



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87121** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/55
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

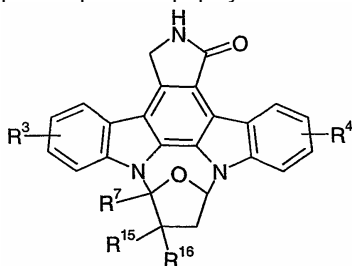
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НЕВОДНА ЧАСТИНКОУТВОРЮВАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ КОНДЕНСОВАНОГО ПІРОЛОКАРБАЗОЛУ І СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ

1

(21) а200606833
(22) 12.11.2004
(24) 25.06.2009
(86) PCT/US2004/037928, 12.11.2004
(31) 10/718,077
(32) 20.11.2003
(33) US
(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.
(72) ДІКЕСОН ДЕЙВ, US, МАКІНТАЙР БРЕДЛІ Т., US, ПЕЙТЕЛ ПІОУШ Р., US
(73) СЕФАЛОН, ІНК., US
(56) EP 0 303 697 A, 22.02.1989
EP 0 323 171 A, 05.07.1989
WO 93/00909 A 21.01.1993
WO 00/08004 A, 17.02.2000
US 5 599 808 A, 04.02.1997
US 5 043 335 A, 27.08.1991
US 5 093 330 A, 03.03.1992
NOMAK R ET AL: "Inverse electron-demand Diels-Alder chemistry in the synthesis of a regioselectively protected analogue of the staurosporine aglycone" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 45, 5 November 2001 (2001-11-05), pages 7929-7933, XP004309955 ISSN: 0040-4039
(57) 1. Композиція, яка містить конденсований піролокарбазол формули



де
R³ і R⁴ вибирають з H, алкілу, Cl, Br, CH₂OH, CH₂SOCH₂CH₃, CH₂SO₂CH₂CH₃, NHCONHC₆H₅, CH₂SCH₂CH₃, CH₂SC₆H₅, NHCO₂CH₃, CH₂OC(=O)NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂, CH=NNH, CH₂N(CH₃)₂ і CH₂OCH₂CH₃; R⁷ вибирають з H і алкілу і R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибирають з H, алкілу, OH, CH₂OH, алкокси і CO₂алкілу; або його стерео-

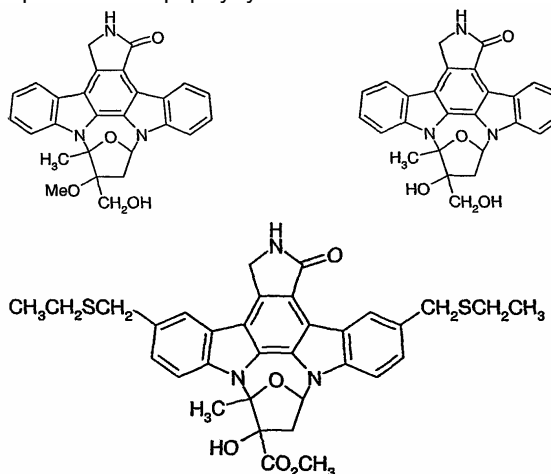
2

ізомер або його фармацевтично прийнятну сіль; щонайменше 20% (мас./мас.) поліоксилстеарату і щонайменше один поліетиленгліколь.

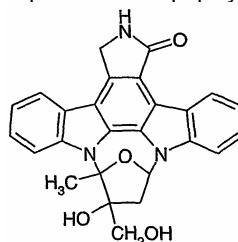
2. Композиція за п. 1, в якій конденсований піролокарбазол присутній в концентрації приблизно від 1 до приблизно 100 мг/мл.

3. Композиція за п. 2, в якій конденсований піролокарбазол присутній в концентрації приблизно від 1 до приблизно 50 мг/мл.

4. Композиція за п. 1, в якій конденсований піролокарбазол має формулу:



5. Композиція за п. 4, в якій конденсований піролокарбазол має формулу:



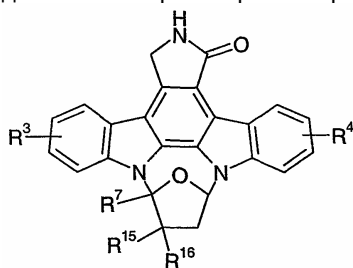
6. Композиція за п. 1, в якій поліетиленгліколь має молекулярну масу приблизно від 300 до приблизно 8000 Дальтон.

(13) **C2**

(11) **87121**

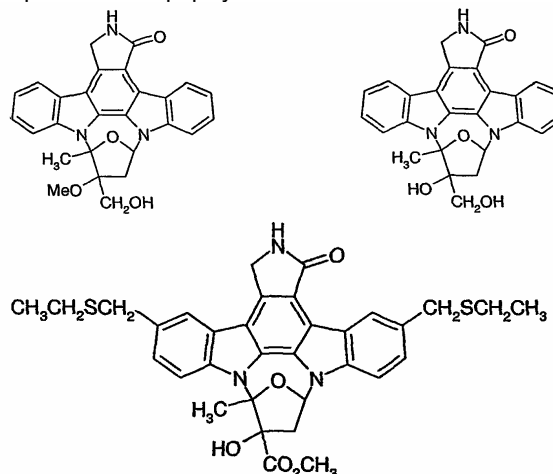
(19) **UA**

7. Композиція за п. 6, в якій поліетиленгліколь має молекулярну масу приблизно від 400 до приблизно 3350 Дальтон.
8. Композиція за п. 7, в якій поліетиленгліколь має молекулярну масу приблизно від 400 до приблизно 1500 Дальтон.
9. Композиція за п. 5, в якій поліетиленгліколь вибирають з ПЕГ-400, ПЕГ-600, ПЕГ-1000 і ПЕГ-1450.
10. Композиція за п. 9, в якій поліоксилстеаратом є Myrj® 52.
11. Композиція за п. 10, в якій співвідношення поліетиленгліколь:поліоксилстеарат знаходиться в межах від 50:50 до 80:20.
12. Композиція за п. 11, в якій співвідношення поліетиленгліколь:поліоксилстеарат становить 50:50.
13. Композиція за п. 11, в якій співвідношення поліетиленгліколь:поліоксилстеарат становить 80:20.
14. Композиція за п. 1, що містить суміш поліетиленгліколів, вибраних з ПЕГ-400/ПЕГ-1000, ПЕГ-400/ПЕГ-1450, ПЕГ-600/ПЕГ-1000, ПЕГ-600/ПЕГ-1450.
15. Композиція за п. 14, в якій співвідношення суміш поліетиленгліколів:поліоксилстеарат знаходиться в межах від 50:50 до 80:20.
16. Композиція за п. 15, в якій співвідношення суміш поліетиленгліколів:поліоксилстеарат становить 50:50.
17. Композиція за п. 15, в якій співвідношення суміш поліетиленгліколів:поліоксилстеарат становить 80:20.
18. Композиція за п. 16, в якій композиція містить ПЕГ-400:ПЕГ-1000:поліоксилстеарат в співвідношенні 25:25:50.
19. Композиція за п. 16, в якій композиція містить ПЕГ-400:ПЕГ-1450:поліоксилстеарат в співвідношенні 25:25:50.
20. Композиція за п. 17, в якій композиція містить ПЕГ-400:ПЕГ-1000:поліоксилстеарат в співвідношенні 40:40:20.
21. Композиція за п. 17, в якій композиція містить ПЕГ-400:ПЕГ-1450:поліоксилстеарат в співвідношенні 40:40:20.
22. Спосіб лікування захворювань або розладів у ссавців, що включає введення композиції за п. 1, 12, 19 суб'єкту, потребуючому цього.
23. Спосіб за п. 22, в якому розладом є неврологічний розлад.
24. Спосіб за п. 22, в якому розладом є рак.
25. Спосіб за п. 24, в якому раком є рак простати.
26. Спосіб за п. 24, в якому раком є гостра мієлогенна лейкемія.
27. Спосіб одержання композиції, яка містить конденсований піролокарбазол формули:



де R^3 і R^4 вибирають із H, алкілу, Cl, Br, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{SOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCONHC}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$, NHCO_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}=\text{NNH}$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ і $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$; R^7 вибирають із H і алкілу і R^{15} і R^{16} незалежно вибирають із H, алкілу, OH, CH_2OH , алкокси і CO_2 алкілу; або його стереоізомер або його фармацевтично прийнятну сіль; щонайменше один органічний розчинник, щонайменше 20% (мас./мас.) поліоксилстеарату і необов'язково антиоксидант, де композиція являє собою неводну і частинкоутворювальну композицію, що включає:

- (а) нагрівання органічного розчинника і необов'язково антиоксиданту до приблизно 50-90°C для одержання нагрітої суміші;
 - (б) змішування конденсованого піролокарбазолу з нагрітою сумішшю у високошвидкісному ножицевому гомогенізаторі для одержання гомогенізованої суміші і
 - (с) змішування поверхнево-активної речовини з гомогенізованою сумішшю.
28. Спосіб за п. 27, в якому композиція містить щонайменше один антиоксидант.
 29. Спосіб за п. 27, в якому температура дорівнює приблизно 50-80°C.
 30. Спосіб за п. 29, в якому температура дорівнює приблизно 50-70°C.
 31. Спосіб за п. 27, в якому конденсований піролокарбазол має формули:



32. Спосіб за п. 27, в якому органічним розчинником є щонайменше один поліетиленгліколь, що має молекулярну масу приблизно від 300 до 8000 Дальтон.
33. Спосіб за п. 32, в якому поліетиленгліколь має молекулярну масу приблизно від 400 до 1500 Дальтон.
34. Спосіб за п. 33, в якому поліетиленгліколь вибирають із ПЕГ-400, ПЕГ-600, ПЕГ-1000 і ПЕГ-1450.
35. Спосіб за п. 27, в якому поверхнево-активну речовину вибирають із ефіру жирної кислоти поліоксіетиленсорбітану, поліетиленгліколевого ефіру, насиченого полігліколізованого гліцериду, ефіру жирної кислоти поліетиленгліколю, гідроксильованого лецитину, моногліцериду із середньою довжиною ланцюга, ефіру жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга, d-α-

токоферилполіетиленглікольсукцинату, співполімеру поліетилен/пропіленгліколь, поліоксилстеарату, поліоксидового ефіру рицинової олії, поліетиленгліколь гідроксистеарату.

36. Спосіб за п. 35, в якому поверхнево-активну речовину вибирають із поліетиленгліколевого ефіру, насиченого полігліколізованого гліцериду, ефіру жирної кислоти поліетиленгліколю, гідроксильованого лецитину, моногліцериду із середньою довжиною ланцюга, ефіру жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга, d-α-токоферилполіетиленглікольсукцинату, співполімеру поліетилен/пропіленгліколь, поліоксилстеарату, поліоксидового ефіру рицинової олії, поліетиленгліколь гідроксистеарату.

37. Спосіб за п. 36, в якому поверхнево-активною речовиною є поліоксилстеарат.

38. Спосіб за п. 28, в якому антиоксидант вибирають із аскорбінової кислоти, ефіру жирної кислоти

аскорбінової кислоти, бутильованого гідрокситолуолу, пропілгалату та бутильованого гідроксіанізолу.

39. Спосіб за п. 38, в якому антиоксидант є сумішшю бутильованого гідроксіанізолу, пропілгалату й лимонної кислоти.

40. Спосіб за п. 27, в якому органічним розчинником є поліетиленгліколь із молекулярною масою приблизно від 400 до 1500 Дальтон, і поверхнево-активною речовиною є поліоксилстеарат.

41. Спосіб за п. 27, в якому поліетиленгліколь являє собою ПЕГ-400, ПЕГ-600, ПЕГ-1000 і ПЕГ-1450, і поліоксилстеаратом є Myrj® 52.

42. Спосіб за п. 27, в якому органічним розчинником є суміш поліетиленгліколів, вибрана з ПЕГ-400/ПЕГ-1000, ПЕГ-400/ПЕГ-1450, ПЕГ-600/ПЕГ-1000, ПЕГ-600/ПЕГ-1450, і поліоксилстеаратом є Myrj® 52.

