR4+; та
- CD3+CCR10+.

У деяких варіантах виконання забезпечено способи лікування стану (або одного чи більше його симптомів), який характеризується аномальною запальною відповіддю, у суб'єкта, який цього потребує (напр., аутоімунного розладу, напр., запального захворювання кишківника). Способи включають введення суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень. У певних варіантах виконання способи складаються по суті з або складаються з етапу введення, описаного в цьому абзаці вище.

У деяких варіантах виконання забезпечено способи лікування стану (або одного чи більше його симптомів), який характеризується аномальною запальною відповіддю, у суб'єкта, який цього потребує (напр., аутоімунного розладу, напр., запального захворювання кишківника). Способи включають поверхневе та місцеве введення суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень. У певних варіантах виконання способи складаються по суті з або складаються з етапу введення, описаного в цьому абзаці

вище.

У деяких варіантах виконання забезпечено способи лікування аутоімунного коліту (або одного чи більше його симптомів). Способи включають поверхнєве та місцеве введення суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень. У певних варіантах виконання способи складаються по суті з або складаються з етапу введення, описаного в цьому абзаці вище.

У деяких варіантах виконання забезпечено способи лікування у суб'єкта стану (або одного чи більше його симптомів), вибраного з групи, що складається з целиакії, синдрому подразненого кишківника, мукозиту, увеїту, колагенозного коліту, лімфоцитарного коліту, мікроскопічного коліту, радіаційного ентериту, ревматоїдного артриту, вовчака, склеродермії, псоріазу, шкірної Т-клітинної лімфоми, гострої хвороби "трансплантат-проти-хазяїна" та хронічної хвороби "трансплантат-проти-хазяїна". Способи включають поверхнєве та місцеве введення суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень. У певних варіантах виконання способи складаються по суті з або складаються з етапу введення, описаного в цьому абзаці вище.

У певних із цих варіантів виконання стан є аутоімунним захворюванням. У певних варіантах виконання стан є запальним захворюванням кишківника. У певних варіантах виконання стан є хворобою Крона, аутоімунним колітом, ятрогенним аутоімунним колітом, виразковим колітом, колітом, що викликаний одним або більше хіміотерапевтичними агентами, колітом, що викликаний адоптивною клітинною терапією, колітом, що пов'язаний із одним або більше алоімунним захворюванням (таким, як хвороба "трансплантат-проти-хазяїна", напр., гостра хвороба "трансплантат-проти-хазяїна" та хронічна хвороба "трансплантат-проти-хазяїна"), колагенозним колітом, лімфоцитарним колітом, мікроскопічним колітом та радіаційним ентеритом.

У певних із цих варіантів виконання стан є алоімунним захворюванням (таким, як хвороба "трансплантат-проти-хазяїна", напр., гостра хвороба "трансплантат-проти-хазяїна" та хронічна хвороба "трансплантат-проти-хазяїна"), целиакією, синдромом подразненого кишківника, ревматоїдним артритом, вовчаком, склеродермією, псоріазом, шкірною Т-клітинною лімфомою, увеїтом та мукозитом (напр., мукозитом рота, мукозитом стравоходу або мукозитом кишківника).

У певних варіантах виконання стан є аутоімунним колітом.

У певних із цих варіантів виконання аутоімунний коліт викликаний одним або більше хіміотерапевтичними агентами, напр., хіміотерапевтичним імуномодулятором, напр., інгібітором контрольних точок. У певних із цих варіантів виконання мішенню інгібітора імунних контрольних точок є рецептор імунної контрольної точки, вибраний із групи, яка складається з CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 – PD-L1, PD-1 – PD-L2, інтерлейкіну-2 (IL-2), індоламін-2,3-диоксигенази (ІДО), IL-10, трансформуючого фактора росту-β (TGFβ), Т-клітинного імуноглобуліну і муцину 3 (TIM3 або HAVCR2), галектину 9 – TIM3, фосфатидилсерину – TIM3, білка лімфоцит-активаторного гену 3 (LAG3), МНС класу II – LAG3, 4-1BB–4-1BB ліганду, OX40–OX40 ліганду, GITR, GITR ліганду – GITR, CD27, CD70–CD27, TNFRSF25, TNFRSF25–TL1A, CD40L, CD40–CD40 ліганду, HVEM–LIGHT–LTA, HVEM, HVEM – BTLA, HVEM – CD160, HVEM – LIGHT, HVEM–BTLA–CD160, CD80, CD80 – PDL-1, PDL2 – CD80, CD244, CD48 – CD244, CD244, ICOS, ICOS–ICOS ліганду, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2–TMIGD2, бутирофілінів, включно з BTN2L2, родини Siglec, членів родини TIGIT та PVR, KIR, ILT та LIR, NKG2D і NKG2A, MICA і MICB, CD244, CD28, CD86 – CD28, CD86 – CTLA, CD80 – CD28, CD39, CD73 аденозин–CD39–CD73, CXCR4–CXCL12, фосфатидилсерину, TIM3, фосфатидилсерину – TIM3, SIRPA–CD47, VEGF, нейрофіліну, CD160, CD30 та CD155; напр., CTLA-4 або PD1 або PD-L1). Див. напр. Postow M. J. Clin. Oncol. 2015, 33, 1.

У певних із цих варіантів виконання інгібітор імунних контрольних точок вибраний з групи, яка складається з: Урелумабу, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, Варлілумабу, CP-870893, Пембролізумабу (PD1), Ніволумабу (PD1), Атезолізумабу (раніше MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), Авелумабу (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, Лірилумабу, IPH2201, Емактузумабу, INCB024360, Галунісертибу, Улокупумабу, BKT140, Бавітуксимабу,

CC-90002, Бевацизумабу, MNRP1685A та MGA271.

У певних із цих варіантів виконання мішенню інгібітора імунних контрольних точок є CTLA-4, напр., мішенню антитіла, напр., іпіліумабу або тремеліумабу.

5 У певних із цих варіантів виконання мішенню інгібітора імунних контрольних точок є PD1 або PD-L1, напр., мішенню ніволумабу, ламбrolіумабу або BMS-936559.

10 У певних варіантах виконання стан є мукозитом, також відомим як стоматит, який може відбуватися внаслідок хіміотерапії або променевої терапії, як окремо, так і в комбінації, а також внаслідок ушкоджень від впливу радіації, який не стосується променевої терапії. Хіміотерапевтичні агенти, що можуть викликати мукозит при застосуванні окремо або в комбінації, включають, але не обмежуються ними, платину, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил, азатіоприн, меркаптопурин, вінкристин, вінбластин, вінорелбін, віндезин, етопозид і теніпозид, паклітаксел, доцетаксел, іринотекан, топотекан, амсакрин, етопозид, етопозиду фосфат, теніпозид, 5-фторурацил, лейковорин, метотрексат, гемцитабін, таксан, лейковорин, мітоміцин С, тегафур-урацил, ідарубіцин, флударабін, мітоксантрон, іфосфамід та доксорубіцин. Додаткові агенти включають інгібітори mTOR (мішені рапаміцину у ссавців), які включають, але не обмежуються ними, рапаміцин, еверолімус, темзіролімус і дефоролімус.

20 У певних варіантах виконання стан є увеїтом, який являє собою запалення судинної оболонки ока (напр., передній увеїт, напр., іридоцикліт або ірит; проміжний увеїт (також відомий як парспланіт); задній увеїт; або ж хоріоретиніт, напр., панувеїт).

Цим описом передбачені як протоколи монотерапії, так і протоколи комбінованої терапії.

25 У деяких варіантах виконання монотерапія включає введення (напр., поверхнєве та місцеве) суб'єктові ефективної кількості хімічного об'єкта (напр., сполуки, що виявляє активність мітохондріального роз'єднувального агента, або її фармацевтично прийнятної солі і/або гідрату і/або співкристалу; напр., такої сполуки, як ніклозамід або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал; напр., такої сполуки, як аналог ніклозаміду або його фармацевтично прийнятна сіль і/або гідрат і/або співкристал) згідно наведених у цьому документі визначень, але виключає введення інших терапевтичних агентів (напр., активних сполук, напр., пептидів, описаних у патенті США № 8,148,328, який включений до цього опису шляхом посилання у повному обсязі).

30 У деяких варіантах виконання описані тут способи можуть додатково включати введення другого терапевтичного агента або протоколу.

35 У певних варіантах виконання другий терапевтичний агент або протокол вводять суб'єктові до контакту з або введення хімічного об'єкта (напр., приблизно за одну годину, або приблизно за 6 годин, або приблизно за 12 годин, або приблизно за 24 години, або приблизно за 48 годин, або приблизно за 1 тиждень, або приблизно за 1 місяць).

40 В інших варіантах виконання другий терапевтичний агент або протокол вводять суб'єктові приблизно в той же час, коли відбувається контакт з або введення хімічного об'єкта. Наприклад, другий терапевтичний агент або протокол та хімічний об'єкт подають суб'єктові одночасно в одній і тій же лікарській формі. Як інший приклад, другий терапевтичний агент або протокол та хімічний об'єкт подають суб'єктові паралельно в окремих лікарських формах.

45 У ще інших варіантах виконання другий терапевтичний агент або протокол вводять суб'єктові після контакту з або введення хімічного об'єкта (напр., приблизно через одну годину, або приблизно через 6 годин, або приблизно через 12 годин, або приблизно через 24 години, або приблизно через 48 годин, або приблизно через 1 тиждень, або приблизно через 1 місяць).

50 У певних варіантах виконання другий терапевтичний агент є хіміотерапевтичним імуномодулятором, напр., інгібітором контрольних точок, згідно будь-якого із визначень в цьому документі. В інших варіантах виконання другий терапевтичний агент або протокол є одним або більше протизапальними агентами або імуномодуляторами, що діють локально у ШК-тракті. В інших варіантах виконання другий терапевтичний агент або протокол являють собою 5-АСК (та пов'язані системи доставки), антисенс-нуклеотид до SMAD7, пероральні проти-ФНП-препарати, антиінтегрини, сульфасалазин, балсалазид, стероїди, азатіоприн і метотрексат. У подальших варіантах виконання другий терапевтичний агент або протокол являють собою опромінення або хірургію.

55 У певних варіантах виконання другий терапевтичний агент являє собою платину, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил, азатіоприн, меркаптопурин, вінкристин, вінбластин, вінорелбін, віндезин, етопозид і теніпозид, паклітаксел, доцетаксел, іринотекан, топотекан, амсакрин, етопозид, етопозиду фосфат, теніпозид, 5-фторурацил, лейковорин, метотрексат, гемцитабін, таксан, лейковорин, мітоміцин С, тегафур-урацил, ідарубіцин, флударабін, мітоксантрон, іфосфамід та доксорубіцин. Додаткові агенти

60

включають інгібітори mTOR (мішені рапаміцину у ссавців), які включають, але не обмежуються ними, рапаміцин, еверолімус, темзіролімус і дефоролімус.

У ще інших варіантах виконання другий терапевтичний агент може бути вибраним з вищенаведених (див. патент США № 7,927,613, який включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі).

У деяких варіантах виконання описані тут способи додатково включають етап ідентифікації суб'єкта (напр., пацієнта), який потребує такого лікування (напр., методом біопсії, ендоскопії або іншого звичного для галузі методу).

У деяких варіантах виконання описані тут хімічні об'єкти, способи та композиції можна вводити певним резистентним до лікування популяціям пацієнтів, напр., такий, що не відповідає на або стійка до лікування засобами проти ФНП-альфа (напр., Хуміра, Енбрел, Ремікейд, Цимзіа, Сімпоні, Енбрел, похідні ксантину, напр., пентоксифілін та бупропіон; (R)-DOI, TCB-2, LSD і LA-SS-Az). У певних варіантах виконання пацієнт проходить і/або пройшов лікування засобами проти ФНП-альфа (напр., Хуміра, Енбрел, Ремікейд, Цимзіа, Сімпоні, Енбрел, похідні ксантину, напр., пентоксифілін та бупропіон; (R)-DOI, TCB-2, LSD і LA-SS-Az).

Задля більшої наочності цього винаходу надано наступні приклади. Ці приклади, звичайно, не слід трактувати як такі, що задають винаходів конкретні межі. Варіанти цих прикладів у межах обсягу формули винаходу знаходяться в межах компетенції фахівця в даній галузі і вважаються такими, що підпадають під суть винаходу, як вона описана і заявлена в цьому документі. Читачеві буде зрозуміло, що кваліфікований фахівець, озброєний цим документом та галузевими навичками, здатен підготувати і використати винахід без вичерпних прикладів.

Приклади

Приклад 1: Ніклозамід від'єднує мітохондріальне дихання від окисного фосфорилування у Т-клітинах Jurkat.

Мета. Виміряти дозозалежний вплив ніклозаміду на мітохондріальний трансмембранний потенціал у Т-клітинах Jurkat, застосовуючи ліпофільний катіонний барвник, метиловий естер тетраметилпродаміну (TMPM).

Модель. Модель на Т-клітинах лінії Jurkat широко використовують для вивчення потенційного впливу сполук на Т-клітини *in vitro*. Ця клітинна лінія дозволяє дослідити стимули і механізми, що регулюють функцію мітохондрій та виживання Т-клітин. Оскільки Jurkat є Т-клітинами, то вони зовнішньо подібні до лімфоцитів та відтворюються в суспензійній культурі. Вони містять дихальні мітохондрії, а отже, можна оцінити їх відповідь на мітохондріальні роз'єднувачі, такі як ніклозамід. Роз'єднання ідентифікують і кількісно вимірюють за падінням електрохімічного градієнту на внутрішній мембрані мітохондрій ($\Delta\Psi_m$), за яким не настає відповідне зростання окисного фосфорилування. Були проведені експерименти для виявлення змін $\Delta\Psi_m$, в яких влаштовували умови з додаванням певної концентрації олігоміцину для незворотного інгібування F_1F_0 -АТФази і блокування окисного фосфорилування, з метою продемонструвати, що падіння $\Delta\Psi_m$ відображає роз'єднання, оскільки відбувається незалежно від зростання мітохондріального окисного фосфорилування.

Культура клітин. Т-клітини Jurkat купували в Американській колекції типових культур (Манассас, Вірджинія) і субкультивували згідно інструкцій постачальника. Перед експериментами клітини культивували на RPMI 1640, яке містило 10 % FBS-HI, 50 одиниць пеніциліну/мл і 50 мг стрептоміцину/мл, і підтримували у фазі логарифмічного росту до постановки досліду. Клітини вирощували у вологому інкубаторі з 5 % CO_2 при 37 °С. Ростове середовище робили додаванням 50 мл інактивованої нагріванням FBS і 5 мл пеніциліну/стрептоміцину до 500 мл DMEM. Середовище зберігали при 4 °С. Перед використанням середовище підігрівали на водяній бані до 37 °С. Клітини Jurkat засівали на 24-лункові планшети з початковою густиною 5×10^4 клітин/мл. Клітини залишали рости на 18 годин перед тим, як додавати обробки.

Обробка ніклозамідом. Ніклозамід розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) і додавали до культурального середовища так, щоб одержати концентрації 500, 100, 50, 10, 5 або 1 мкМ. Олігоміцин розчиняли в ДМСО і додавали по 10 мкл до тестових лунок, щоб одержати кінцеву концентрацію 1 мкл. Зразки інкубували протягом 60 хвилин при 37 °С. TMPM розчиняли в ДМСО, додавали по 10 мкл до тестових лунок, щоб одержати кінцеву концентрацію 5 мкМ, і залишали інкубуватися при 37 °С ще на 30 хв. Паралельно з кожним дослідом проводили контроль, використовуючи лише носій (замість ніклозаміду). Для кількісного вимірювання флуоресценції TMPM використовували проточний цитометр зі збудженням на 560 нм і детектуванням емісії на 590 нм.

Вимірювання змін потенціалу мітохондріальної мембрани ($\Delta\Psi_m$). Переваги TMPM над іншими катіонними барвниками полягають у тому, що він здатен селективно потрапляти у

мітохондрії та оборотно накопичуватися в міру зростання мембранного потенціалу. Було показано, що накопичення TMPM у мітохондріях керується їх мембранним потенціалом. Більше того, завдяки зниженій гідрофобності потенціалонезалежне зв'язування цього зонда з клітинами у 10-20 разів нижче, ніж у інших зондів. TMPM описаний як один з найкращих флуоресцентних барвників для динамічних та *in situ* кількісних вимірювань, оскільки він швидко і оборотно поглинається живими клітинами і мітохондріями.

Розрахунок відносного зниження потенціалу мітохондріальної мембрани. Для всіх концентрацій ніклозаміду в присутності олігоміцину обчислювали медіану інтенсивності флуоресценції відносно негативного контролю лише з носієм. Тоді обчислювали відношення інтенсивності флуоресценції кожного обробленого зразка до середнього контрольного зразка, як міру відносного зниження $\Delta\Psi_m$. Для статистичних порівнянь обчислювали 95 %-ві довірчі інтервали і зображували їх разом із середніми значеннями цього відношення. Шляхом використання 95 %-вих довірчих інтервалів імовірність помилки I типу встановили на номінальному рівні 5 %.

Результати. Ніклозамід проявляє пов'язане із дозою зниження $\Delta\Psi_m$ у клітинах Jurkat, при цьому концентрації ніклозаміду 5 мкМ і вище призводили до значущого зниження ($p < 0,05$) порівняно із негативним контролем.

Приклад 2: Ніклозамід від'єднує мітохондріальне дихання від окисного фосфорилування у Т-клітинах, виділених із власної пластинки людського кишківника.

Мета. Метою цього експерименту було визначення того, чи здатен ніклозамід безпосередньо знизити мітохондріальний трансмембранний потенціал у Т-клітинах, виділених із власної пластинки людського кишківника, таким же чином, як це спостерігали у Т-клітинах Jurkat.

Модель. Мононуклеарні клітини власної пластинки (МКВП) людського кишківника частково складаються з Т-клітин, які є посередниками у фізіологічних та патологічних процесах, включаючи запальні захворювання кишківника. МКВП можна виділити з біопсій людських тканин. Після виділення Т-клітини МКВП в належних умовах культивування залишаються життєздатними *ex vivo* протягом періодів часу, які уможливають експерименти *ex vivo*. Ці клітини можна використовувати для дослідження механізмів, які регулюють їх мітохондріальну функцію та виживання. Вони містять дихальні мітохондрії, а отже, можна оцінити їх відповідь на мітохондріальні роз'єднувачі, такі як ніклозамід. Цю клітинну модель використовували разом з олігоміцином, який блокує окисне фосфорилування, і TMPM для відслідковування $\Delta\Psi_m$, як описано у Прикладі 1.

Виділення і культивування клітин. Клітини одержували із екземплярів біопсій тонкого або товстого кишківника або прямої кишки людей, з ділянок нормальної шлунково-кишкової тканини або тканини з хворобою Крона (ХК) від середнього до важкого ступеня тяжкості, виразковим колітом (ВК) або целіакією. Для виділення мононуклеарних клітин власної пластинки (МКВП) зразки спочатку промивали збалансованим сольовим розчином Хенкса (HBSS), тоді нарізали на шматочки по 0,5 см та інкубували з перемішуванням у попередньо підігрітому HBSS, що містив 1 мМ DTT при 37 °С протягом 15 хв. Супернатант видаляли і промивали зразок, перемішуючи його з HBSS протягом двічі по 5 хв. Зразки інкубували з перемішуванням у попередньо підігрітому HBSS, що містив 5 мМ EDTA, протягом 30 хв. Супернатант видаляли і промивали зразок, перемішуючи його з HBSS тричі по 5 хв. Тоді тканину піддавали подальшому розщепленню у RPMI 1640 з 2 мг/мл Ліберазу та 0,01 мкг/мл ДНКазу I протягом 1 год. при 37 °С з перемішуванням. Після розщеплення мононуклеарні клітини в суспензії збирали і центрифугували при 400 g протягом 10 хв. Після двох промивань у HBS осад ресуспендували в розчині Percoll та відшаровували зверху в розчині Percoll (100 %, 60 %, 40 % і 30 % Percoll у HBSS.). Пробірку центрифугували при 400g протягом 25 хв і збирали МКВП на поверхні розділення 60 %-го та 40 %-го шарів Percoll. Виділені клітини рахували і перевіряли на життєздатність за допомогою 0,1 %-го трипанового синього (життєздатність варіювала від 86 % до 94 %). Клітини вимивали з Percoll за допомогою HBSS і ресуспендували у RPMI 1640 з додаванням 10 % інактивованої нагріванням FBS, 1 % L-глутаміну, 100 од/мл пеніциліну і 100 мг/мл стрептоміцину в концентрації 1×10^6 кл/мл, і засівали на 96-лункові культуральні планшети (200000 кл/лунку) (Nat Protoc. 2007;2(10):2307-11)

Обробка тестовим матеріалом. Дотримувалися протоколу, викладеного у Прикладі 1. Крім цього під час інкубації з TMPM при 37 °С протягом 30 хв додатково додавали моноклональне антитіло до CD3, скон'юговане з ФІТЦ (збудження на 494 нм, емісія виявляється на 521 нм).

Вимірювання і розрахунок змін $\Delta\Psi_m$ у Т-клітинах. З метою специфічного вирізнення Т-клітин з-поміж інших клітин у МКВП використовували моноклональне антитіло до CD3, мічене ФІТЦ. Це антитіло специфічно зв'язується з людським антигеном CD3, який вибірково експресується Т-

клітинами. Спершу Т-клітини МКВП визначали їх флуоресцентною емісією на 521 нм, що відбувалася внаслідок мічення ФІТЦ-антитілом до CD3. Вимірювали інтенсивність флуоресценції п ТМРМ у популяції Т-клітин, виявлену на 590 нм. Обчислювали медіану інтенсивності флуоресценції сигналу ТМРМ. Тоді обчислювали відношення медіани інтенсивності флуоресценції кожного обробленого зразка до середнього контрольного зразка, як міру відносного зниження $\Delta\psi_m$. Для статистичних порівнянь обчислювали 95 %-ві довірчі інтервали і зображували їх разом із середніми значеннями цього відношення.

Результати. Ніклозамід викликає пов'язане із дозою зниження $\Delta\psi_m$ у людських Т-клітинах МКВП, при цьому концентрації ніклозаміду 5 мкМ і вище призводили до значущого зниження ($p < 0,05$) порівняно із негативним контролем.

Приклад 3: Ніклозамід у концентраціях, що спричиняють мітохондріальне роз'єднання, викликає загибель Т-клітин МКВП.

Мета. Метою цього експерименту було визначення того, чи викликають клітинну смерть концентрації ніклозаміду, які роз'єднують мітохондрії МКВП.

Модель. Використовували модель на людських МКВП згідно опису в Прикладі 2.

Виділення і культивування клітин. Процедури виділення і культивування клітин були такими ж, як детально викладено у Прикладі 2.

Обробка ніклозамідом. Ніклозамід розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) і додавали до культурального середовища так, щоб одержати концентрації 500, 100, 50, 10, 5 або 1 мкМ. Зразки інкубували протягом 60 хвилин при 37 °С. Культивовані клітини інкубували з ДМСО (негативний контроль) або стимулювали людським моноклональним активуючим антитілом до FAS (позитивний контроль, кінцева концентрація, 1 мкг/мл) або концентраціями ніклозаміду при 37 °С протягом 24 годин. Після обробки клітини піддавали впливу 1 мкМ 7-AAD, після чого інкубували протягом додаткових 60 хв при 37 °С. Живі та мертві клітини перераховували за допомогою проточного цитометра, використовуючи цитометр FACSVersе, встановлений на збудження і вимірювання емітованої флуоресценції 7-AAD на належних довжинах хвиль.