Винахід стосується неводних частинкоутворювальних фармацевтичних композицій, що містять конденсовані піролокарбазоли і їх похідні. Винахід також спрямований на стабільні розчини, які отримують в результаті контактування частинкоутворювальних композицій даного винаходу з водним середовищем. Винахід також спрямований на способи медичного лікування, які включають лікування суб'єкта композиціями і розчинами даного винаходу.

Конденсовані піролокарбазоли виявляють різноманітну фармакологічну активність. Наприклад, конденсовані піролокарбазоли корисні при лікуванні неврологічних захворювань і розладів, і деякі виявляють протигрибкову, протимікробну і протипухлинну активність. У деяких випадках це досягається шляхом модуляції нейротропних відповідей через вплив на протеїнкіназну активність (Berg et al. *J. Biol. Chem.* 267:13-16 (1992)). Конденсовані карбазоли і їх похідні були виділені з різних мікроорганізмів, включаючи *S.staurosporeus*, *N.aerocoligenes*, *Actinomadura* і *Nocardiosis sp.* (Kase et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 142: 436-440 (1987)).

Окремі охарактеризовані конденсовані піролокарбазоли, такі як індокарбазоли, включають наступні: стауроспорин і ребекамідин (Moody et al., див. вище); K-252a, K-252b (Kase et al., див. вище); K-252c (який також називається стауроспорин аглікон) (Moody et al., див. вище); K-252d і їх похідні (в опублікованих патентних заявках Японії 60-257652, 60-295172, 62-327858, 62-327859 і 60-295173). K-252a, K-252b, K-252c і K-252d нерозчинні у воді (Nakanishi et al, *J. Antibodies*, 34:1066, (1986)).

Звичайно, конденсовані піролокарбазоли демонструють дуже низьку розчинність у воді. У патенті США №5093330 описані сухі фармацевтичні препарати (драже, таблетки і капсули) похідних стауроспону, які можуть містити поліетиленгліколь і полівінілпіролідон. Традиційні фармацевти-

чні композиції, які включають індокарбазоли, описані в патенті США №5043335 і PCT публікації WO 93/00909. Водні композиції індокарбазолу описані в патенті США №5599808.

Для лікарських засобів, які демонструють дуже низьку розчинність у воді, але хорошу розчинність в маслі, були розроблені системи вивільнення лікарських засобів, які самоемуються («SEDDS»). Див., наприклад, Shah et al. *International Journal of Pharmaceutics* (Нідерланди) 106:15-23, (1994). Незважаючи на їх низьку водорозчинність, конденсовані карбазоли звичайно не підходять для SEDDS через їх низьку розчинність в маслі.

Таким чином, метою даного винаходу є забезпечення частинкоутворювальних композицій, що містять конденсовані піролокарбазоли або їх похідні. Зокрема, композиції даного винаходу є неводними і містять кількість поверхнево-активної речовини, достатню, для того, щоб зробити конденсований піролокарбазол або його похідне частинкоутворювальним.

Інша мета винаходу полягає в забезпеченні стабільної суспензії, яка включає частинки, які містять конденсований піролокарбазол, що значно поліпшує біодоступність при пероральному застосуванні.

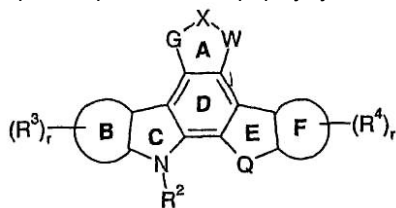
Інша мета винаходу полягає в забезпеченні способу формування стабільної суспензії частинок, що містять конденсований піролокарбазол, який включає контактування частинкоутворювальної композиції даного винаходу з водним середовищем.

Інша мета винаходу полягає в забезпеченні способу лікування захворювань і розладів у ссавців, що включає введення терапевтично ефективної кількості частинкоутворювальної композиції даного винаходу.

Ці і інші цілі, які стануть очевидними протягом подальшого детального опису, були досягнуті відкриттям авторами, що конденсовані піролокарба-

золи і їх похідні можуть бути отримані по рецептурі з прийнятними концентраціями однієї або декількох поверхнево-активних речовин для створення неводної частинкоутворювальної композиції, де композиція спонтанно диспергується на суспендовані частинки при контакті з водним середовищем.

Таким чином, в першому варіанті здійснення даний винахід забезпечує неводну частинкоутворювальну композицію, що містить конденсований піролокарбазол і поверхнево-активну речовину. У переважних варіантах здійснення, конденсований піролокарбазол має формулу I:



I

або його стереоізомер або форма його фармацевтично прийнятної солі, де: кільце В і кільце F незалежно вибирають з:

а) ненасиченого 6-членного карбоциклічного ароматичного кільця, в якому від 1 до 3 атомів вуглецю можуть бути замінені атомами азоту;

б) ненасиченого 5-ти членного карбоциклічного ароматичного кільця і

с) ненасиченого 5-ти членного карбоциклічного ароматичного кільця, в якому або

1) один атом вуглецю замінений атомами кисню, азоту або сірки;

2) два атоми вуглецю замінені атомами сірки і азоту, кисню і азоту або двома атомами азоту або

3) три атоми вуглецю замінені трьома атомами азоту;

G-X-W вибирають з:

а) $-(Z^1Z^2)C-N(R^1)-C(Z^1Z^2)-$;

б) $-CH(R^1)-C(=O)-N(R^1)-$ і

с) $-N(R^1)-C(=O)-CH(R^1)-$;

Z^1 і Z^2 в кожному випадку незалежно вибирають з H, H; H, OR; H, SR; H, N(R)₂; і групи, де Z^1 і Z^2 разом утворюють частину, вибрану з $=O$, $=S$ і $=NR$, за умови, що щонайменше одна з пар Z^1 і Z^2 утворює $=O$;

R вибирають з H, заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, OH, алкокси, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, $OC(=O)R^{1a}$, $OC(=O)NR^{1c}R^{1d}$, $O(CH_2)_pNR^{1c}R^{1d}$, $O(CH_2)_pOR^{1b}$, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю і заміщеного або незаміщеного гетероарил алкілу;

R^1 вибирають незалежно з:

а) H, заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу і заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу;

б) $C(=O)R^{1a}$;

с) OR^{1b} ;

д) $C(=O)NHR^{1b}$, $NR^{1c}R^{1d}$, $(CH_2)_pNR^{1c}R^{1d}$, $(CH_2)_pOR^{1b}$, $O(CH_2)_pOR^{1b}$ і $O(CH_2)_pNR^{1c}R^{1d}$;

R^{1a} вибирають із заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу або гетероарилу;

R^{1b} вибирають з H і заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю;

R^{1c} і R^{1d} , кожний незалежно вибирають з H, заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю і зв'язувальної групи формули $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$;

X^1 вибирають з -O-, -S-, і -CH₂-;

R^2 вибирають з H, SO_2R^{2a} , CO_2R^{2a} , $C(=O)R^{2a}$, $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ і алкілу з 1-8 атомами вуглецю, алкенілу з 2-8 атомами вуглецю, алкінілу з 2-8 атомами вуглецю, де:

1) кожний алкіл, алкініл і алкініл є незаміщеним або

2) кожний алкіл, алкініл і алкініл заміщений 1-3 R^5 ;

R^{2a} вибирають з алкілу з 1-6 атомами вуглецю, арилу, OR^{2b} , $CONH_2$, $NR^{2c}R^{2d}$, $(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$ і $O(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$;

R^{2b} вибирають з H і заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю;

R^{2c} і R^{2d} , кожний незалежно вибирають з H, заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю і зв'язувальної групи формули $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$;

R^3 і R^4 в кожному випадку незалежно вибирають з:

а) H, арилу, гетероарилу, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , NO_2 , OH, OR^9 , $O(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $OC(=O)R^9$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $O(CH_2)_pOR^{10}$, CH_2OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$ і $NR^{10}C(=O)R^9$;

б) CH_2OR^{14} ;

с) $NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{10} , $C(=O)R^9$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $CH=NOR^{10}$, $CH=NR^{10}$, $(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_pNHR^{14}$ і $CH=NNR^{11}R^{12}$;

д) $S(O)_yR^9$, $(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $CH_2S(O)_yR^{14}$;

е) алкілу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю, алкенілу, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, і алкінілу, що має від 2 до 8 атомів вуглецю, де

1) кожний алкіл, алкініл і алкініл є незаміщеним або

2) кожний алкіл, алкініл і алкініл заміщений 1-3 R^5 ;

R^5 вибирають з арилу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, гетероарилу, арилалкокси, гетероциклоалкокси, гідроксіалкокси, алкілоксиалкокси, гідроксіалкілію, алкоксиалкілію, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , OH, OR^9 , $X^2(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $X^2(CH_2)_pC(=O)NR^{11}R^{12}$, $X^2(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$, $X^2(CH_2)_pCO_2R^9$, $X^2(CH_2)_pS(O)_yR^9$, $X^2(CH_2)_pNR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $OC(=O)R^9$, $OC(=O)NHR^{10}$, O-тетрагідропіранілу, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{10}C(=O)R^9$, $NR^{10}CO_2R^9$, $NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NHC(=NH)NH_2$, $NR^{10}S(O)_2R^9$, $S(O)_yR^9$, CO_2R^{10} , $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^9$, CH_2OR^{10} , $CH=NNR^{11}R^{12}$, $CH=NOR^{10}$, $CH=NR^9$, $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, $P(=O)(OR^{10})_2$, OR^{14} і моносахариду, що має від 5 до 7 атомів вуглецю, де кожна карбоксильна група моносахариду є незаміщеною або незалежно заміщена H, алкілом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, алкілкарбонілокси, що має від 2 до 5 атомів вуглецю, або алкокси, що має від 1 до 4 атомів вуглецю;

X^2 означає O, S або NR^{10} ;

Q вибирають з:

1) NR^6 ;

2) незаміщеного алкіл ену з 1-3 атомами вуглецю;

3) заміщеного алкіл ену з 1-3 атомами вуглецю;

4) $CH=CH$, $CH(OH)CH(OH)$, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $C(=NOR^{11})$, $C(OR^{11})(R^{11})$, $C(=O)CH(R^{13})$, $CH(R^{13})C(=O)$, $C(R^{10})_2$, $C(=NOR^{11})CH(R^{13})$, $CH(R^{13})C(=NOR^{11})$, CH_2Z , $Z-CH_2$, CH_2ZCH_2 ;

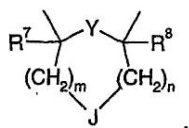
Z вибирають з $C(R^{11})(OR^{11})$, O, S, $C(=O)$, $C(=NOR^{11})$ і NR^{11} ;

R^6 вибирають з H, SO_2R^{2a} , CO_2R^{2a} , $C(=O)R^{2a}$, $C(=O)NR^{1c}R^{1d}$ і алкілу з 1-8 атомами вуглецю, алкенілу з 2-8 атомами вуглецю, алкінілу з 2-8 атомами вуглецю, де:

1) кожний алкіл, алкініл і алкініл є незаміщеним;

2) кожний алкіл, алкініл і алкініл заміщений 1-3 R^5 або, альтернативно,

коли Q означає NR^6 або $C(R^{10})_2$, R^6 або один R^{10} об'єднаний з R^2 , утворюючи:



де

R^7 і R^8 , кожний незалежно вибирають з H, OH, алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, алкоксилу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного арилалкілу, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу, $(CH_2)_pOR^{10}$, $(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$ і $(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$; або

R^7 і R^8 разом утворюють зв'язувальну групу формули $CH_2-X^3-CH_2$;

X^3 означає зв'язок, O, S або NR^{10} ;

R^9 вибирають з алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, $(CH_2)_r$ арилу і $(CH_2)_r$ гетероарилу;

R^{10} вибирають з H, алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, $(CH_2)_r$ арилу і $(CH_2)_r$ гетероарилу;

R^{11} і R^{12} в кожному випадку незалежно вибирають з:

1) H і заміщеного або незаміщеного алкілу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю;

2) R^{11} і R^{12} разом утворюють $-(CH_2)_2-X^1-(CH_2)_2-$;

Y вибирають з O, S, $N(R^{10})$, $N^+(O^-)(R^{10})$, $N(OR^{10})$ і CH_2 ;

J вибирають з групи, яка складається із зв'язку, O, $CH=CH$, S, $C(=O)$, $CH(OR^{10})$, $N(R^{10})$, $N(OR^{10})$, $CH(NR^{11}R^{12})$, $C(=O)N(R^{17})$, $N(R^{17})C(=O)$, $N(S(O)_yR^9)$, $N(S(O)_yNR^{11}R^{12})$, $N(C(=O)R^{17})$, $C(R^{15}R^{16})_t$, $N^+(O^-)(R^{10})$, $CH(OH)CH(OH)$ і $CH(O(C(=O)R^9)CH(OC(=O)R^9))$;

R^{13} вибирають з алкілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, арилу і арилалкілу, що має від 7 до 14 атомів вуглецю;

R^{14} є залишком амінокислоти після видалення гідроксильної групи з карбоксильної групи;

R^{15} і R^{16} в кожному випадку вибирають з H, OH, $C(=O)R^{10}$, $O(C(=O)R^9)$, алкіл-OH і CO_2R^{10} ;

R^{17} вибирають з групи, яка складається з H, алкілу, арилу і гетероарилу;

m і n незалежно вибирають з 0, 1 і 2;

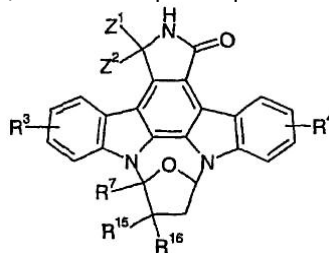
p незалежно вибирають з 1, 2, 3 і 4;

r незалежно вибирають з 0, 1 і 2;

Y незалежно вибирають з 0, 1 і 2.

У деяких переважних варіантах здійснення кільця B і F є фенілами. У інших переважних варіантах здійснення G-X-W вибирають з $CH_2NR^1C(=O)$, $C(=O)NR^1CH_2$ і $C(=O)NR^1C(=O)$. У інших переважних варіантах здійснення Q означає NR^6 .

У інших переважних варіантах здійснення конденсований піролокарбазол має формулу II-a:



II-a

У конкретних більш переважних варіантах здійснення Z^1 і Z^2 означає H, R^3 і R^4 , вибрані з H, алкілу, Cl, Br, CH_2OH , $CH_2SOCH_2CH_3$, $CH_2SO_2CH_2CH_3$, $NHCONHC_6H_5$, $CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2SC_6H_5$, $NHCO_2CH_3$, $CH_2OC(=O)NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $CH=NNH$, $CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2CH_3$, R^7 вибирають з H і алкілу і R^{15} і R^{16} незалежно вибирають з H, алкілу, OH, CH_2OH , алкокси і CO_2 алкілу. У конкретних ще більш переважних варіантах здійснення конденсовані карбазоли є індокарбазолами, як представлено в таблицях 1-A і 1-B.

У конкретних переважних варіантах здійснення частинкоутворювальна композиція додатково містить один або більше компонентів, вибраних з: органічного розчинника, ліпиду або антиоксиданту. У конкретних переважних варіантах здійснення кількість поверхнево-активної речовини дорівнює щонайменше приблизно 40% (мас/мас). У конкретних більш переважних варіантах здійснення кількість поверхнево-активної речовини дорівнює щонайменше приблизно 50% (мас/мас).

У конкретних переважних варіантах здійснення поверхнево-активну речовину вибирають з поліетилєнглїколь стеарату, d-α-токоферилполіетилєнглїкольсукцинату, поліоксил-стеарату, поліоксильового ефіру рицинової олії, ефіру жирної кислоти поліетилєнсорбітану, поліетилєнглїколевого ефіру, насиченого поліглїколізованого гліцериду, ефіру жирної кислоти поліетилєнглїколю, гідроксильованого лецитину, моногліцериду із середньою довжиною ланцюга, ефіру жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга і сополімеру поліетилєну і пропіленглїколю. У інших переважних варіантах здійснення ліпід являє собою дієфір жирних кислот кокосової олії і поліетилєнглїколю. У інших переважних варіантах здійснення органічний розчинник вибирають з пропіленглїколю, пропіленкарбонату, диметилізо-сорбіду і поліетилєнглїколю (ПЕГ). У інших переважних варіантах здійснення антиоксидант вибирають

з аскорбінової кислоти, ефіру жирної кислоти аскорбінової кислоти і бутильованого гідроксіанізоли.

У конкретних переважних варіантах здійснення конденсований піролокарбазол присутній в концентрації приблизно від 1 до приблизно 300мг/мл. У конкретних більш переважних варіантах здійснення конденсований піролокарбазол присутній в концентрації приблизно від 1 до приблизно 100мг/мл. У конкретних додаткових більш переважних варіантах здійснення концентрація складає приблизно від 1 до приблизно 50мг/мл.

У конкретних варіантах здійснення композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі. У конкретних більш переважних варіантах здійснення напівтверда або тверда речовина знаходиться в формі капсули або таблетки.

У іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує стабільну суспензію частинок, що містять конденсований піролокарбазол, у водному суспендованому середовищі. У конкретних переважних варіантах здійснення частинки мають діаметр менший 400нм. У конкретних більш переважних варіантах здійснення частинки мають діаметр менший 100нм.

У іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб формування стабільної суспензії частинок, які містять конденсований піролокарбазол, що включає контактування конденсованого піролокарбазолу в складі неводної рідини, що містить поверхнево-активну речовину в кількості приблизно від 20% до більш ніж 99%, з водним середовищем. У переважному способі частинкоутворювальна композиція контактує з водним середовищем *in vitro*. У іншому переважному способі частинкоутворювальна композиція контактує з водним середовищем *in vivo*.

У іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб формування стабільної суспензії суспендованих частинок, які містять конденсований піролокарбазол, що включає:

(а) розчинення конденсованого піролокарбазолу в неводній рідині, що містить поверхнево-активну речовину в кількості приблизно від 20% до більш ніж 99%, для формування частинкоутворювальної композиції і

(b) контактування частинкоутворювальної композиції з водним середовищем для формування стабільної суспензії.

У іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування захворювань і розладів у ссавців, що включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості конденсованого піролокарбазолу в неводній частинкоутворювальній композиції, що містить поверхнево-активну речовину в кількості щонайменше 20% (мас./мас.).

У іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування захворювань і розладів у ссавців, що включає:

(а) контактування конденсованого піролокарбазолу в складі неводної частинкоутворювальної композиції, що містить поверхнево-активну речовину в кількості щонайменше 20% (мас./мас.) з водним середовищем, формуючи, таким чином, стабільну суспензію, що містить суспендовані частинки, і

(b) введення терапевтично ефективної кількості стабільної суспензії ссавцеві.

У конкретних переважних варіантах здійснення поверхнево-активної речовини присутньо щонайменше 40% (мас./мас.). У інших переважних варіантах здійснення захворювання або розлад являє собою неврологічний розлад або рак, такий як рак простати. У інших переважних варіантах здійснення суб'єктом є ссавець.

Матеріали, способи і приклади, представлені в даному описі, призначені для ілюстрації і не призначені для обмеження об'єму даного винаходу. Всі публікації, патентні заявки, патенти і інші посилання, приведені в даному описі, введені в даний опис за допомогою посилання. Якщо не визначено інакше, мається на увазі, що всі технічні і наукові терміни мають значення, прийняте в даній галузі.

Даний винахід направлений на неводні частинкоутворювальні композиції, які містять конденсований піролокарбазол і поверхнево-активну речовину. При контакті з водним середовищем частинкоутворювальна композиція спонтанно диспергується на суспендовані частинки, формуючи, таким чином, стабільну суспензію, яка забезпечує значне поліпшення біодоступності перорально застосовуваних сполук конденсованих піролокарбазолів.

Частинкоутворювальні композиції даного винаходу можуть бути рідиною, напівтвердою або твердою речовиною при кімнатній температурі. Якщо композиція рідка, вона може міститися в капсулі. Якщо композиція напівтверда або тверда, вона може бути в формі капсули або таблетки.

«Неводна композиція», як використано в даному описі, означає композицію, яка містить від 0% до приблизно 10% води по масі. «Частинкоутворювальна композиція», як використано в даному описі, означає композицію, яка спонтанно диспергується в суспендовані частинки при введенні у водне середовище. «Суспендована частинка», як використано в даному описі, означає міцелу, мікросферу, крапельку або інші, переважно, некристалічні фізичні структури, які залишаються суспендованими у водному середовищі без істотного фазового розділення. «Водне середовище», як використано в даному описі, означає будь-яке середовище, що містить більше ніж 10% води і в якому композиції даного винаходу є частинкоутворювальними.

Спочатку конденсований піролокарбазол розчиняють в неводній частинкоутворювальній композиції. Потім частинкоутворювальна композиція контактує з водним середовищем з утворенням водної суспензії. При контакті з водним середовищем, неводна частинкоутворювальна композиція, яка містить конденсований піролокарбазол, спонтанно формує частинки відповідного розміру, тобто без витрат енергії. Таким чином, коли конденсований піролокарбазол спочатку розчиняють в неводній частинкоутворювальній композиції, він може мати велику розчинність в порівнянні з його розчинністю, коли його вміщують безпосередньо в порівнянну водну суспензію, що містить готові частинки.

Частинкоутворювальна композиція може контактувати з водним середовищем *in vitro*, тобто піддаватися попередньому розбавленню перед тим, як бути проковтнутою ссавцем. Альтернативно, первинний контакт з водним середовищем може бути *in vivo*, наприклад, контакт з водним вмістом шлунково-кишкового вмісту ссавця.

Коли частинкоутворювальна композиція піддається попередньому розбавленню, співвідношення розбавлення складає приблизно від 1:1000 (1 частина рецептури на 999 частин водного середовища) до 1:2 (1 частина рецептури на 1 частину водного середовища). Більш переважно співвідношення розбавлення складає приблизно від 1:500 (1 частина рецептури на 499 частин водного середовища) до 1:3 (1 частина рецептури на 2 частини водного середовища). Як загальна рекомендація, для введення людині прийнятним співвідношенням є 1:250, яке грубо відповідає 1мл одиничній дозі диспергованій в 8-унцієвій склянці водної рідини.

Також було виявлено, що розчин, який виходить в результаті, в якому суспендовані частинки, які містять конденсований піролокарбазол, являє собою стабільну суспензію. Переважно, щоб частинки, які містяться в цьому середовищі, мали діаметр менший 400нм. Більш переважно, щоб частинки мали діаметр менший 100нм.

Ступінь оптичної прозорості заданого об'єму води, що містить задану кількість рецептури дає зручну індикацію розміру частинок. Це відбувається тому, що частинки розсіюють видиме світло, при цьому, чим більші частинки, тим більше розсіювання. Звичайно, чим вища оптична прозорість, тим менший розмір частинок. Висока оптична прозорість, тобто голубуватий серпанок не видний або майже не видний, звичайно вказує на розмір частинок менш ніж 100нм. Чіткий голубуватий серпанок звичайно означає розмір частинок приблизно від 100нм до приблизно 400нм. Не прив'язуючись до теорії, потрібно зазначити, що розмір частинок має тенденцію бути істотно постійним в даній рецептурі, безвідносно від ступеня розбавлення. Якщо частинки не утворюються, то для промотування утворення частинок може бути використане збільшення співвідношення розбавлення.