Детектування життєздатних і мертвих клітин. 7-AAD не заходить у живі клітини, але вільно проходить у мертві, де піддається спектральному зміщенню після взаємодії з клітинною ДНК. Тому мертві клітини селективно мітяться 7-AAD, що призводить до їх детектування з максимумом емісії на 647 нм. Використання цього реагенту дозволяє одночасно перерахувати життєздатні і мертві клітини. З метою відрізнити Т-клітини від інших клітин МКВП використали моноклональне антитіло до CD3, мічене ФІТЦ (збудження на 494 нм, емісія виявляється на 521 нм). Це антитіло специфічно зв'язується з людським антигеном CD3, який вибірково експресується Т-клітинами. Життєздатність та загибель клітин визначали специфічно у Т-клітинах шляхом вимірювання флуоресценції 7-AAD у клітинах, помічених ФІТЦ-антитілом до CD3.

Підрахунок загинувших Т-клітин. Виявлену на 647 нм інтенсивність флуоресценції 7-AAD визначали специфічно у популяції Т-клітин, яку визначали згідно опису у Прикладі 2 за флуоресценцією ФІТЦ-антитіла до CD3. У кожному досліді значення інтенсивності флуоресценції 7-AAD, нижче якого виявлялося $>95\%$ Т-клітин необробленого контролю (живих), використовували як порогове значення для підрахунку життєздатності. Використовуючи це порогове значення, для кожної умови розраховували частку мертвих клітин у зразку зі $>10\,000$ окремих клітин і виражали її як середнє значення. Для статистичних порівнянь обчислювали 95 %-ві довірчі інтервали і зображували їх разом із середніми значеннями.

Результати. Ніклозамід проявляє пов'язане із дозою підвищення смертності Т-клітин МКВП. Концентрації ніклозаміду 5 мкМ і вище призводили до значущого зростання смертності ($p < 0,05$) порівняно із негативним контролем лише з носієм. Концентрації нижче за 5 мкМ не викликають загибелі Т-клітин. Порівнювали залежності "доза-реакція" пов'язаної із ніклозамідом загибелі Т-клітин та пов'язаного із ніклозамідом роз'єднання у МКВП. Перекривання цих залежностей вказує на зв'язок між викликаним ніклозамідом мітохондріальним роз'єднанням та загибеллю клітин.

Приклад 4: Ніклозамід є ефективним лікуванням запального захворювання кишківника у мишей.

Мета. Метою цього експерименту було визначення того, чи є ніклозамід ефективним лікуванням у моделі коліту на гризунах.

Модель. ТНБС-індукований коліт є широковживаною експериментальною моделлю запального захворювання кишківника (ЗЗК). ТНБС (тринітробензенсульфонова кислота) є хімічною речовиною, яку вводять мишам або щурам ректально у формі клізми в комбінації з етанолом, яка пошкоджує слизовий бар'єр та викликає коліт шляхом гаптенування білків кишківника, через що вони стають першочерговими мішенями імунних клітин. Важкість ТНБС-

індукованого коліту багато в чому залежить від вжитої дози та використовуваної лінії тварин. У хронічній рецидивуючій формі моделі тварин сенсibiliзують зростаючими дозами ТНБС в ободову кишку. Хворобу прижиттєво відслідковують за втратою маси. При закінченні досліду для визначення важкості захворювання використовують гістологічне дослідження зразків ободової кишки (Gastroenterology. 2003 Dec;125(6):1750-61; Inflamm Bowel Dis. 2006 Oct;12(10):995-9.)

Лінія мишей та умови утримання. Самки мишей C57BL/6J (віком 9 тижнів) купували у Jackson і утримували при температурі від 68 до 74 °F з добовим світловим циклом 12 годин у спеціальній вільній від патогенів установі у вентильованих клітках. Їжа і вода були доступні ad libitum. Перед початком експерименту тварин акліматизували до місцевої мікробіоти протягом 7 днів. Процедури виділення і культивування клітин були такими ж, як викладено у Прикладі 2.

Встановлення умов для індукування коліту. Для проведення досліджень рецидивуючого гаптен-індукованого коліту через 3,5Fr-катетер, встановлений у пряму кишку, вводили 4 зростаючі дози ТНБС у 50 %-му етанолі з тижневим інтервалом. Наконечник катетера вставляли на відстань 4 см від краю анусу і повільно вливали 150 μл рідини, після чого тримали мишу у вертикальному положенні протягом 30 секунд. Перша і друга дози становили 0,5 мг ТНБС, тоді як третя і четверта дози становили 0,75 та 1 мг ТНБС. Контрольній групі за тією ж процедурою щотижня вводили 50 %-вий етанол. Ніклозамід для тварин розчиняли у воді та вводили мишам під легким наркозом в дозі 1, 3, 10, 30, 100 мг/кг з денним інтервалом через 3,5Fr-катетер, встановлений у пряму кишку. Контрольним мишам за тією ж процедурою вводили воду.

Клінічна оцінка хвороби. Для клінічного оцінювання коліту щоденно записували масу тварин, діарею (0=відсутня; 1=присутня), випадіння прямої кишки (0=відсутнє; 1=присутнє), та наявність крові у випорожненнях (0=відсутня; 1=присутня).

Гістологічна оцінка хвороби. Для гістологічного аналізу тканини фіксували в ОСТ, нарізали на зрізи та фарбували Г&Е. Гістологічну оцінку окремих мишей проводив патоморфолог, осліплений відносно зразків, і ступінь запалення мікроскопічних зрізів ободової кишки оцінювали напівкількісно від 0 до 4. Тканини, взяті у мишей у зазначений час смерті, фіксували у 10 %-му розчині формаліну, заливали парафіном, нарізали на зрізи і фарбували гематофіліном та еозином. На пофарбованих зрізах вивчали ознаки коліту, застосовуючи різні критерії, такі як наявність лімфоцитарної інфільтрації, видовження і/або деформації крипт, явних виразок та потовщення стінки кишки. Ступінь запалення мікроскопічних зрізів ободової кишки оцінювали від 0 до 4 наступним чином: 0: ознак запалення немає; 1: низький рівень інфільтрації лімфоцитів, інфільтрацію видно на <10 % поля зору з великим збільшенням (hpf), структурних змін немає. 2: середній рівень інфільтрації лімфоцитів, інфільтрацію видно на <10-25 % hpf, видовження крипт, потовщення стінки кишки, яке не виходить за межі слизового шару; 3: високий рівень інфільтрації лімфоцитів, інфільтрацію видно на <25-50 % hpf, потовщення стінки кишки, яке виходить за межі слизового шару; 4: явно виражений рівень інфільтрації лімфоцитів, інфільтрацію видно на >50 % hpf, висока щільність судин, видовження крипт з деформацією, трансмуральне потовщення стінки кишки з виразками (J Exp Med. 1995 Nov 1;182(5):1281-90; Current Protocol Immunology 15.19 DOI: 10.1002/0471142735.im1519s49).

Розрахунок терапевтичних ефектів. Для статистичних порівнянь за допомогою програмного забезпечення GaphPrism розраховували двофакторний дисперсійний аналіз з поправкою Бонферроні.

Результати. Ніклозамід проявляє пов'язане з дозою зниження клінічного та гістологічного ступеня тяжкості коліту. Терапевтичні дози ніклозаміду у 3 мг/кг і вище призводили до значущого зниження як клінічного, так і гістологічного ступеня тяжкості ($p < 0,05$), порівняно із контролем на носії.

Приклад 5: Терапевтичні дози ніклозаміду у мишей асоційовані з відношенням експозиції в ободовій кишці до експозиції в плазмі, яке перевищує 10:1.

Мета. Метою цього експерименту було визначення концентрації ніклозаміду в плазмі та ободовій кишці, а також розрахунок відношення експозиції в ободовій кишці до експозиції в плазмі у мишей, яким вводили ніклозамід ректально.

Модель. Мишей використали як ефективну модель для кореляції терапевтичної відповіді з концентраціями лікарського засобу, які можна виміряти у крові (сироватці або плазмовій фракції) та у тканинах, щоб визначити ефективність стратегії лікування, заснованої на поверхневому введенні в ободову кишку, на відміну від системного введення. Вимірюючи концентрації тестованого агента у лінії мишей, в яких спостерігається терапевтична відповідь при коліті, можна зробити висновки щодо того, чи поверхнева доставка в ободову кишку дає високе відношення експозицій лікарської сполуки в ободовій кишці:плазмі та концентрацію

тестованого агента в ободовій кишці, достатню для того, щоб пояснити терапевтичні ефекти, які не залежать від абсорбції та системного впливу тестованого агента.

5 Миші. Самок мишей C57BL/6J віком 9 тижнів купували у Jackson і утримували при температурі від 68 до 74 °F з добовим світловим циклом 12 годин у спеціальній вільній від патогенів установі у вентилятованих клітках. Їжа і вода були доступні ad libitum. Перед початком експерименту тварин акліматизували до місцевої мікробіоти протягом 7 днів.

Введення ніклозаміду. Ніклозамід для тварин розчиняли у воді та вводили мишам під легким наркозом одну дозу 3 мг/кг через 3,5Fr-катетер, встановлений у пряму кишку.

10 Постанова дослідження фармакокінетики. Через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 годин після введення ніклозаміду від 3 мишей на кожен момент часу брали зразки плазми і ободової кишки та використовували високоефективну рідинну хроматографію, щоб виміряти концентрації ніклозаміду та його метаболітів у тканинах.

15 Розрахунок відношення плазма:ободова кишка. На графіку відкладали середню концентрацію ніклозаміду в ободовій кишці (мг/мг) та концентрацію ніклозаміду в плазмі (мг/мл) і обчислювали відношення.

Результати. Ніклозамід проявляє відношення експозиції в ободовій кишці до експозиції в плазмі, яке перевищує 10:1.

Приклад 6: Дози ніклозаміду, що є терапевтичними проти коліту, у мишей призводять до рівнів експозиції в ободовій кишці, які асоційовані з мітохондріальним роз'єднанням.

20 Мета. Визначити, чи асоційована експозиція ніклозаміду в ободовій кишці з концентраціями ніклозаміду, які викликають мітохондріальне роз'єднання.

25 Модель. Використовували результати Прикладів 2 і 5 разом. У Прикладі 2 визначали залежність "доза-реакція" між концентрацією ніклозаміду та мітохондріальним роз'єднанням. Користуючись даними про фармакокінетику з Прикладу 5, визначали максимальну концентрацію ніклозаміду в ободовій кишці. Цю концентрацію безпосередньо порівнювали з даними про дозозалежність, щоб визначити, чи достатня чинна експозиція для індукування мітохондріального роз'єднання.

Введення ніклозаміду. Ніклозамід розчиняли у воді та вводили мишам під легким наркозом у дозі 1 або 3 мг/кг через 3,5Fr-катетер, встановлений у пряму кишку.

30 Постанова дослідження фармакокінетики. Через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 та 16 годин після введення ніклозаміду від 3 мишей на кожен момент часу і на кожную групу брали зразки ободової кишки та використовували рідинну хроматографію під високим тиском, щоб виміряти концентрації ніклозаміду та його метаболітів у тканинах.

35 Розрахунок охоплення цільового значення. Розраховували і відкладали на графіку середню площу під кривою залежності концентрації в ободовій кишці від часу (AUC) та пікову концентрацію. По осі Y відкладали концентрацію ніклозаміду у мкМ, а по осі X відкладали час. Для оцінки охоплення цільового значення графік включає горизонтальну лінію на рівні, на якому ніклозамід викликає мітохондріальне роз'єднання у T-клітинах власної пластинки.