Чи є рецептура, виготовлена відповідно до винаходу, рідини, напівтвердою або твердою сполукою при кімнатній температурі, може залежати від вибору компонентів або інших речей, таких як комерційна життєздатність, спосіб введення і тому подібне. Наприклад, напівтверді або тверді рецептури зручні для виробництва одиничних доз конденсованих піролокарбазолів в формі капсули, включаючи як тверду, так і м'яку желатинову капсулу, а також таблетки. Коли рідка або тверда рецептура контактує з водним середовищем, наприклад, шлунково-кишковою рідиною, рецептура диспергується на суспендовані частинки, в яких конденсований піролокарбазол є біологічно доступним.

Композиції, в яких інертні компоненти (тобто компоненти інші, ніж конденсований піролокарбазол) всі є рідкими при кімнатній температурі, можуть бути приготовані простим змішуванням ком-

понентів без нагрівання. Бажана кількість конденсованого піролокарбазолу може бути зважена і розчинена в суміші інертних компонентів без нагрівання. Помірне нагрівання, переважно нижче 60°C, може використовуватися для прискорення повного змішування інертних компонентів, прискорення розчинення конденсованого піролокарбазолу або того і іншого.

Отримання композицій, що містять один або більше компонентів, які є твердими при кімнатній температурі, здійснюються при помірно підвищеній температурі, переважно нижчій 60°C. У той час як помірне нагрівання може бути корисне, зайве нагрівання може спричинити руйнування одного або декількох компонентів рецептури. Наприклад, руйнування полісорбату 80 може відбуватися при температурі вищій 60°C. Нестабільність деяких конденсованих піролокарбазолів спостерігалася в присутності коротколанцюжкових поліетиленгліколей, наприклад, ПЕГ 400, при температурах в інтервалі приблизно 60°C-90°C.

Розкладання полісорбату 80 може відбуватися, якщо його витримувати при 90°C більше однієї години. Середньому фахівцеві в даній галузі буде очевидно, що небезпечна дія тепла акумулюється згодом. Таким чином, коли використовують нагрівання, час і температура балансують один відносно одного.

Існує широка свобода в складанні рецептур всіх частинко утворювальних композицій даного винаходу. Переважно, що всі, компоненти, які не відносяться до конденсованих піролокарбазолів, в частинкоутворювальній композиції є матеріалами хорошої якості або GRAS матеріалами (визнаними загалом як безпечні). Інформацію по GRAS матеріалах можна знайти в «Керівництві по неактивних інгредієнтах» (Inactive Ingredient Guide), опублікованому Американським Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (U.S. Food and Drug Administration) (Відділ інформаційних ресурсів по медикаментах (Division of Drug Information Resources), Rockville, MD), зміст якого введений в даний опис у всій своїй повноті за допомогою посилання. Керівництво по неактивних інгредієнтах забезпечує перелік всіх неактивних інгредієнтів, представлених в затверджених і умовно затверджених лікарських продуктах, що продаються в цей час для використання людиною.

Композиції даного винаходу переважно містять поверхнево-активну речовину. Хоч поверхнево-активна речовина може бути присутньою в будь-якій кількості, яка приводить до частинкоутворювальної композиції, типові композиції містять приблизно від 20% до більш ніж 99% поверхнево-активної речовини. Переважно кількість поверхнево-активної речовини дорівнює щонайменше 30%, щонайменше 40% або щонайменше 50% в залежності від додаткових компонентів композиції.

Поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються ними, поліоксіетиленстеарати, поліоксіетиленовий ефір рицинової олії, ефіри жирних кислот поліоксіетиленсорбітану (сорбітани), поліетиленгліколеві ефіри, насичені полігліколізовані гліцериди, ефіри жирних кислот поліетиленгліколю, гідроксильовані лецитини,

моногліцериди із середньою довжиною ланцюга, ефіри жирних кислот із середньою довжиною ланцюга, сополімер поліетилен/пропіленгліколь, поліетиленглікольстеарат, d-α-токоферилполіетиленглікольсукцинат, поліоксилстеарат (наприклад, Myrj®52) і поліоксильовий ефір рицинової олії.

Ефіри жирних кислот поліоксіетиленсорбітану (полісорбати), є неіонними поверхнево-активними речовинами (детергентами), які можуть складатися з суміші жирних кислот. Комерційно доступними прикладами є Твін®20 (поліоксіетиленсорбітанмонолаурат(20)), Твін®40 (поліоксіетиленсорбітанмонопальмітат(20)) і Твін®80 (поліоксіетиленсорбітанмоноолеат(20)).

Переважним поліетиленгліколевим ефіром є ПЕГ-4-ізооктилфеніловий ефір, неіонна поверхнево-активна речовина. Комерційно доступними прикладами поверхнево-активних речовин ефіру поліетиленгліколю є Тритон® X-100, Тритон® X-114, Тритон® X-405 і Тритон® N-101. Переважні неіонні поверхнево-активні речовини.

Прикладами інших придатних поверхнево-активних речовин є насичені полігліколізовані гліцериди, що складаються з моно-, ди- або тригліцеридів; діефіри жирних кислот поліетиленгліколю, наприклад, Gelucire® 44/14; гідроксильовані лецитини, наприклад, Centrolene® A; моногліцериди із середньою довжиною ланцюга, наприклад, гліцерилмонокаприлат (Imwitor® 308, Campul® MCM C-8); моногліцериди і дигліцериди із середньою довжиною ланцюга, наприклад, гліцерилкаприлат/капрат (Campul® MCM); сополімери етилен/пропіленгліколь; блок сополімери етиленоксиду і пропіленоксиду (наприклад, Poloxamer 188, Pluronic® F-68); етоксильована рицинова олія (наприклад, Cremophor® EL) і етоксильована гідроксистеаринова кислота (наприклад, Solutol® HS 15). Деякі поверхнево-активні речовини тверді або напівтверді при кімнатній температурі, наприклад Poloxamer 188, гліцерилмонокаприлат і Gelucire® 44/14. Додаткові поверхнево-активні речовини можна знайти в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., опублікованому The Pharmaceutical Press, London and Americal Pharmaceutical Association (1994), зміст якого включений в даний опис у всій своїй повноті за допомогою посилання.

Частинкоутворювальні композиції можуть також включати органічний розчинник, ліпід, антиоксидант або комбінацію цих компонентів. Такі компоненти включають описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., і включають будь-який, про який відомо в даній галузі, що він прийнятний для використання в фармацевтичних рецептурах. Вибір прийнятних компонентів входить в компетенцію фахівця в даній галузі.

У деяких варіантах здійснення винаходу включення органічного розчинника поліпшує розчинність кондензованого піролокарбазолу в частинкоутворювальній композиції. Деякі придатні органічні розчинники мають форму твердої (або напівтвердої) речовини при кімнатній температурі, наприклад, поліетиленгліколь 1450. Ефективність органічного розчинника може залежати, зокрема, від

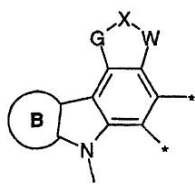
особливостей кондензованого піролокарбазолу, включеного в частинкоутворювальну композицію. Слідуючи загальним рекомендаціям, органічні розчинники включають, але не обмежуються ними, пропіленкарбонат, диметиліzosорбід, бензиловий спирт і гліколі, такі як пропіленгліколь і поліетиленгліколь (ПЕГ). «Поліетиленгліколь», або «ПЕГ», як використано в даному описі, означає рідкий або твердий полімер загальної формули $H(OCH_2CH_2)_nOH$, де n дорівнює щонайменше 4.

У деяких варіантах здійснення винаходу прийнятний антиоксидант включається як компонент частинкоутворювальної композиції. «Антиоксидант», як використано в даному описі, призначений для позначення будь-якої речовини, корисної, для сповільнення псування від окислення або для інгібування реакцій, промотованих киснем або пероксидами. Антиоксиданти включають, але не обмежуються ними, аскорбінову кислоту; ефіри жирних кислот аскорбінової кислоти, наприклад, аскорбіл пальмітат; бутильований гідрокситолуол (БГТ); пропілгалат і бутильований гідроксіанізол (БГА). Відповідний антиоксидант також включає суміші антиоксидантів, такі як суміш БНА, пропілгалату і лимонної кислоти. Антиоксидант особливо корисний, коли конденсований піролокарбазол містить функціональну групу, чутливу до окислення, наприклад, тіол або тіоефір. Специфічним прикладом такого кондензованого піролокарбазолу є сполука індокарбазол ІІа-51, яка містить дві тіоефірні функціональні групи. Антиоксидант може функціонувати або зв'язуючи окислювальні сполуки, або інгібуючи реакції окислення.

У деяких варіантах здійснення винаходу прийнятний ліпід включається як компонент частинкоутворювальної композиції. «Ліпід», як використано в даному описі, призначений для позначення жиру, масла, воску, стиролу, ефіру гліцерину, тригліцериду або їх комбінації. Включення ліпиду може змінювати характеристики частинок, включаючи розмір частинок. Один з шляхів, яким ліпід може змінювати характеристики частинок, це спричинити утворення мікроемульсії, а не міцел. Зміни характеристик частинок, що викликаються ліпідом, можуть також впливати на біодоступність.

Хоч композиції, що описуються, можуть, ймовірно, використовувати будь-яку терапевтичну речовину з низькою водорозчинністю, частинкоутворювальні композиції переважно містять конденсований піролокарбазол. Переважно конденсований піролокарбазол присутній в частинкоутворювальній композиції в концентраціях від 1 до 300мг/мл. Більш переважно конденсований піролокарбазол присутній в концентраціях від 1 до 100мг/мл. Ще більш переважно конденсований піролокарбазол присутній в концентраціях від 1 до 50мг/мл.

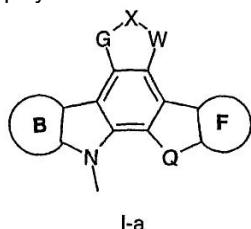
«Конденсований піролокарбазол», як використано в даному описі, призначений для позначення сполуки, яка має ядро структури кондензованого піролокарбазолу:



де щонайменше один з G, X або W є азотом, B є арильною або гетероарильною групою, і * означають місця приєднання додаткової конденсованої кільцевої системи.

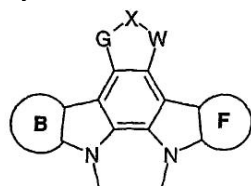
Приведена вище структура ядра представлена за допомогою загальних рекомендацій і не повинна прийматися як обмежуюча об'єм винаходу. Наприклад, певні ядра означають присутність певних атомів в ілюстративних цілях. Потрібно брати до уваги, що такі атоми можуть бути зв'язані з додатковими групами або можуть бути додатково заміщені, не відходячи від суті даного винаходу.

Таким чином, структура ядра піролокарбазолу включає, але не обмежується ними, структури формули Ia:

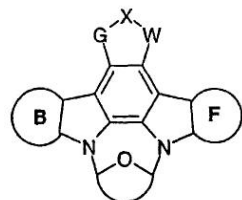


де Q може бути частиною, що містить один або більше атомів азоту або вуглецю. Такі структури включають, але не обмежуються ними, індокарбазоли, інденокарбазоли і містчкові інденокарбазоли.

«Індолокарбазол», як використано в даному описі, призначений для позначення сполуки формули Ia, де Q означає азот і Y означає зв'язок:



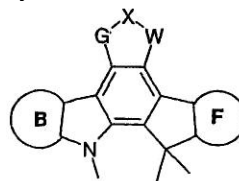
Ці сполуки призначені для включення, але без обмеження, структур, в яких азоти карбазолу і індолу утворюють циклічну містчкову частину:



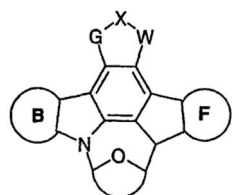
Такі містчкові структури включають, але не обмежуються ними, похідні з матеріалу, який виділяється з мікробів, що відносяться до K-252a.