40 Результати. У дозах нижче максимальної дієвості (напр., 1 мг/кг) ніклозамід не досягає концентрації 5 мкМ в ободовій кишці. У терапевтичній дозі 3 мг/кг ніклозамід досягає піку концентрації в ободовій кишці >5 мкМ. Оскільки 5 мкМ - це концентрація ніклозаміду, здатна викликати мітохондріальне роз'єднання більш ніж у 50 % T-клітин власної пластинки, ці дані вказують на те, що дієві експозиції призводять до концентрацій ніклозаміду в ободовій кишці, асоційованих із мітохондріальним роз'єднанням, демонструючи, що терапевтичний механізм пов'язаний із мітохондріальним роз'єднанням.

45 Фігура 1. Ніклозамід викликає загибель T-клітин власної пластинки слизової оболонки, взятих від пацієнтів з активним ЗЗК. МКВП (мононуклеарні клітини власної пластинки) суб'єктів з ЗЗК виділяли з ділянки кишківника з макроскопічно видимим запаленням і обробляли ДМСО або ніклозамідом (10 мкМ) протягом 16 годин. Загибель T-клітин власної пластинки (CD3+) визначали вимірюванням забарвлення 7-AAD методом проточної цитометрії.

Фіг. 2 містить графіки та зображення, які демонструють, що ніклозамід є стабільно дієвим у мишачій ТНБС-моделі виразкового коліту при ректальному (місцевому) введенні, але не при введенні шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції (системно).

Приклад 7: Синтез співкристалів

55 А) L-пролін (35,2 мг) та ніклозамід (100 мг) поєднують у стальній посудині зі стальною кулькою. До цієї суміші додають 5 крапель етанолу. Зразок перетирають протягом 15 хвилин, після чого перетворення на співкристал по суті завершено.

60 Приклад вище наведено для того, щоб проілюструвати винахід, але не для його обмеження. Інші методи досягнення описаного рішення включають перетирання товкачем у ступці, співрозмелення, перетворення в рідкій масі та концентрування розчину обох компонентів.

Фахівцєві у даній галузі зрозуміло, що такий самий співкристал можна одержати з D-проліну та з сумішею L- і D-проліну, таких як рацемічна їх суміш.

5 В) L-пролін (35,2 мг) та ніклозамід (100 мг) поєднують у сталній посудині зі сталною кулькою. До цієї суміші додають 5 крапель пропіленгліколю. Зразок перетирають протягом 15 хвилин, після чого перетворення на співкристал по суті завершене.

С) Імідазол (20,8 мг) та ніклозамід (100 мг) поєднують у сталній посудині зі сталною кулькою. До цієї суміші додають 5 крапель етанолу. Зразок перетирають протягом 15 хвилин, після чого перетворення на співкристал по суті завершене.

10 Приклад вище наведено для того, щоб проілюструвати винахід, але не для його обмеження. Інші методи досягнення описаного рішення включають перетирання товкачем у ступці, співрозмелення, перетворення в рідкій масі та концентрування розчину обох компонентів.

Приклад 8: Підготовка компонентів препарату для клізми

15 Рідкий носій, показаний у Таблиці 11 нижче, готували за наступною процедурою. В гарячій воді розчиняли пропіл-4-гідроксибензоат і метил-4-гідроксибензоат. Розчину дозволяли охолонути до кімнатної температури і додавали води, щоб скомпенсувати втрату води через випаровування, яке відбулося на попередньому етапі. Додавали та розчиняли солі натрію, перемішуючи протягом 10 хвилин (рН: 6,5 – 7,5). Метилцелюлозу і повідон диспергували за допомогою турбомішалки (9000 об/хв, 30"). Препарат відстоювали протягом кількох годин, щоб осіла піна. Як правило, препарат рідкого носія не зберігали і негайно використовували. Тим не менше, якщо рідкі носії зберігали, це робили у поліетиленових пляшках на 500 мл. Рідкий носій виявляв властивості, показані в Таблиці 11.

Таблиця 11

Компоненти	Кількість (%)
Метилцелюлоза (Methocel A15C premium)	1,40
Повідон (Kollidon K30)	1,00
Пропілпарагідроксибензоат	0,02
Метилпарагідроксибензоат	0,20
Динатрію фосфат додекагідрат	0,15
Натрію дигідрофосфат дигідрат	0,05
Очищена вода	до 100
Технологічні характеристики (як ІРС)	
Зовнішній вигляд	Прозора або опалесцентна колоїдна дисперсія
Динамічна в'язкість	41 мПа•с
рН	7,023
Густина	1,0075 г/мл

25 Вологогранульовані препарати, показані у Таблиці 12, готували за наступною процедурою. Інгредієнти внутрішньої фази поєднували і перемішували у грануляторі з великим зсувним зусиллям. З води і вказаних агентів готували гранульований розчин. Цей розчин додають до суміші внутрішньої фази, в результаті чого утворюються гранули. Після формування і висихання грануляту до сухого грануляту додавали інгредієнти зовнішньої фази. Одержаний вологогранульований препарат можна суспендувати у вищеописаних рідких носіях за допомогою загальноприйнятих процедур.

30

Таблиця 12

Сила ніклозаміду		450 мг					450 мг
		Компонент (%)					
Внутрішня фаза	Ніклозамід	100	98,5	77	66	50	61,64
	Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil 200)	-	1,0	-	-	-	-
	Магнію стеарат	-	0,5	23	34	50	-
	Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH101)	-	-	-	-	-	-
	Кросповідон (Kollidon CL)	-	-	-	-	-	1,92
	Лактози моногідрат (Pharmatose 200M)	-	-	-	-	-	30,82
Гранулювальний розчин	Повідон (Kollidon K30)	-	-	-	-	-	2,74
	Натрію лаурилсульфат	-	-	-	-	-	0,68
	Очищена вода	-	-	-	-	-	*
Зовнішня фаза	Тальк	-	-	-	-	-	1,92
	Магнію стеарат	-	-	-	-	-	0,27
Маса теоретичної одиниці (мг)		450	456,9	593,4	692,3	913,8	730,0
*використана кількість: 123 мг/од, видалена у процесі							
Параметр процесу							
1) Етап калібрування сировини		Ручне калібрування					
1.1) Калібрувальне сито		Розмір 1,0 мм					
2) Етап змішування		Турбула, скляний контейнер					
2.1) Час змішування – швидкість обертання		5' – 34 об/хв					
3) Етап грануляції		-					
3.1) просіювання вологого грануляту		-					
		Ручна грануляція					
		1,0 мм					
Технологічні характеристики							
		Гранулят					
Втрати на сушіння (105 °C протягом 10")		-					
		1,4 %					
Фінальна суміш							
Сипкість* Просипання через отвір Ø(мм):	10,0	Не пройшла					Не пройшла
	15,0	Не пройшла					6,1 г/с
	25,0	Не пройшла					17,8 г/с
Здатність до суспендування		Нездатність до гомогенного суспендування та дуже погана змочуваність суміші					Швидка і гомогенна, рН 6,9
*100 г грануляту пропускали через отвір зростаючого діаметру 10 або 15 або 25 (і т.д.) мм, і розмір отвору збільшували, якщо гранулят не проходив. Відмічали час проходження, оскільки чим менший діаметр отвору і вища кількість за секунду, тим кращі сипучі властивості грануляту.							
Аналітичний тест							
Аналіз на ніклозамід (%)		-					
		58,84 %					

Приклад 9: Суспензія ніклозаміду, введена ректально у формі клізми, є дієвою у мишачій моделі виразкового коліту.

5 Мета: Метою цього експерименту було визначення того, чи знижує активність хвороби суспензія ніклозаміду, введена мишам з колітом ректально у формі клізми.

10 Модель: Інтра ректальне введення тринітробензенсульфонової кислоти (ТНБС) мишам призводить до коліту. ТНБС викликає клітинноопосередковані імунні відповіді та індукує трансмуральне запалення кишківника, морфологічні та гістопатологічні характеристики якого подібні до характеристик людського запального захворювання кишківника. ТНБС викликає дифузне запалення ободової кишки, яке характеризується підвищеною інфільтрацією лейкоцитів, набряком та виразками. Добре відомо, що введення ТНБС асоційоване з

переважною активацією Th1-опосередкованої імунної відповіді, яка проявляється такими підвищеними цитокінами, як інтерферон- γ (ІФН- γ), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкін-17А (ІЛ-17А), а також щільною інфільтрацією CD4+Т-клітин. Активність хвороби у моделі ТНБС можна визначити за втратою маси тіла, гістопатологічним оцінюванням ободової кишки, на якому видно ознаки запальних пошкоджень, та прозапальними цитокінами, виявленими у тканині ободової кишки.

Тварини і обробки: Дослідження ТНБС-коліту проводили на самцях мишей Balb/c віком 8-12 тижнів (Jackson Laboratories, артикул 000651). Для індукування коліту мишам під легким наркозом вводили 2,5 мг ТНБС (Sigma-Aldrich, Мілан, Італія) у 50 %-му етанолі через 3,5F-катетер, встановлений у пряму кишку. Наконечник катетера вставляли на відстань 4 см від краю анусу і повільно вливали 150 мкл рідини, після чого тримали мишу у вертикальному положенні протягом 30 секунд. У день 0 мишей піддавали дії ТНБС або 50 %-го етанолу як носія (EtOH). Після цього мишам, на яких діяли ТНБС або EtOH, давали дозу або нічого, або використаного для ніклозаміду носія (фосфатно-сольового буфера), або клізми з суспензією ніклозаміду (0,03;

¶

3; 30 мг/кг, як показано), шляхом введення 150 л-об'єму суспензії ніклозаміду, приготовленої як суспензія 4; 0,4; 0,04 мг/мл ніклозаміду (Sigma-Aldrich) у фосфатно-сольовому буфері. Ніклозамід або чистий носій вводили у день 1 та день 2. Щоденно записували зміни маси та збирали тканини для гістологічного дослідження і аналізу РНК у кінці експерименту.

Гістопатологія: Для гістологічних аналізів тканини фіксували нейтральним забуференим 10 %-вим розчином формаліну, заливали парафіном, нарізали на тканинні зрізи та фарбували гематоксиліном & еозином (Г&Е). Для ТНБС-індукованого коліту пофарбовані зрізи перевіряли на наявність ознак коліту та оцінювали за показником важкості коліту (0-5), враховуючи наявність гострих та хронічних запальних інфільтратів, видовження та/або деформації крипт, явних виразок та потовщення стінки кишки.

Виділення РНК, приготування кДНК і ПЛР в реальному часі для виявлення цитокінів:

РНК виділяли зі свіжих зразків слизової оболонки оброблених мишей за допомогою реагенту Trizol згідно інструкцій виробника (Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія). Постійну кількість РНК (1 мг на зразок) зворотньо транскрибували до кДНК та ампліфікували останню за допомогою ПЛР на основі sybergreen (Bio-Rad, Геркулес, Каліфорнія), використовуючи умови ПЛР та послідовності праймерів, потрібні для специфічного виявлення ІЛ-17А, ІФН- γ і ФНП- α . Як ген "домашнього господарства" для визначення відносної експресії використали β -актин. Експресію генів обчислювали за алгоритмом $\Delta\Delta Ct$.

Результати і висновки – Як показано на Фіг. 4А, суспензія ніклозаміду при ректальному введенні в дозі 30 мг/кг на 1-й та 2-й день призводить до відновлення маси тіла, початково втраченої через ТНБС-індукований коліт. У необроблених або оброблених лише носієм контрольних мишей відновлення маси не відбувалося.

Як показано на Фіг. 4В, на підставі Г&Е-аналізу біопсії ободової кишки показано, що суспензія ніклозаміду при ректальному введенні в дозі 30 мг/кг на 1-й та 2-й день має своїм результатом значно нижчий показник тяжкості коліту порівняно із контрольними обробленими носієм мишами або мишами, які одержували лише ТНБС і ніякого іншого лікування.

Фіг. 4С демонструє експресію прозапальних цитокінів у тканинах біоптату кишківника, виявлену ПЛР в реальному часі. Вплив ТНБС у присутності носія підвищує експресію ФНПа, ІФНу та ІЛ-17А порівняно з EtOH-контрольними тваринами, які не одержували ТНБС. Ніклозамід, введений ректально у дозі 0,03, 3,0 та 30 мг на кг маси тіла, дозозалежно знижує рівень РНК кожного цитокіна відносно експресії РНК β -актину, який використали як ген "домашнього господарства" для нормалізації.

Результати підтверджують висновки про те, що введена ректально суспензія ніклозаміду лікує коліт у мишачій моделі людського запального захворювання кишківника, яка відтворює ознаки людського захворювання, включно з інфільтрацією Т-клітинами та підвищеною експресією прозапальних цитокінів. Терапевтична відповідь на введену ректально суспензію ніклозаміду включає дозозалежне модулювання експресії генів прозапальних цитокінів. Узяті разом, ці результати підтверджують прикладом твердження про те, що ректальне введення суспензії ніклозаміду є лікуванням запальних захворювань кишківника.

Приклад 10. Ніклозамід знижує прозапальний потенціал Т-клітин, виділених із власної пластинки людського кишківника.

Мета: Метою цього експерименту було визначення того, чи знижує ніклозамід безпосередньо прозапальний потенціал людських Т-клітин, виділених із власної пластинки, взятої під час біопсії у людини з виразковим колітом (ВК).

Модель: Мононуклеарні клітини власної пластинки (МКВП) людського кишківника частково

складаються з Т-клітин, які є посередниками у патологічних процесах, включаючи запальні захворювання кишківника. МКВП можна виділити з біопсії тканини людського кишківника. Після виділення Т-клітини МКВП в належних умовах культивування залишаються життєздатними *ex vivo* протягом періодів часу, які уможливають експерименти *ex vivo*. Ці клітини можна

5 використати для дослідження того, чи впливають тестовані агенти на виробництво ними прозапальних цитокінів, включаючи інтерферон-гамма (ІФН), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП) та інтерлейкін 17А (ІЛ-17А), щоб визначити, чи впливає тестований агент на прозапальні цитокіни, що є посередниками при запальних захворюваннях кишківника, включаючи ВК.

10 Виділення і культивування клітин: Клітини одержували зі зразків біопсії ободової кишки людини з ділянок з ВК середньої або важкої важкості. Для виділення мононуклеарних клітин власної пластинки (МКВП) зразки спочатку промивали збалансованим сольовим розчином Хенкса (HBSS), тоді нарізали на шматочки по 0,5 см та інкубували з перемішуванням у попередньо підігрітому HBSS, що містив 1 мМ DTT при 37 °С протягом 15 хв. Супернатант видаляли і промивали зразок, перемішуючи його з HBSS протягом двічі по 5 хв. Зразки

15 інкубували з перемішуванням у попередньо підігрітому HBSS, що містив 5 мМ EDTA, протягом 30 хв. Супернатант видаляли і промивали зразок, перемішуючи його з HBSS тричі по 5 хв. Тоді тканину піддавали подальшому розщепленню у RPMI 1640 з 2 мг/мл Ліберазу та 0,01 мкг/мл ДНКази І протягом 1 год. при 37 °С з перемішуванням. Після розщеплення мононуклеарні клітини в суспензії збирали і центрифугували при 400g протягом 10 хв. Після двох промивань у

20 HBS осад ресуспендували в розчині Percoll та відшаровували зверху в розчині Percoll (100 %, 60 %, 40 % і 30 % Percoll у HBSS.). Пробірку центрифугували при 400g протягом 25 хв і збирали МКВП на поверхні розділення 60 %-го та 40 %-го шарів Percoll. Виділені клітини рахували і перевіряли на життєздатність за допомогою 0,1 %-го трипанового синього (життєздатність варіювала від 86 % до 94 %). Клітини вимивали з Percoll за допомогою HBSS і ресуспендували у

25 RPMI 1640 з додаванням 10 % інактивованої нагріванням FBS, 1 % L-глутаміну, 100 од/мл пеніциліну і 100 мг/мл стрептоміцину в концентрації 1×10^6 кл/мл, і засівали на 96-лункові культуральні планшети (200000 кл/лунку) (Nat Protoc. 2007;2(10):2307-11)

Обробка тестовим матеріалом-ніклозамідом - Ніклозамід (придбаний у Sigma) розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) і додавали до культурального середовища, щоб досягти

30 концентрації 5 мкМ. Зразки інкубували протягом 24 год. при 37 °С. Паралельно проводили контроль, використовуючи лише носій (замість ніклозаміду).

Вимірювання прозапальних цитокінів Після вищеописаної обробки ніклозамідом або контролем з чистим носієм МКВП стимулювали ПМА (10 нг/мл), іономіцином (1 мкг/мл) та брэфелдином А (10 мкг/мл; eBioscience, Сан-Дієго, Каліфорнія). Через 5 год. клітини фарбували наступним АТ: антитілом до CD3-PerCP (1:50, фінальне розведення, BD Biosciences, Сан-Хосе, Каліфорнія) та фіксували 1 %-ним формальдегідом протягом 20'. Після цього клітини пермеабілізували 0,5 %-ним сапоніном у 1 %-му буфері BSA FACS та фарбували наступними АТ: антитілом до IFN- γ -PE (1:50, фінальне розведення; клон XMG1.2, BD Biosciences), антитілом до IL-17A-APC (1:50, фінальне розведення, клон eBio17B7 Affymetrix eBioscience),

40 антитілом до TNF-PEcy7 (1:50 фінальне розведення, клон MP6-XT22 Affymetrix). У всі експерименти включали належні ізотипово споріднені контролю від BD Biosciences. Для аналізу результатів використовували проточний цитометр FACSVersе і програмне забезпечення FACSSuite [BD Biosciences].

Результати та висновки - Ніклозамід у дозі 5 мкМ викликає зменшення кількості Т-клітин МНВП людини, які продукують прозапальні цитокіни, включаючи ФНП, ІФН та ІЛ-17А, порівняно з негативним контролем, де використали лише носій (Фіг. 5).

Приклад 11. Введення ніклозаміду у препараті, який забезпечує концентрацію ніклозаміду у слизовій прямої кишки, що є одночасно виявлюваною і значно більшою за відповідну концентрацію ніклозаміду в плазмі

50 Кролів (новозеландські білі кролі KBL (SPF: вільні від специфічних патогенів), що не проходили ніяких експериментальних процедур, Charles River Laboratories S.p.A., Італія. – використовували лише самців) обробляли однією дозою суспензій ніклозаміду, що містили магнію стеарат і колоїдний кремнезем (98,5 % ніклозаміду, 1 % кремнезему, колоїдного зволоженого, та 0,5 % стеарату магнію – вручну розтовчені у ступці, після чого просіяні через

55 сито 60 калібру (250 мкм) і суспендовані у рідкому носії, описаному в Прикладі 8) у вказаних дозах. Після обробки у визначені моменти часу відбирали зразки крові та слизової прямої кишки. Див. Таблиці 13 і 14.

Таблиця 13

Концентрації ніклозаміду в плазмі (нг/мл) Обробка В 7.5 (дослідження ніклозаміду: оцінка фармакокінетики після одного ректального введення НЗБ-кроликам)						Середнє	Станд. відх.
Час (год.)	Суб'єкт 666	Суб'єкт 667	Суб'єкт 668	Суб'єкт 669	Суб'єкт 670	нг/мл	
0	НРВ	НРВ	НРВ	НРВ	НРВ	Н/Д	Н/Д
1	5,79	2,98	2,81	4,13	НРВ	3,9275	1,3731321
2	5,19	3,26	50,7			19,716667	26,849701
4	НРВ	21,7	2,21			11,955	13,781511
8	4,73	4,63	НРВ			4,68	0,0707107
24	НРВ	1,07	НРВ			1,07	Н/Д

Таблиця 14

Концентрація ніклозаміду у прямій кишці (нг/мл) через 1 годину

Суб'єкт 669	Суб'єкт 670	Середнє	Станд. відх.
12,3	32,8	22,55	14,4957

5 Ректальне введення ніклозаміду (7,5 мг) давало середню концентрацію ніклозаміду у прямій кишці 22,55 нг/мл (стандартне відхилення 14,49) порівняно із концентрацією в плазмі 3,93 нг/мл (стандартне відхилення 1,37) через 1 годину після обробки. Така різниця означає, що концентрація ніклозаміду у прямій кишці через годину більш ніж у 5 разів перевищує концентрацію у плазмі.

10 Приклад 12. Ніклозамід знижує мітохондріальний мембранний потенціал Т-клітин, виділених із власної пластинки людського кишківника.

Мета - Метою цього експерименту було визначення того, чи здатен ніклозамід безпосередньо знизити мітохондріальний трансмембранний потенціал у Т-клітинах, виділених із власної пластинки людського кишківника.

15 Модель – Мононуклеарні клітини власної пластинки (МКВП) людського кишківника частково складаються з Т-клітин, які є посередниками у фізіологічних та патологічних процесах, включаючи запальні захворювання кишківника. МКВП можна виділити з біопсій людських тканин. Після виділення Т-клітини МКВП в належних умовах культивування залишаються життєздатними *ex vivo* протягом періодів часу, які уможливають експерименти *ex vivo*. Ці клітини можна використовувати для дослідження механізмів, які регулюють їх мітохондріальну функцію та виживання. Вони містять дихальні мітохондрії, а отже, можна оцінити їх відповідь на тестовані агенти. Роз'єднання ідентифікують і кількісно вимірюють за виявленням падіння електрохімічного градієнту на внутрішній мембрані мітохондрій ($\Delta\Psi_m$).

25 Виділення і культивування клітин– Клітини одержували із екземплярів біопсій тонкого або товстого кишківника або прямої кишки людей, з ділянок шлунково-кишкової тканини з хворобою Крона (ХК) від середнього до важкого ступеня тяжкості. Для виділення мононуклеарних клітин власної пластинки (МКВП) зразки спочатку промивали збалансованим сольовим розчином Хенкса (HBSS), тоді нарізали на шматочки по 0,5 см та інкубували з перемішуванням у попередньо підігрітому HBSS, що містив 1 мМ DTT при 37 °С протягом 15 хв. Супернатант видаляли і промивали зразок, перемішуючи його з HBSS протягом двічі по 5 хв. Зразки інкубували з перемішуванням у попередньо підігрітому HBSS, що містив 5 мМ EDTA, протягом 30 хв. Супернатант видаляли і промивали зразок, перемішуючи його з HBSS тричі по 5 хв. Тоді тканину піддавали подальшому розщепленню у RPMI 1640 з 2 мг/мл Ліберазу та 0,01 мг/мл ДНКази I протягом 1 год. при 37 °С з перемішуванням. Після розщеплення мононуклеарні клітини в суспензії збирали і центрифугували при 400g протягом 10 хв. Після двох промивань у HBS осад ресуспендували в розчині Percoll та відшаровували зверху в розчині Percoll (100 %, 60 %, 40 % і 30 % Percoll у HBSS.). Пробірку центрифугували при 400g протягом 25 хв і збирали МКВП на поверхні розділення 60 %-го та 40 %-го шарів Percoll. Виділені клітини рахували і перевіряли на життєздатність за допомогою 0,1 %-го трипанового синього (життєздатність варіювала від 86 % до 94 %). Клітини вимивали з Percoll за допомогою HBSS і ресуспендували у RPMI 1640 з додаванням 10 % інактивованої нагріванням FBS, 1 % L-глутаміну, 100 од/мл пеніциліну і 100 мг/мл стрептоміцину в концентрації 1×10^6 кл/мл, і засівали на 96-лункові

культуральні планшети (200000 кл/лунку) (Nat Protoc. 2007;2(10):2307-11)

Обробка тестовим матеріалом-ніклозамідом - Ніклозамід (придбаний у Sigma) розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) і додавали до культурального середовища, щоб досягти концентрації 5 мкМ. Зразки інкубували протягом 60 хвилин при 37 °С. У Thermo Fisher Scientific купували JC-1, розчиняли у ДМСО і додавали до тестових лунок, щоб досягти фінальної концентрації 10 мкг/мл, і інкубували при 37°C протягом додаткових 30 хв. Паралельно проводили контроль, використовуючи лише носій (замість ніклозаміду). Для кількісного вимірювання флуоресценції JC-1 у CD45+CD3+ клітинах використовували проточний цитометр FACSVerse і програмне забезпечення FACSSuite [BD Biosciences].