«Інденокарбазол», як використано в даному описі, призначений для позначення сполуки формули Ia, де Q не є азотом. Такі сполуки включають, але не обмежуються ними, сполуки, в яких Q означає один або більше вуглеців. Для прикладу в кон-

кретних інденокарбазолах Q означає один атом вуглецю:



«Містчковий інденопіролокарбазол», як використано в даному описі, призначений для позначення сполуки формули Ia, де Q означає частину, що містить щонайменше один вуглець, сполучений з азотом похідного карбазолу для утворення містчкової частини:



Конденсовані піролокарбазоли, придатні для частинкоутворювальних композицій даного винаходу, є стабільними сполуками. «Стабільна сполука» або «стабільна структура», як використано в даному описі, означає сполуку, яка досить стійка, щоб перенести виділення з реакційного середовища до придатного ступеня чистоти і переважно здатна до того, щоб бути включеною в рецептуру діючого терапевтичного агента.

Конденсовані піролокарбазоли можуть бути додатково заміщені. «Заміщений», як використано в даному описі, призначений для позначення того, що один або більше атомів водню біля позначеного атома замінені вибраною групою, вказаною в даному описі як «замісник», передбачаючи, що валентність атома, що замінюється, не перевищує і що заміщення приводить до стабільної сполуки.

Термін «алкіл», як використано в даному описі, означає лінійну, циклічну або розгалужену алкілну групу, яка має від 1 до 8 атомів вуглецю, таку, як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізоамил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, октил, циклопропіл і циклопентил. Алкільна частина алкілвмісних груп, таких як алкокси, алкоксикарбонільна і алкіламінокарбонільна групи, має те ж значення, що і визначений вище алкіл. Нижчі алкільні групи, які переважно, являють собою алкільні групи, як визначено вище, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

Алкільні групи або алкільні частини, що містяться в групах-замісниках, таких як аралкіл, алкокси, арилалкокси, гідроксіалкокси, алкоксіалкокси, гідроксіалкілтіо, алкоксіалкілтіо, алкілкарбонілокси, гідроксіалкіл і ацилоксигрупах, можуть бути заміщеними або незаміщеними. Заміщена алкільна група має від 1 до 3 незалежно вибраних замісників, переважно гідрокси, нижчий алкокси, нижчий алкоксіалкокси, заміщений або незаміщений арилалкокси-нижчий алкокси, заміщений або незаміщений гетероарилалкокси-нижчий алкокси, заміщений або незаміщений арилалкокси, заміщений або незаміщений гетероциклоалкокси, галоген,

карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, нітро, аміно, нижчий моно- або діалкіламіно, діоксолан, діоксан, дитіолан, фуран, лактон або лактам.

Термін «алкініл», як використано в даному описі, призначений для включення лінійних, циклічних або розгалужених вуглеводневих ланцюгів, що мають щонайменше один вуглець-вуглець подвійний зв'язок. Приклади алкінільних груп включають етенільну, пропенільну, 3-метилбутенільну і циклогексенільну групи. Термін «алкініл», як використано в даному описі, призначений для включення лінійних, циклічних або розгалужених вуглеводневих ланцюгів, що мають щонайменше один вуглець-вуглець потрійний зв'язок. Приклади алкінільних груп включають етинільну, пропінільну, 3-метилбутинільну і циклогексинільну групи.

«Ацильна» частина ацилвмісних груп, таких як ацилоксигрупи, як використано в даному описі, призначена для включення лінійної, розгалуженої або циклічної алканойльної групи, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, такої, як форміл, ацетил, пропанойл, бутирил, валерил, півалоїл або гексанойл.

Термін «карбоциклічний», як використано в даному описі, відноситься до циклічних груп, в яких кільцева частина складена тільки з атомів вуглецю. Ці групи включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил. Термін «карбоциклічне ароматичне кільце» призначений для включення карбоциклічних кілець, які також є ароматичними кільцями. Термін «гетероцикло» і «гетероциклічний» відноситься до циклічних груп, в яких кільцева частина включає щонайменше один гетероатом, такий як O, N або S. Гетероциклічні групи включають гетероарильну і гетероалкільну групи.

Термін «арил», як використано в даному описі, означає ароматичне кільце, що має від 6 до 12 атомів вуглецю, таке як фенільне, біфенільне і нафтильне. Переважні арильні групи включають незаміщені або заміщені фенільну і нафтильну групи. Термін «гетероарил», як використано в даному описі, означає арильну групу, де один або більше кільцевих атомів вуглецю замінені гетеро (тобто не вуглецевим) атомом, таким як O, N або S. Переважні гетероарильні групи включають піридил, піримідил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, хіноліл, ізохіноліл, бензоімідазоліл, тіазоліл, піразоліл і бензотіазоліл. Термін «гетероалкіл» означає циклоалкільну групу, де один або більше кільцевих атомів вуглецю замінені гетероатомом, таким як O, N або S.

Термін «аралкіл» (або «арилалкіл»), як використано в даному описі, призначений для позначення групи, що має від 7 до 15 атомів вуглецю, що складається з алкільної групи, яка має арильну групу. Приклади аралкільних груп включають, але не обмежуються ними, бензильну, фенетильну, бензгідрильну і нафтилметильну групи. Кожна із заміщеної арильної, заміщеної гетероциклічної і заміщеної аралкільної груп має від 1 до 3 незалежно вибраних замісників, які переважно є нижчим алкілом, гідрокси, нижчим алкокси, карбокси, нижчим алкоксикарбонілом, нітро, аміно, нижчим моно- або діалкіламіно і галогеном.

Переважні гетероциклічні групи, що утворюються з атомом азоту, включають піролідиніл, піперидиніл, піперидино, морфолініл, морфоліно, тіоморфоліно, N-метилпіперазиніл, індоліл, ізоіндоліл, імідазол, імідазолін, оксазолін, оксазол, триазол, тіазолін, тіазол, ізотіазол, тіадіазолі, тіазини, ізоксазол, оксіндол, індоксил, піразол, піразолон, піримідин, піразин, хінолін, ізохінолін і тетразол. Переважні гетероциклічні групи, що утворюються з атомом кисню, включають фуран, тетрагідрофуран, піран, бензопірани, ізобензофуран і тетрагідропіран. Переважні гетероциклічні групи, які утворюються з атомом сірки, включають тіофен, тіонафтен, тетрагідротіофен, тетрагідротіопіран і бензотіофени.

«Гідроксіалкільні» групи, як використано в даному описі, являють собою алкільні групи, які мають приєднану до них гідроксильну групу. «Гідроксіалкокси» групи, як використано в даному описі, являють собою алкоксигрупи, які мають приєднану до них гідроксильну групу. «Галоген», як використано в даному описі, відноситься до фтору, хлору, бромов і йоду.

Термін «гетероарилалкіл», як використано в даному описі, означає арилалкільну групу, яка містить гетероатом в арильній частині. Термін «окси» означає присутність атома кисню. Таким чином, «алкокси» групи являють собою алкільні групи, які приєднані через атом кисню, і «карбонілокси» групи являють собою карбонільні групи, які приєднані через атом кисню.

Терміни «гетероциклоалкіл» і «гетероциклоалкокси», як використано в даному описі, означають алкільну або алкоксильну групу, яка має гетероциклогрупу, приєднану до її алкільної частини, і термін «арилалкокси» означає алкоксигрупу, яка має арильну групу, приєднану до її алкільної частини. Термін «алкілкарбонілокси», як використано в даному описі, означає групу формули $-O-C(=O)-$ алкіл.

Термін «алкілоксіалкокси», як використано в даному описі, означає алкоксигрупу, яка містить алкілоксизамісник, приєднаний до її алкільної частини. Термін «алкоксіалкілтіо», означає алкілтіогрупу (тобто групу формули S-алкіл), яка містить алкоксизамісник, приєднаний до її алкільної частини. Термін «гідроксіалкілтіо», означає алкілтіогрупу (тобто групу формули S-алкіл), яка містить гідроксизамісник, приєднаний до її алкільної частини.

Термін «моносахарид», як використано в даному описі, має своє звичайне значення, як простий цукор. Термін «амінокислота», як використано в даному описі, означає молекулу, що містить як аміно, так і карбоксильну групи. Варіанти здійснення амінокислот включають α-амінокислоти, тобто карбонові кислоти загальної формули $HO-OC-CH(NH_2)$ -(бічний ланцюг). Бічні ланцюги амінокислот включають природні і неприродні частини. Неприродні (тобто штучні) амінокислотні бічні ланцюги являють собою частини, які використовують замість природних амінокислотних бічних ланцюгів, наприклад, в амінокислотних аналогах. Див., наприклад, Lehninger, Biochemistry, Second Edition, Worth Publishers, Inc., 1975, p.73-75, включену в даний опис як посилання. У деяких варіантах здій-

снення групи замісників для сполук, що описуються, включають залишок амінокислоти після видалення гідроксильної частини її карбоксильної групи, тобто групи формули $-C(=O)CH(NH_2)-$ (бічний ланцюг).

Конденсовані піролокарбазоли переважно присутні в композиціях, що описуються, в терапевтично ефективних кількостях. «Терапевтично ефективна кількість», як використано в даному описі, відноситься до кількості сполуки, ефективною для запобігання або лікування симптомів окремих розладів. Такі розлади включають, але не обмежуються ними, патологічні і нейрологічні розлади, які пов'язані з відхиленням від норми активності цільових рецепторів, де лікування або запобігання включає інгібування, індукування або збільшення їх активності при контактуванні рецепторів з активною речовиною лікарського засобу. Легко зрозуміти, що концентрація і дозування конденсованих піролокарбазолів будуть залежати від таких факторів, як загальне дозування ліків, що вводяться, хімічні характеристики сполуки, що використовується, спосіб введення, вік, маса тіла, симптоми пацієнта і т. д. Слідуючи загальним рекомендаціям, дози, що вводяться за день, для людини можуть знаходитися в межах приблизно від 0,1 мг до приблизно 1000 мг. Переважною є доза приблизно від 1 мг до приблизно 500 мг, що вводиться двічі на день. Ще більш переважною є доза приблизно від 10 мг до приблизно 300 мг двічі на день.

Фахівцеві буде очевидно, що конденсований піролокарбазол може бути присутнім в різних формах. Такі форми включають, але не обмежуються ними, фармацевтично прийнятні солі, проліки, поліморфи, стереоізомери і тому подібне. Термін «фармацевтично прийнятні», як використано в даному описі, відноситься до тих сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які в рамках озвучених медичних рішень придатні для контакту з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблематичних складностей, сумірних з прийнятим співвідношенням користь/ризик.

«Фармацевтично прийнятні солі», як використано в даному описі, відносяться до похідних сполук, що описуються, в яких вихідна сполука модифікується перетворенням її в кислоту або основну сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними, мінеральні або органічні солі кислот залишків основ, таких як аміни, лужні або органічні солі кислот залишків, таких як карбонові кислоти і т. п. Фармацевтично прийнятні солі включають звичайні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію вихідної сполуки, що утворюються, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають такі, які є похідними таких неорганічних кислот, як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна і т. п., і солі, отримані з органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, сукцинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, памоїнова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфанілова, 2-

ацетоксибензойна, фумарова, толуолсульфокислота, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетіонова і т. п.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить кислоти або основні частини, загальновідомими хімічними способами. Звичайно, такі солі можуть бути отримані реакцією вільною кислотною або основною форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в суміші їх двох. Звичайно переважне неводне середовище, таке як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Список відповідних солей можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985, р. 1418, зміст якого введений в даний опис за допомогою посилання.

Конденсовані піролокарбазоли даного винаходу можуть існувати в формі проліків. «Проліки», як використано в даному описі, призначені для включення будь-яких ковалентно зв'язаних носіїв, які вивільняють активну вихідну лікарську речовину, відповідну формулі I або іншим формулам сполук даного винаходу *in vivo*, коли такі проліки вводять ссавцеві суб'єкту. Оскільки проліки, як відомо, збільшують численні бажані якості фармацевтичних речовин (наприклад, розчинність, біодоступність, виготовлення і т. д.), сполуки даного винаходу можуть виготовлятися в формі проліків. Таким чином, даний винахід охоплює проліки сполук, що заявляються, композиції, що містять їх, і способи їх отримання. Проліки сполуки даного винаходу, наприклад, формули I, можуть бути отримані шляхом модифікації функціональних груп, присутніх в сполуці, таким чином, що модифікація розщеплюється або при звичайних маніпуляціях, або *in vivo* до вихідної сполуки.

Відповідно, проліки включають, наприклад, сполуки даного винаходу, в яких гідрокси, аміно або карбоксильна група зв'язана з будь-якою групою, яка, при введенні проліків ссавцеві суб'єкту, розщеплюється, утворюючи вільний гідроксил, аміногрупу або карбоксильну групу, відповідно. Приклади включають, але не обмежуються ними, ацетат, форміат і бензоат похідні спиртових і аміно функціональних груп; а також алкіловий, карбоциклічний, ариловий і алкіларіловий ефіри, такі як метиловий, етиловий, пропіловий, ізопропіловий, бутиловий, ізобутиловий, втор-бутиловий, трет-бутиловий, циклопропіловий, феніловий, бензиловий і фенетиловий ефіри і т. п.

Сполуки даного винаходу можуть бути отримані декількома способами, добре відомими фахівцям в даній галузі. Сполуки можуть бути синтезовані, наприклад, способами, описаними нижче, або їх різновидами, як зрозуміло фахівцеві. Всі способи, розкриті в зв'язку з даним винаходом, розглядаються, як практично здійсненні для будь-якої шкали, включаючи міліграм, грам, декілька грамів, кілограм, декілька кілограмів або масштаб комерційного виробництва.

Зрозуміло, що сполуки даного винаходу можуть містити один або більше асиметрично заміщених атомів вуглецю і можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. Таким

чином, маються на увазі всі хіральні, діастереомерні, рацемічні форми і всі геометричні ізомерні структурні форми, якщо специфічна стереохімія або ізомерна форма не позначена спеціально. Добре відомо в даній галузі, як синтезувати і виділити такі оптично активні форми. Наприклад, суміші стереоізомерів можуть бути розділені стандартними способами, включаючи, але, не обмежуючись ними, розділення рацемічних форм, нормальну, в оберненій фазі або хіральну хроматографію, переважне утворення солей, перекристалізацію і т. п., або шляхом хірального синтезу або з хіральних вихідних речовин, або спрямованим синтезом цільових хіральних центрів.

Неважко зрозуміти, що присутні функціональні групи в ході синтезу можуть містити захисні групи. Наприклад, амінокислотні замісники бічних ланцюгів сполук формули Ia можуть бути заміщені захисними групами, такими як бензилоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна групи. Захисні групи відомі, по суті, як хімічні функціональні групи, які можуть бути селективно прикріплені і видалені з функціональних груп, таких як гідроксильна і карбоксильна групи. Ці групи присутні в хімічній сполуці, підтримуючи такі функціональні групи інертними в хімічних реакційних умовах, яких зазнає сполука. Вся різноманітність захисних груп може бути використана в даному винаході. Переважні захисні групи включають бензилоксикарбонільну (Cbs; Z) і трет-бутоксикарбонільну (Boc) групи. Інші переважні захисні групи, відповідні винаходу, можуть бути знайдені в Green, T.W. і Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d Ed., Wiley & Sons, 1991.

Конденсовані піролокарбазоли, такі як індокарбазоли, можуть бути синтезовані способами, які представлені, наприклад, в патентах США №№4923986; 4877776; 5093330; 5461146; 5468872; 5621100; 5621101; 5516771 і 5599808; і патентних публікаціях РСТ WO 93/08809 і WO 97/46565, зміст яких введений в даний опис у всій своїй повноті за допомогою посилання. Додаткові способи отримання викладені Moody et al. в J. Org. Chem. 57:2105-2114 (1992), також введене в даний опис за допомогою посилання.

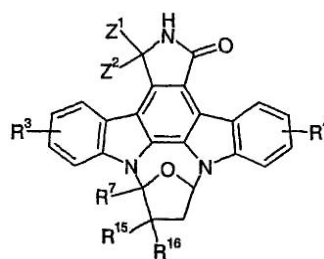
Конденсовані піролокарбазоли, такі як інденокарбазоли, а також додаткові сполуки, де Q не є одиничним азотом, можуть бути синтезовані способами, які представлені, наприклад, в патентах США №№5475110; 5591855; 5594009; 5705511;

5616724 і 5801190, зміст яких введений в даний опис у всій своїй повноті за допомогою посилання.

Конденсовані піролокарбазоли, такі як місточкові інденокарбазоли, можуть бути синтезовані способами, які представлені, наприклад, в патентній заявці США, №09/325140, зміст якої введений в даний опис у всій своїй повноті за допомогою посилання.

Конденсовані піролокарбазоли, що розкриваються у всіх вищезгаданих посиланнях, розглядаються для використання в частинкоутворювальних композиціях даного винаходу. Інші типові конденсовані піролокарбазоли є індокарбазолами, представленими в таблицях I-A і I-B, в яких кожне введення відповідає супутній структурі.

Таблиця I-A

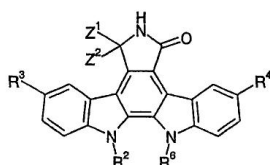


II-a

Сполука	R ⁴	R ³	R ¹⁵	R ¹⁶	Z ¹ ; Z ²
IIa-1	H	H	CH ₂ N ₃	OH	H; H
IIa-2	NHCONHC ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H; H
IIa-3	CH ₂ SOC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H; H
IIa-4	H	H	CH ₂ OH	OCH ₃	H; H
IIa-5	H	H	CONHC ₂ H ₅	OH	H; H
IIa-6	H	H	CH=NNH-2- імідазолін	OH	H; H
IIa-7	H	H	CH ₂ NH-Gly	OH	H; H
IIa-8	H	H	CON (CH ₃) ₂	OH	H; H
IIa-9	H	H	-CH ₂ NHCO ₂ -	(с X)	H; H
IIa-10	Br	H	CO ₂ CH ₃	OH	H; H
IIa-11	H	H	CONH ₂	OH	H; H
IIa-12	H	H	CH ₂ OH	OH	H; H
IIa-13	H	H	CONHC ₃ H ₇	OH	H; H
IIa-14	H	H	CH ₂ NH-Серин	OH	H; H
IIa-15	H	H	CH ₂ SOCH ₃	OH	H; H
IIa-16	H	H	CH=NOH	OH	H; H
IIa-17	H	H	CON-морфолін	OH	H; H
IIa-18	H	H	CH ₂ NH-пролін	OH	H; H
IIa-19	H	H	CH=NNHC (=NH) NH ₂	OH	H; H
IIa-20	Br	Br	CO ₂ CH ₃	OH	=O

IIa-21	H	H	CONH(CH ₂) ₂ OH	OH	H;H
IIa-22	H	H	CO ₂ CH ₃	OH	=O
IIa-23	H	H	H	OH	H;H
IIa-24	H	H	CH=NNHCONH ₂	OH	H;H
IIa-25	H	H	CH ₂ OCOCH ₃	OH	H;H
IIa-26	H	H	-CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O-	(с X)	H;H
IIa-29	NHCONHC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-30	CH ₂ SC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-31	Br	H	CH ₂ OH	OH	H;H
IIa-32	Br	Br	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-33	CH ₂ SC ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-34	Cl	Cl	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-36	H	H	CONHC ₆ H ₅	OH	H;H
IIa-37	H	H	CH ₂ SO	OH	H;H
IIa-38	H	H	CH ₂ NHCO ₂ C ₆ H ₅	OH	H;H
IIa-39	NHCONHC ₂ H ₅	NHCONHC ₂ H ₅	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-40	N(CH ₃) ₂	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-41	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-42	CH ₂ OCONHC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-43	NHCO ₂ CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-44	Br	Br	CH ₂ OH	OH	H;H
IIa-45	Br	Br	CONHC ₆ H ₅	OH	H;H
IIa-46	Br	Br	CONHCH ₂ CH ₂ OH	OH	H;H
IIa-47	CH ₂ OC ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-48	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-49	CH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-50	CH ₂ S	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-51	CH ₂ SC ₂ H ₅	CH ₂ SC ₂ H ₅	CO ₂ CH ₃	OME	H;H
IIa-52	CH=NNH	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-53	CH ₂ S	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-54	CH ₂ S(O)	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-55	CH ₂ S(O)	H	CO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-56	CH ₂ SC ₂ H ₅	CH ₂ OH	CO ₂ CH ₃	OH	H;H

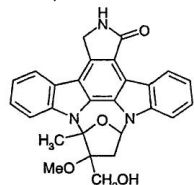
Таблиця I-B



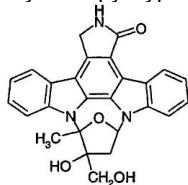
IV-a

IIa-57	H	H	CH ₂ NHCO ₂ CH ₃	OH	H;H
IIa-58	Br	H	CONH ₂	OH	H;H
IIa-59	H	H	CH ₂ SC ₆ H ₅	OH	H;H
IIa-60	H	H	CH ₂ S-2-піридил	OH	H;H
IIa-61	H	H	CH ₂ SOC ₆ H ₅	OH	H;H

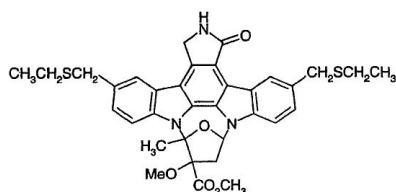
IVa-1 і IVa-4 являють собою 1,5-1,0 суміш компонентів. Деякі переважні індокарбазоли являють собою сполуки, що описуються формулами IIa-4, IIa-12 і IIa-51, мають наступні структури:



IIa-4



IIa-12



IIa-51

Неводні частинкоутворювальні композиції винаходу забезпечують значно поліпшену біодоступність конденсованих піролокарбазолів. Наприклад, сполука IIa-12, по суті, нерозчинна у воді. У чистому Твіні 80 вона має розчинність 28,43мг/мл. Будучи вміщеною безпосередньо у водний 2% розчин Твіну 80, сполука IIa-12 має розчинність 0,18мг/мл. Якщо вона спочатку було розчинена в Твіні 80 (частинкоутворювальна композиція) і потім розбавлена в 50 раз водою (для отримання водного 2% розчину Твіну 80), кінцева розчинність дорівнює 0,57мг/мл.

Таким чином, розчиненням конденсованого піролокарбазолу спочатку в цій частинкоутворювальній композиції, досягається більш ніж 3,2 кратне збільшення концентрації конденсованого піролокарбазолу в кінцевому розчині. Завдяки тому, що первинний контакт з водним середовищем відбувається in vitro або in vivo, неводні частинкоутворювальні композиції корисні для терапевтичного введення конденсованих піролокарбазолів ссавцем.

Особливістю даного винаходу є спосіб формування стабільної суспензії частинок, що містять конденсований піролокарбазол. Спосіб звичайно включає: (а) розчинення конденсованого піролокарбазолу в неводній рідині, що містить поверхнево-активну речовину, в кількості приблизно від 20% до більш ніж 99%, формуючи, таким чином, частинкоутворювальну композицію, що містить конденсований піролокарбазол, і (b) контактування частинкоутворювальної композиції з водним середовищем. Частинкоутворювальна композиція може контактувати з водним середовищем in vitro або in vivo. Переважна кількість поверхнево-активної речовини складає не менше 30%, більш переважно щонайменше 40%, найбільш переважно 50%. Частинкоутворювальна композиція необхідно включати органічний розчинник, ліпід, антиоксидант або комбінацію цих компонентів.