Вимірювання змін потенціалу мітохондріальної мембрани ($\Delta\Psi_m$). JC-1 - це широкоживаний індикатор мітохондріального мембранного потенціалу. Перевага JC-1 над іншими катіонними барвниками полягає у тому, що він виявляє потенціалозалежне накопичення у мітохондріях, на яке вказує зміщення емісії флуоресценції від зеленого (~525 нм) до червоного (~590 нм). Відповідно, на деполяризацію мітохондрій вказує зменшення відношення інтенсивностей червоної/зеленої флуоресценції. Потенціалочутливе зміщення кольору відбувається завдяки залежному від концентрації утворенню червоних флуоресцентних J-агрегатів.

Вимірювання і розрахунок змін $\Delta\Psi_m$ у T-клітинах- 3 метою специфічного вирізнання T-клітин з-поміж інших клітин у МКВП останні фарбували антитілами до CD45 та CD3. Моноклональне антитіло до CD45, мічене PerCP-Cyanine5.5 (Ex488 Em695), придбали у Ebioscience (клон 2D1); моноклональне антитіло до CD3, мічене eFluor® 450 (Ex405 Em455), придбали у Ebioscience (клон ОКТ3). Антитіло до CD45 зв'язує людський антиген CD45, який експресується всіма гемопоетичними клітинами за виключенням циркулюючих еритроцитів і тромбоцитів. Антитіло до CD3 специфічно зв'язується з людським антигеном CD3, який вибірково експресується T-клітинами. CD45+CD3+T-клітини МКВП спочатку визначали за флуоресцентною емісією їх мітки антитілом eFluor® 450-анти-CD3 та антитілом PerCP-Cyanine5.5 -анти-CD3. Тоді вимірювали інтенсивність флуоресценції JC-1, виявлену при ~525 нм і ~590 нм у популяції CD45+CD3+T-клітин.

Результати і висновки – Ніклозамід в дозі 5 мкМ спричиняє зниження $\Delta\Psi_m$ у людських T-клітинах МКВП порівняно із негативним контролем (див. Фіг.6).

Було описано ряд варіантів виконання винаходу. Тим не менше, слід розуміти, що можливо здійснити різноманітні модифікації, не відступаючи від суті та обсягу винаходу. Відповідно, під обсяг наступної формули підпадають і інші варіанти виконання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда фармацевтична композиція, що включає:

внутрішню фазу, яка являє собою вологогранульований твердий препарат, що включає ніклозамід або його фармацевтично прийнятну сіль, один або кілька розпушувачів, один або кілька розріджувачів і одну або кілька зв'язуючих речовин; і

зовнішню фазу, що включає один або більше глідантів та/або один або більше змащувачів.

2. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, що включає:

внутрішню фазу, яка являє собою вологогранульований твердий препарат, що включає ніклозамід або його фармацевтично прийнятну сіль, кросповідон, лактози моногідрат та повідон; і

зовнішню фазу, що включає магнію стеарат і тальк.

3. Тверда фармацевтична композиція за п. 2, що включає:

від приблизно 40 мас. % до приблизно 80 мас. % ніклозаміду або його фармацевтично прийнятної солі;

від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % кросповідону;

від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % повідону;

від приблизно 10 мас. % до приблизно 50 мас. % лактози моногідрату;

від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % тальку; і

від приблизно 0,05 мас. % до приблизно 1 мас. % магнію стеарату.

4. Тверда фармацевтична композиція за п. 2, де зазначена композиція включає:

інгредієнт	мас. %
ніклозамід	приблизно 62,1
кросповідон	приблизно 1,93
лактози моногідрат	приблизно 31,03
повідон	приблизно 2,76
тальк	приблизно 1,93

магнію стеарат приблизно 0,27

5. Тверда фармацевтична композиція за п. 1 або 2, що включає від приблизно 40 мас. % до приблизно 80 мас. % ніклезаміду або його фармацевтично прийнятної солі.
6. Тверда фармацевтична композиція за п. 1 або 5, що включає від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % одного або кількох розпушувачів.
- 5 7. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 5-6, у якій кожен з одного або кількох розпушувачів незалежно вибраний з групи, що включає: кармелозу кальцію, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення (L-HPC), кармелозу, кроскармелозу натрію, частково прежелатинізований крохмаль, сухий крохмаль, карбоксиметилкрохмаль натрію, кросповідон, полісорбат 80 (поліоксіетиленсорбітаноліат), крохмаль, крохмальгліколят натрію, гідроксипропілцелюлозу, прежелатинізований крохмаль, глину, целюлозу, альгінін, камедь та зшитий ПВП.
- 10 8. Тверда фармацевтична композиція за п. 7, у якій один або кілька розпушувачів являють собою кросповідон.
9. Тверда фармацевтична композиція за п. 1 або 5-8, що включає від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % однієї або кількох зв'язуючих речовин.
- 15 10. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 5-9, у якій кожна з однієї або кількох зв'язуючих речовин незалежно вибрана з групи, що включає: крохмаль, прежелатинізований крохмаль, желатин, цукри (в тому числі сахарозу, глюкозу, декстрозу, лактозу та сорбіт), поліетиленгліколь, воски, натуральні та синтетичні камеді, такі як гуміарабік, трагакант, натрію альгінатцелюлозу, у тому числі гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, етилцелюлозу та вігум, а також синтетичні полімери, такі як співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, співполімери метакрилової кислоти, метилметакрилатні співполімери, аміноалкілметакрилатні співполімери, поліакрилову кислоту/поліметакрилову кислоту та полівінілпіролідон (повідон).
- 20 11. Тверда фармацевтична композиція за п. 10, у якій одна або кілька зв'язуючих речовин являють собою повідон.
12. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 5-11, де композиція включає від приблизно 10 мас. % до приблизно 50 мас. % одного або кількох розріджувачів.
13. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 5-12, у якій кожен з одного або кількох розріджувачів незалежно вибраний з групи, що включає: дигідрат дикальцію фосфату, кальцію сульфат, лактозу (наприклад, лактози моногідрат), сахарозу, маніт, сорбіт, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, каолін, хлорид натрію, сухий крохмаль, гідролізовані крохмалі, прежелатинізований крохмаль, діоксид кремнію, оксид титану, силікат алюмінію-магнію та цукрову пудру.
- 25 14. Тверда фармацевтична композиція за п. 13, у якій кожен з одного або кількох розріджувачів являє собою лактози моногідрат.
15. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 5-14, що включає від приблизно 0,05 мас. % до приблизно 5 мас. % одного або кількох глідантів та/або змащувачів.
16. Тверда фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 5-15, у якій кожен з одного або кількох глідантів та/або змащувачів незалежно вибраний з групи, що включає: тальк, магнію стеарат, кальцію стеарат, колоїдний кремнезем, стеаринову кислоту, водний діоксид кремнію, синтетичний силікат магнію, дрібногранульований оксид кремнію, крохмаль, лаурилсульфат натрію, борну кислоту, оксид магнію, воски, гідрогенізовану олію, поліетиленгліколь, бензоат натрію, стеаринову кислоту, гліцеринбегенат, поліетиленгліколь та мінеральне масло.
- 30 17. Тверда фармацевтична композиція за п. 16, у якій кожен з одного або кількох глідантів та/або змащувачів незалежно вибраний з групи, що включає: магнію стеарат та тальк.
18. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, у якій:
- кожен з одного або кількох розпушувачів незалежно вибраний з групи, що включає: кармелозу кальцію, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення (L-HPC), кармелозу, кроскармелозу натрію, частково прежелатинізований крохмаль, сухий крохмаль, карбоксиметилкрохмаль натрію, кросповідон, полісорбат 80 (поліоксіетиленсорбітаноліат), крохмальгліколят натрію, гідроксипропілцелюлозу, прежелатинізований крохмаль, глину, целюлозу, альгінін, камедь та зшитий ПВП; кожна з однієї або кількох зв'язуючих речовин незалежно вибрана з групи, що включає: прежелатинізований крохмаль, желатин, цукри, поліетиленгліколь, воски, натуральні та синтетичні камеді, такі як гуміарабік, трагакант, натрію альгінатцелюлозу, у тому числі гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, етилцелюлозу та вігум, а також синтетичні полімери, такі як співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, співполімери метакрилової кислоти, метилметакрилатні співполімери,
- 35 40 45 50 55

аміноалкілметакрилатні співполімери, поліакрилово кислоту/поліметакрилово кислоту та полівінілпіролідон (повідон);

кожен з одного або кількох розріджувачів незалежно вибраний з групи, що включає: дигідрат дикальцію фосфату, кальцію сульфат, лактозу, лактози моногідрат, маніт, сорбіт, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, каолін, хлорид натрію, сухий крохмаль, гідролізовані крохмалі, прежелатинізований крохмаль, діоксид кремнію, оксид титану, силікат алюмінію-магнію та цукрову пудру; та

кожен з одного або кількох глідантів та/або змащувачів незалежно вибраний з групи, що включає: тальк, магнію стеарат, кальцію стеарат, колоїдний кремнезем, стеаринову кислоту, водний діоксид кремнію, синтетичний силікат магнію, дрібногранульований оксид кремнію, лаурилсульфат натрію, борну кислоту, оксид магнію, воски, гідрогенізовану олію, поліетиленгліколь, бензоат натрію, стеаринову кислоту, гліцеринбегенат, поліетиленгліколь та мінеральну олію.

19. Спосіб лікування запального захворювання кишечника у суб'єкта, що включає введення суб'єкту за допомогою клізми ефективної кількості композиції, за будь-яким з пп. 1-17.

20. Спосіб за п. 19, у якому запальне захворювання кишечника вибирають з групи, що складається з: хвороби Крона, аутоімунного коліту, ятрогенного аутоімунного коліту, виразкового коліту, коліту, що викликаний одним або більше хіміотерапевтичними агентами, коліту, що викликаний адоптивною клітинною терапією, і коліту, що пов'язаний із одним або більше алоімунними захворюваннями (такими, як гостра або хронічна хвороба "трансплантат-проти-хазяїна").

21. Спосіб за п. 20, у якому запальне захворювання кишечника являє собою ятрогенний аутоімунний коліт.

22. Спосіб за п. 21, у якому ятрогенний аутоімунний коліт являє собою коліт, викликаний одним або кількома хіміотерапевтичними агентами.

23. Спосіб за п. 22, у якому принаймні один або кілька хіміотерапевтичних агентів являють собою хіміотерапевтичний імуномодулятор.

24. Спосіб за п. 23, у якому хіміотерапевтичний імуномодулятор являє собою інгібітор імунної контрольної точки.