Додатковою особливістю даного винаходу є способи отримання частинкоутворювальних описаних композицій. У одному з варіантів здійснення перша стадія включає нагрівання щонайменше одного органічного розчинника. Переважно розчинник нагрівають до температури, яка або робить рідкими ті розчинники, які є твердими або напівтвердими при кімнатній температурі, або для максимального збільшення розчинення активного агента, але яка лежить нижче тієї, яка приводить до розкладання або нестабільності суміші. Деякі композиції можуть вимагати додавання щонайменше одного антиоксиданту для зведення до мінімуму розкладання композиції. Друга стадія включає змішування активного агента з нагрітим розчинником або нагрітою сумішшю розчинників. Активний агент включає конденсований піролокарбазол, який розкривається в даному описі. Переважно змішування проводять з високою швидкістю, у високошвидкісному ножичному змішувачі або гомогенізаторі для зменшення кількості часу змішування і для ретельного диспергування активного агента. Переважно кінцева суміш стає гомогенізованою сумішшю. Третя стадія включає додання поверхнево-активної речовини і будь-якого додат-

кового ексципієнта до гомогенізованої суміші. Переважно додаткові ексципієнти домішують до гомогенізованої суміші або змішують при низькій швидкості. Кінцеву композицію розподіляють по желатинових капсулах або капсулах з гідроксипропілметилцелюлози у вигляді теплої розчину і дають затвердіти. Альтернативно, розчин може бути охолоджений у вигляді пластин або дрібних бризок і потім піддають розмелу, гранулюванню і змішуванню, і у вигляді сухого порошку заповненню желатинових капсул або капсул з гідроксипропілметилцелюлози.

У додатковому варіанті здійснення спосіб отримання композицій даного винаходу включає нагрівання щонайменше одного органічного розчинника і необов'язково одного або декількох антиоксидантів, за яким йде додання конденсованого піролокарбазолу і змішування у високошвидкісному ножичному гомогенізаторі, з подальшим додання одного або декількох поверхнево-активних речовин. Зокрема, даний винахід надає спосіб отримання композиції, що містить конденсований піролокарбазол щонайменше один органічний розчинник, щонайменше одна поверхнево-активна речовина і необов'язково щонайменше один антиоксидант, де композиція є неводною і частинкоутворювальною, що включає:

(а) нагрівання органічного розчинника і необов'язкового антиоксиданту до приблизно 50-90°C для утворення нагрітої суміші;

(б) змішування конденсованого піролокарбазолу з нагрітою сумішшю за допомогою високошвидкісного ножичного гомогенізатора для утворення гомогенізованої суміші і

(с) змішування поверхнево-активної речовини з гомогенізованою сумішшю.

Переважно, щоб щонайменше один антиоксидант нагрівався разом з органічним розчинником. Переважно, щоб діапазон температур становив 50-70°C, і більш переважно 60-70°C.

Особливістю винаходу також є спосіб лікування нейрологічних захворювань або розладів у ссавців, наприклад людини. Спосіб передбачає включення конденсованого піролокарбазолу в

рецептуру неводної, яка містить конденсований піролокарбазол, частинкоутворювальної композиції, що містить поверхнево-активну речовину в кількості щонайменше 20% (мас/мас), і введення терапевтично ефективної кількості частинкоутворювальної композиції ссавцеві. У одному з варіантів здійснення способу частинкоутворювальну композицію контактують з водним середовищем *in vitro*, утворюючи стабільну суспензію. Терапевтично ефективну кількість стабільної суспензії потім вводять ссавцеві. У альтернативному варіанті здійснення терапевтично ефективну кількість частинкоутворювальної композиції вводять безпосередньо ссавцеві, де вона контактує з водним середовищем *in vivo*.

Особливістю винаходу також є спосіб лікування рака, включаючи рак простати, у ссавців, наприклад людини. Спосіб передбачає включення конденсованого піролокарбазолу в рецептуру неводної, яка містить конденсований піролокарбазол, частинкоутворювальної композиції, що містить поверхнево-активну речовину в кількості щонайменше 20% (мас/мас), і введення терапевтично ефективної кількості частинкоутворювальної композиції ссавцеві. У одному з варіантів здійснення способу частинкоутворювальну композицію контактують з водним середовищем *in vitro*, утворюючи стабільну суспензію. Терапевтично ефективну кількість стабільної суспензії потім вводять ссавцеві. У альтернативному варіанті здійснення терапевтично ефективну кількість частинкоутворювальної композиції вводять безпосередньо ссавцеві, де вона контактує з водним середовищем *in vivo*.

Винахід далі ілюструється наступними прикладами. Приклади передбачені тільки для ілюстративних цілей, і не повинні тлумачитися, як обмежуючі об'єм і суть винаходу.

Приклади

Рецептури

Відповідно до даного винаходу можуть бути складені різноманітні частинкоутворювальні композиції, використовуючи різні компоненти в різних відносних співвідношеннях.

Таблиця 2

Приклади рецептур

№ реципи	Компонент (категорія)	Компонент (специфічний)	Кількість	Тверда р-на/рідина (кімн. темп.)
1	індокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-51 ПЕГ 1450 Poloxamer 188	100мг/мл 70% 30%	тверда речовина
2	індокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-51 ПЕГ 400 полісорбат 80	100мг/мл 70% 30%	рідина
3	індокарбазол оргрозчинник оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-51 ПЕГ 1450 пропіленгліколь Poloxamer 188	100мг/мл 60% 20% 20%	тверда речовина

Продовження таблиці 2

4	індолокарбазол оргрозчинник оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-51 ПЕГ 400 пропіленгліколь полісорбат 80	25мг/мл 25% 25% 50%	рідина
5	індолокарбазол оргрозчинник оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-51 ПЕГ 400 пропіленкарбонат полісорбат 80	5мг/мл 25% 25% 50%	рідина
6	індолокарбазол оргрозчинник ПАР ПАР	Сполука ІІа-51 пропіленгліколь гліцерилмонокаприлат Poloxamer 188	5мг/мл 47,5% 47,5% 5%	рідина
7	індолокарбазол оргрозчинник ПАР ПАР	Сполука ІІа-51 пропіленгліколь гліцерилмонокаприлат полісорбат 80	25мг/мл 25% 25% 50%	рідина
8	індолокарбазол оргрозчинник ПАР ПАР	Сполука ІІа-51 пропіленгліколь гліцерилмонокаприлат гліцерилкаприлаткапрат	1мг/мл 40% 30% 30%	рідина
9	індолокарбазол оргрозчинник оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-51 пропіленгліколь пропіленкарбонат полісорбат 80	50мг/мл 50% 25% 25%	рідина
10	індолокарбазол ПАР	Сполука ІІа-51 гліцерилмонокаприлат	100мг/мл 100%	тверда речовина
11	індолокарбазол ПАР ПАР	Сполука ІІа-51 гліцерилмонокаприлат Poloxamer 188	100мг/мл 70% 30%	тверда речовина
12	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Gelucire® 44/14	25мг/мл 40% 60%	тверда речовина
13	індолокарбазол оргрозчинник ліпід ПАР ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Captex® 200 Capmul® MCM 3-8 полісорбат 80	25мг/мл 30% 14% 11% 45%	рідина
14	індолокарбазол оргрозчинник ліпід ПАР ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Captex® 200 Centrolen® e A Полісорбат 80	25мг/мл 30% 14% 11% 45%	рідина
15	індолокарбазол оргрозчинник ліпід ПАР ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Captex® 200 Imwitor® 308 полісорбат 80	25мг/мл 30% 14% 11% 45%	рідина
16	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь полісорбат 80	25мг/мл 50% 50%	рідина
17	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Gelucire® 44/14	16,7мг/мл 10% 90%	тверда речовина
18	індолокарбазол оргрозчинник оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь пропіленкарбонат полісорбат 80	25мг/мл 10% 40% 50%	рідина

Продовження таблиці 2

19	індолокарбазол оргрозчинник оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь диметилісорбід полісорбат 80	25мг/мл 10% 40% 50%	рідина
20	індолокарбазол ПАР	Сполука ІІа-12 Gelucire® 44/14	15мг/мл 100%	тверда речовина
21	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-51 пропіленгліколь Gelucire® 44/14	1мг/мл 25% 75%	тверда речовина
22	індолокарбазол ПАР	Сполука ІІа-51 Gelucire® 44/14	100мг/мл 100%	тверда речовина
23	індолокарбазол ПАР ПАР	Сполука ІІа-51 Poloxamer® 184 Carmul® MCM	12мг/мл 90% 10%	рідина

Інші ілюстративні рецептури включають композиції, які містять конденсований піролокарбазол, поліетиленгліколь і поліоксилстеарат. У конкретних варіантах здійснення конденсованим піролокарбазолом є сполука ІІа-4, ІІа-12 або ІІа-51. У інших варіантах здійснення поліетиленгліколь має молекулярну масу приблизно від 300 до 8000 Дальтон, або переважно 400-3350 Дальтон, або більш переважно 400-1500 Дальтон. У інших варіантах здійснення поліоксилстеаратом є Myrj® 52.

У додаткових ілюстративних рецептурах конденсованим піролокарбазолом є сполука ІІа-12, поліетиленгліколь являє собою ПЕГ-400, ПЕГ-600, ПЕГ-1000, ПЕГ-1450, і поверхнево-активна речовина являє собою поліоксилстеарат Myrj® 52. Відношення поліетиленгліколь:поліоксилстеарат коливається в межах від 50:50 до 80:20, переважно відношення дорівнює 50:50 або 80:20.

У інших ілюстративних рецептурах органічний розчинник може бути сумішшю поліетиленгліколей. У одному з варіантів здійснення поліетиленгліколь вибирають з ПЕГ-400, ПЕГ-600, ПЕГ-1000, ПЕГ-1450. У інших варіантах здійснення сумішшю поліетиленгліколей може бути ПЕГ-400/ПЕГ-1000, ПЕГ-400/ПЕГ-1450, ПЕГ-600/ПЕГ-1000, ПЕГ-600/ПЕГ-1450. У додаткових варіантах здійснення поверхнево-активна речовина являє собою поліоксилстеарат, переважно Myrj® 52. Відношення суміш поліетиленгліколей:поліоксилстеарат коливається в межах від 50:50 до 80:20, переважно відношення дорівнює 50:50 або 80:20. У конкретних варіантах здійснення композиція містить ПЕГ-

400:ПЕГ-1000:поліоксилстеарат в співвідношенні 25:25:50, або ПЕГ-400:ПЕГ-1450:поліоксилстеарат в співвідношенні 25:25:50, або ПЕГ-600:ПЕГ-1000:поліоксилстеарат в співвідношенні 25:25:50, або ПЕГ-600:ПЕГ-1450:поліоксилстеарат в співвідношенні 25:25:50. У інших варіантах здійснення композиція містить ПЕГ-400:ПЕГ-1000:поліоксилстеарат в співвідношенні 40:40:20, або ПЕГ-400:ПЕГ-1450:поліоксилстеарат в співвідношенні 40:40:20, або ПЕГ-600:ПЕГ-1000:поліоксилстеарат в співвідношенні 40:40:20, або ПЕГ-600:ПЕГ-1450:поліоксилстеарат в співвідношенні 40:40:20.

Біодоступність у щурів

Для сполуки ІІа-12 демонстрували антиканцерогенну активність на щурах, як пухлинній моделі з раком простати. Вивчення біодоступності з використанням сполуки ІІа-12, включеної в неводну частинкоутворювальну композицію, проводили з використанням щурів. Вимірювали фармакокінетичні параметри після внутрішньовенного (в. в.) і перорального (п. о.) введення препарату щурам. У доповнення досліджували абсолютну біодоступність (F) сполуки ІІа-12 після однократного введення трьох різних рецептур.

Самцям щурів породи Sprague-Dawley вводили або болюс внутрішньовенної дози в хвостову вену, або перорально через зонд одну з трьох рецептур. Рецептури були такі, як представлено в таблиці 2А нижче. Рецептура (а) не була частинкоутворювальною композицією.