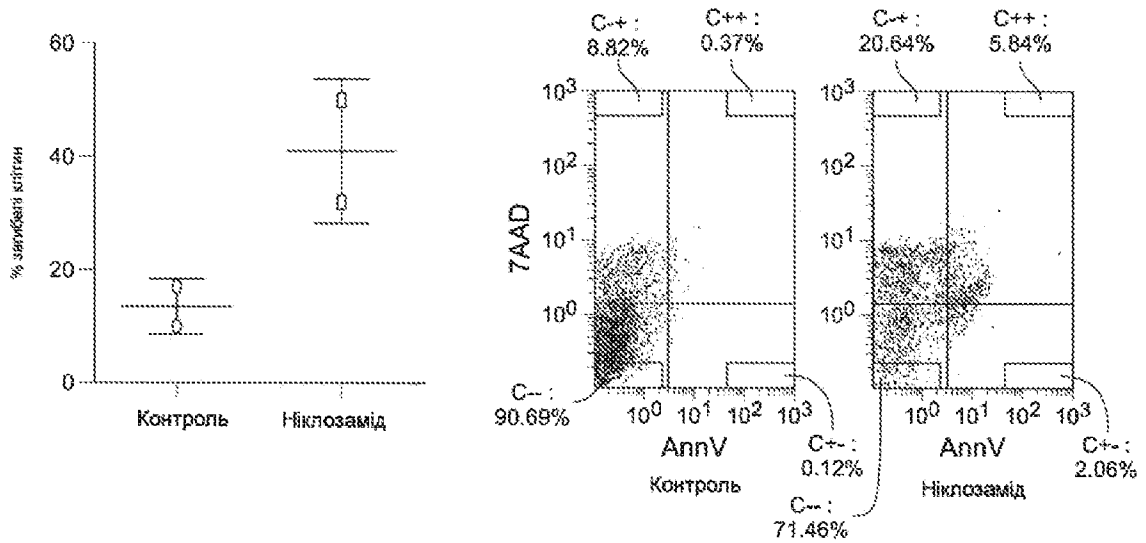
25. Спосіб за п. 24, у якому інгібітор імунної контрольної точки націлений на рецептор імунної контрольної точки, вибраний з групи, що складається з CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1-PD-L1, PD-1-PD-L2, інтерлейкіну-2 (IL-2), індоламін-2,3-діоксигенази (ІДО), IL-10, трансформуючого фактора росту- β (TGF β), Т-клітинного імуноглобуліну і муцину 3 (TIM3 або HAVCR2), галектину 9 - TIM3, фосфатидилсерину - TIM3, білка лімфоцит-активаторного гена 3 (LAG3), MHC класу II-LAG3, 4-1BB-4-1BB ліганду, OX40-OX40 ліганду, GITR, GITR ліганду - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-CD40 ліганду, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM-BTLA, HVEM-CD160, HVEM-LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80-PDL-1, PDL2-CD80, CD244, CD48-CD244, CD244, ICOS, ICOS-ICOS ліганду, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, бутирофілінів, включно з BTN2L2, родини Siglec, членів родини TIGIT і PVR, KIR, ILT і LIR, NKG2D і NKG2A, MICA і MICB, CD244, CD28, CD86-CD28, CD86-CTLA, CD80-CD28, CD39, CD73 аденозин-CD39-CD73, CXCR4-CXCL12, фосфатидилсерину, TIM3, фосфатидилсерину - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, нейрофіліну, CD160, CD30 та CD155, необов'язково, де інгібітор імунної контрольної точки націлений на CTLA-4;

наприклад, де інгібітор імунної контрольної точки вибраний з групи, що складається з: іпіліумабу, тремеліумабу, ніволумабу, лаброліумабу, BMS-936559, урелумабу, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, варлілумабу, CP-870893, пемброліумабу (PD1), ніволумабу (PD1), атезоліумабу (раніше MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), авелумабу (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, лірлумабу, IPH2201, емактуумабу, INCB024360, галунісертибу, улокупумабу, BKT140, бавігуксимабу, CC-90002, бевацизумабу, MNRP1685A та MGA271;

наприклад, де інгібітор імунної контрольної точки націлений на CTLA-4, інгібітор імунної контрольної точки являє собою антитіло, де антитіло являє собою іпіліумаб або тремеліумаб.

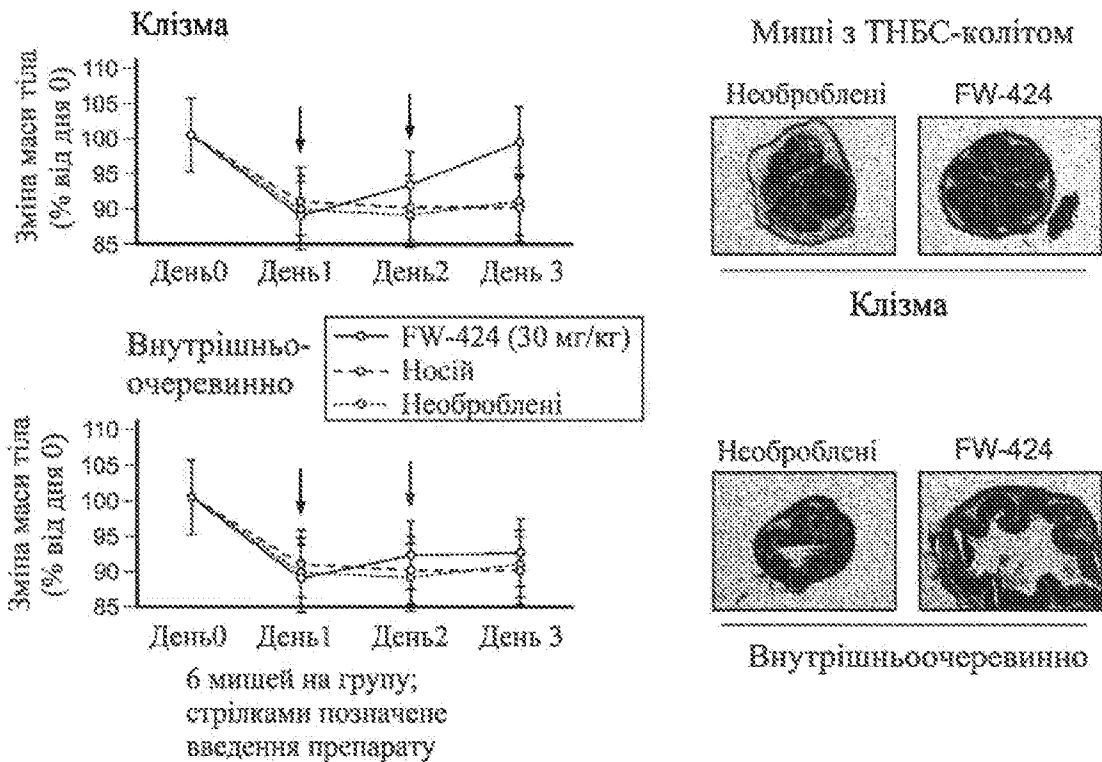
26. Спосіб за п. 19, у якому запальне захворювання кишечника являє собою хворобу Крона.

27. Спосіб за п. 19, у якому запальне захворювання кишечника являє собою виразковий коліт.

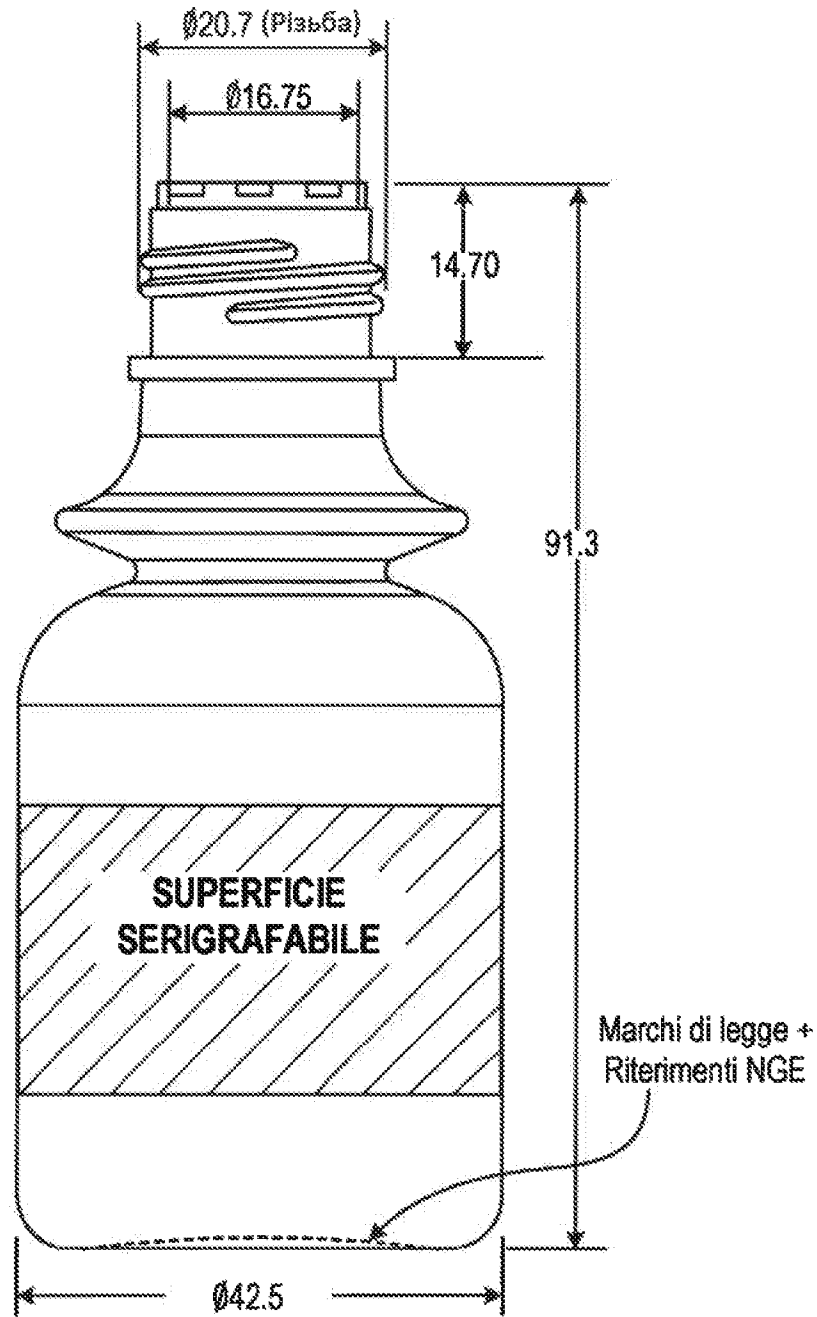


Було виявлено апоптоз T-клітин (CD45+CD3+) за поглинанням 7AAD та фарбуванням Анексином V

Фіг. 1

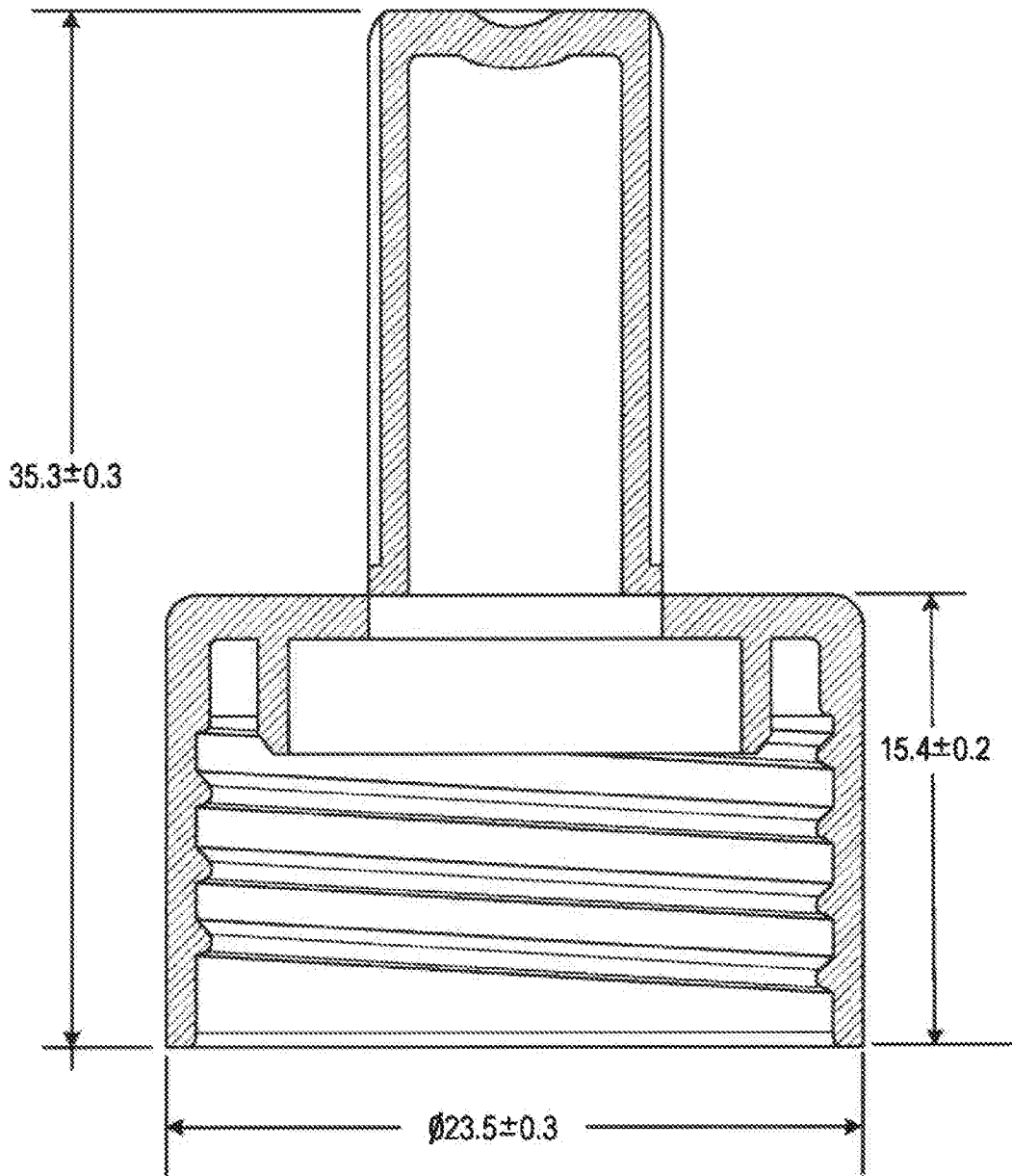


Фіг. 2



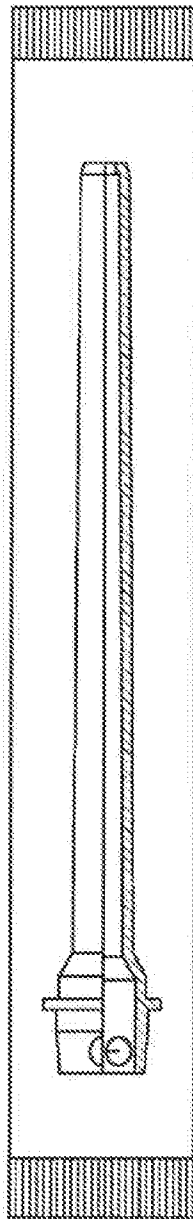
Флаконт	SO-602/mod
Сировина	MP401 – LDPE PHARMALENE FC20ph
Барвник	CL 017 – Remafin білий RK6-AE

Фіг. 3А



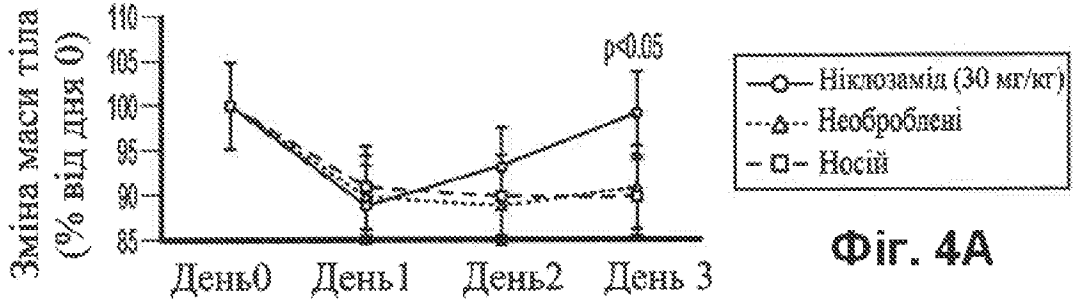
Капсула	TP-1223/A
Сировина	MP400 – LDPE PHARMALENE MP20PH MP462 – HDPE ERACLENE ML70U
Барвник	CL017 – Ремафін білий RK6-AE

Фіг. 3В

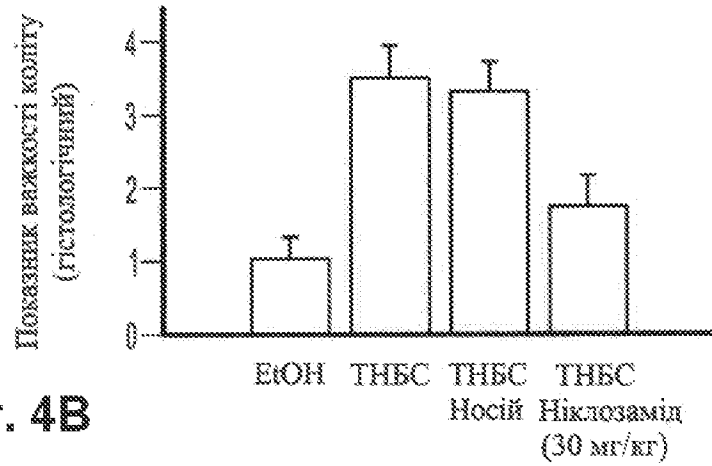


Ректальна канюля	TP-1130/A
Сировина	MP 400 – LDPE PHARMALENE MF20PH
Окремий пакет «flow-pack»	MV-0139/B
Сировина	Запечована поліпропіленова плівка

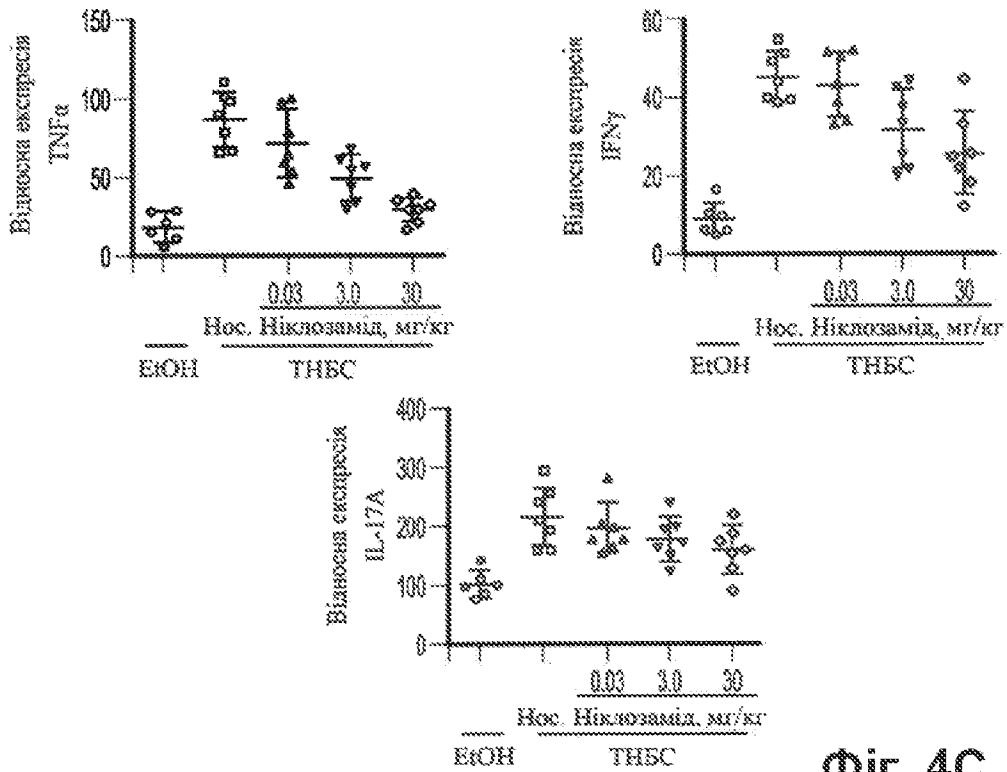
Фіг. 3С



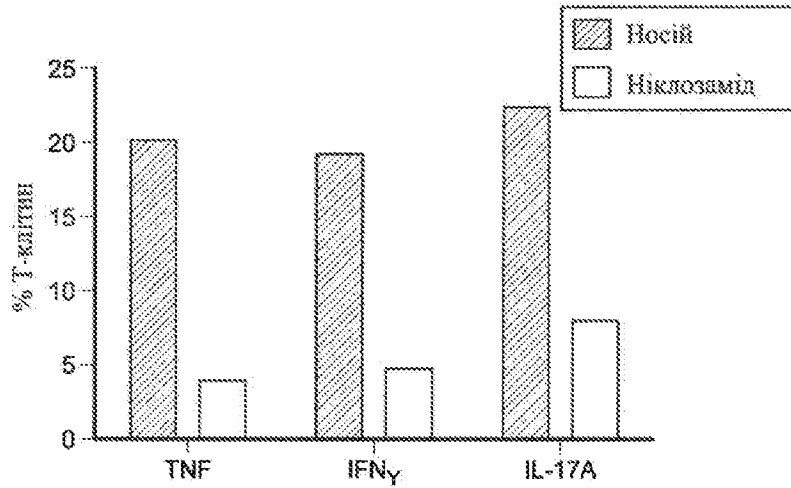
Фіг. 4А



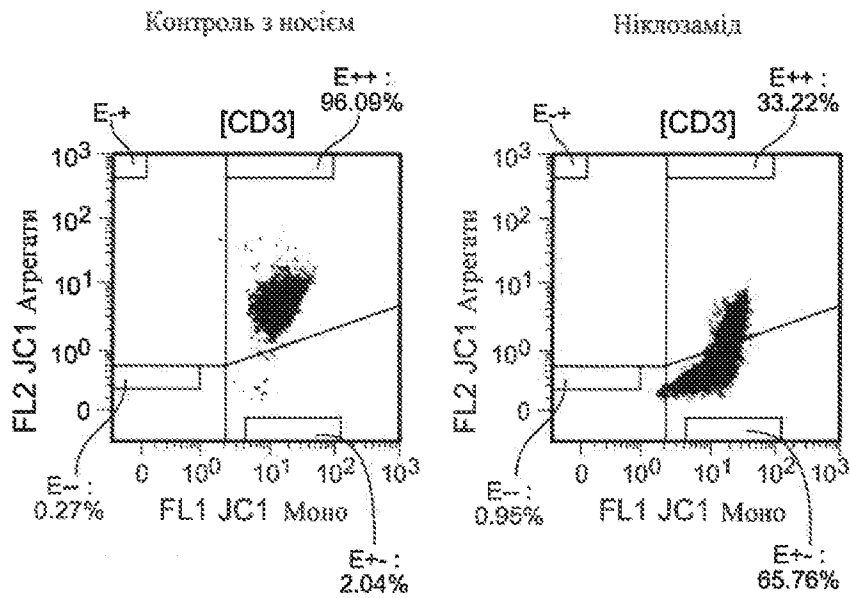
Фіг. 4В



Фіг. 4С



Фіг. 5



Фіг. 6