Таблиця 2А

Рецептури для вивчення на щурах

№ рец-ри	Компонент (категорія)	Компонент (специфічний)	Кількість	Тверда р-на/рідина (кімн. темп.)
(а)	індолокарбазол оргрозчинник оргрозчинник оргрозчинник вода	Сполука ІІа-12 ПЕГ 1000 ПВП С30 бензиловий спирт вода	5мг/мл 40% 10% 2% 48%	рідина

Продовження таблиці 2А

(b)	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Gelucire® 44/14	5мг/мл 25% 75%	тверда речовина
(c)	індолокарбазол оргрозчинник ПАР ПАР ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Capmul® MCM C-8 Captex® Полісорбат 80	5мг/мл 30% 11% 14% 45%	рідина

Зразки крові відбирали в певні моменти часу. Концентрацію сполуки ІІа-12 в плазмі крові визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Середні величини фармакокінетичних параметрів підсумовувані в таблиці 3 нижче. У таблиці 3 C_{\max} означає максимальну кон-

центрацію в плазмі; T_{\max} означає час досягнення максимальної концентрації в плазмі; $T_{1/2}$ означає середній період напіввиведення; AUC_{0-4} означає площу під кривою (кривою концентрації в плазмі від часу); $F\%$ означає абсолютну біодоступність (загальна доза/ AUC).

Таблиця 3

Сумарні фармакокінетичні дані

Спосіб введення/ рецептури	Доза, мг/кг	C_{\max} , нг/мл	T_{\max} , година	$T_{1/2}$, година	AUC_{0-4} , нг*година/мл	$F\%$
в. в. (а)	4,0	НА	НА	0,9	2541	НА
п. о. (а)	8,0	26,43	2,0	1,6	123	2,4
п. о. (b)	10,6	102,57	2,8	3,3	442	6,6
п. о. (c)	10,6	108,39	3,5	1,4	520	7,7

НА - не аналізували

Пероральна біодоступність була нижче для гідрофільної рецептури (а), чим для частинкоутворювальних композицій (b) і (c). Ці дані підтверджують, що біодоступність у щурів може бути істотно поліпшена, тобто більш ніж на 300%, при застосуванні частинкоутворювальної композиції винаходу.

Біодоступність у собак

Біодоступність двох рідких рецептур сполуки ІІа-12 визначали на собаках породи fasted beagle. Використовуючи метод перехресного дослідження, дві окремі рецептури, рецептури 16 і 18 з таблиці 1, вводили групам з 6 собак. Внутрішньовенну дозу включали в перехресний метод як третю рецептуру. Кожна собака отримувала 10мг дозу сполуки ІІа-12. Концентрацію в плазмі, яку визначали методом ВЕРХ з флуоресцентною детекцією, нормалізували на дозу 1мг/кг. Визначали фармакокінетичні параметри, включаючи максимальну концентрацію в плазмі (C_{\max}), час досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{\max}), середній період напіввиведення ($t_{1/2}$), площу під кривою (AUC_{0-4}) і абсолютну біодоступність ($F\%$).

Часовий профіль концентрації в плазмі сполуки ІІа-12 після внутрішньовенної дози 1мг/кг описували відкритою двокамерною моделлю із середньою величиною об'єму розподілу 0,96л/кг (в діапазоні 0,7-1,43л/кг) і 1,35л/кг (в діапазоні 0,69-2,02л/кг) для V_c і V_b , відповідно. Концентрація в плазмі зменшувалася з кінцевим періодом напіввиведення 1,16 годин (діапазон змін 0,89-1,38 годин). Кліренс в плазмі сполуки ІІа-12 після внутрішньовенного болюса 1мг/кг дози собаці становив

0,79л/година/кг (діапазон змін 0,40 1,08л/година/кг).

Сполука ІІа-12 швидко адсорбується з обох рідких рецептур з максимальною концентрацією, що реєструється в межах двох годин після введення дози. Максимальні концентрації в середньому становили 269 ± 175 нг/мл (діапазон змін 94-469нг/мл) і 219 ± 143 нг/мл (діапазон змін 96-458нг/мл) для Твін/пропіленкарбонат/пропіленгліколь і Твін/пропіленгліколь рецептур, відповідно. Абсолютна біодоступність для цих двох рецептур була дуже близька, складаючи в середньому $41,6 \pm 8,4$ і $39,3 \pm 11,3$ процентів, відповідно.

З використанням сполуки ІІа-12, включеної в рецептури неводних частинкоутворювальних композицій, проводили окреме вивчення біодоступності на собаках. Визначали фармакокінетичні параметри після перорального введення восьми різних композицій. Дозування складало по 50мг сполуки ІІа-12 на собаку на день. Кожну рецептуру оцінювали на групі з трьох собак, використовуючи метод паралельного дослідження.

Гончих собак масою 7,9-14,2кг використовували в дослідженні. Собак витримували без їжі протягом ночі перед введенням ліків, але в умовах вільного доступу до води. Харчування поверталося на колишній рівень по закінченні експерименту.

Кожну рецептуру (капсула або рідина) вводили групам з трьох собак в дозі 50мг. Рецептури були такі, як представлено в таблиці 4 нижче. Рецептури С і D не були частинкоутворювальними композиціями.

Таблиця 4

Рецептури для вивчення на собаках

№ рец-ри	Компонент (категорія)	Компонент (специфічний)	Кількість	Тверда р-на/рідина (кімн. темп.)
A	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Gelucire®	25мг/мл 40% 60%	напівтверда речовина без капсули
B	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Gelucire®	25мг/мл 40% 60%	напівтверда речовина в капсулі
C	індолокарбазол решта ПАР	Сполука ІІа-12 кроскармелоза додецилсульфат натрію	50мг/мл 5мг 5мг	тверда речовина в капсулі
D	індолокарбазол оргрозчинник оргрозчинник вода	Сполука ІІа-12 ПЕГ 1000 сорбітол вода	50мг/мл 70% 21% 9%	тверда речовина в капсулі
E	індолокарбазол оргрозчинник ПАР ПАР ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Captex® 200 Capmul® MCM полісорбат 80	25мг/мл 30% 14% 11% 45%	рідина
F	індолокарбазол оргрозчинник ліпід ПАР ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь Captex® 200 Centrolene® A полісорбат 80	25мг/мл 30% 14% 11% 45%	рідина
G	індолокарбазол оргрозчинник ПАР ПАР ПАР	Сполука ІІа-12 Пропіленгліколь Captex® 200 Imwitor® 308 полісорбат 80	25мг/мл 30% 14% 11% 45%	рідина
H	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь полісорбат 80	25мг/мл 50% 50%	рідина
I	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь поліоксистеарат 40	25мг/мл 10% 90%	тверда речовина
J	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь поліоксил рицинова олія 35	25мг/мл 10% 90%	рідина
K	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 ПЕГ 1450 поліоксамер 80	25мг/мл 70% 30%	тверда речовина
L	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 ПЕГ 400 поліоксилстеарат 40	25мг/мл 50% 50%	тверда речовина
M	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-12 пропіленгліколь полісорбат 80	25мг/мл 50% 50%	рідина

Контрольну рецептуру і рецептури А-С вводили протягом першого тижня вивчення. Рецептури D-G вводили після однотижневого періоду вимивання. Рідкі рецептури А, Е, F і G ретельно перемішували перед дозуванням. Кожну рідку дозу (2мл) вміщували в шприц і впорскували глибоко в глотку кожної собаки, з подальшим впорскуванням

10мл води. Ту ж саму кількість води вводили кожній собаці, що отримувала капсульну рецептуру.

Гепаринізовані зразки крові відбирали з яремної вени кожної собаки перед введенням лікарського засобу і через 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9 і 15 годин після введення кожної рецептури. Зразки крові швидко охолоджували на крижаній бані. Протягом двох годин після відбору, зразки центрифугували.

гували (2500об./хв. протягом 10хв.), плазму збирали в поліпропіленові пробірки і заморожували при -20°C для подальшого аналізу.

Рівень сполуки ІІа-12 в плазмі визначали методом ВЕРХ, як описано нижче. Концентрацію в плазмі в кожному зразку розраховували шляхом лінійної регресії по методу найменших квадратів (незважених) з відношення площ піків (зразок/внутрішній стандарт) вколотих стандартів плазми собак по відношенню до концентрації. Концентрації в плазмі нормалізували на дозу 5мг/кг.

Середні величини (\pm стандартне відхилення, $n=3$) фармакокінетичних параметрів підсумовувані в таблиці 5 нижче. В таблиці 5 C_{\max} означає максимальну концентрацію в плазмі; T_{\max} означає час досягнення максимальної концентрації в плазмі; $T_{1/2}$ означає середній період напіввиведення; AUC_{0-4} означає площу під кривою (кривою концентрації в плазмі від часу) і % рецептури Н означає відносну біодоступність.

Таблиця 5

Сумарні фармакокінетичні дані

Рец-ра	C_{\max} , нг/мл	T_{\max} , година	$T_{1/2}$, година	AUC_{0-4} , нг*година/мл	% рец-ри Н
A	1935,8 \pm 455,7	1,5	0,83	5860,0 \pm 1062,5	80,3
B	2468,1 \pm 766,0	0,5	-	7608,0 \pm 3267,4	104,2
C	11,2 \pm 6,0	2,3	1,94	46,8 \pm 25,0	9,6
D	940,9 \pm 501,9	2,0	1,15	2964,3 \pm 1851,6	40,6
E	784,6 \pm 1010,3	1,3	1,07	2204,2 \pm 2804,4	30,2
F	2260,6 \pm 690,7	1,5	0,90	4761,4 \pm 4465,4	88,9
G	1746,4 \pm 1820,5	1,7	1,19	6491 \pm 1766,3	64,0
H	2736,2 \pm 2154,1	1,0	1,14	7199,8 \pm 4395,4	100
I	1045 \pm 420,5	1,6	1,1	3590,0 \pm 1468	89,7
J	608,5 \pm 466,5	1,8	1,2	2143,2 \pm 1542,7	53,5
K	1373,0 \pm 789,4	1,6	1,1	4480,2 \pm 2576,5	111,9
L	1138,8 \pm 609,2	1,9	1,1	3703,9 \pm 1706,5	92,5
M	1305,0 \pm 148,9	1,4	1,1	4004,0 \pm 604,3	100

Площу під кривою від 0 до t годин (остання виміряна часова точка концентрації в плазмі) після введення лікарського засобу розраховували з використанням лінійної формули трапецій для профілів плазма-час. Площу, що залишилася, яка екстраполюється в нескінченність, визначену як кінцева виміряна концентрація в плазмі (C_t) поділена на кінцеву константу швидкості елімінування, додають до AUC_{0-t} для отримання загальної площі під кривою (AUC_{0-4}). Біодоступність по відношенню до контрольної рецептури розраховують розподілом AUC_{0-4} для кожної рецептури на таку для контрольної рецептури.

Концентрацію сполуки ІІа-12 в плазмі визначали методом ВЕРХ з флуоресцентною детекцією, після рідинної екстракції зразків сумішшю етилацетат:гексан (1:1, об.) при нейтральних рН. Після випарювання органічного розчинника зразки відновлювали послідовними аліквотами метанолу і 0,1% трифтороцтової кислоти у воді (кінцеве співвідношення 1:1, об.). Вихідну сполуку і внутрішній стандарт (сполука ІІа-4) відділяли від забруднювачів, що спільно екстрагуються з плазми на 25см \times 4,6см 5мкм Prodigy колонці. Рухома фаза

складалася з суміші ацетонітрил:метанол:0,01 перхлорат тетраметиламонію у 0,1% водній трифтороцтової кислоти (45:5:55). Швидкість потоку була 1,0мл/хв. Флуоресцентну детекцію ($\lambda_{em}=288$ нм, $\lambda_{ex}=390$ нм) використовували для кількісного аналізу аналітів. Хроматографічний аналіз для індолюкарбазолу лінійний в діапазоні концентрацій 0-5000нг/мл. Ці дані означають, що біодоступність у собак може бути значно поліпшена, тобто більш ніж на 300%, при застосуванні частинкоутворювальних композицій винаходу.))

Біодоступність у мавп

Вивчення біодоступності з використанням сполуки ІІа-51, включеної в неводну частинкоутворювальну композицію, проводили з використанням мавп. Вимірювали фармакокінетичні параметри після внутрішньовенного (в. в.) і перорального (п. о.) введення. Група, що тестується, складалася з чотирьох самців мавп *супомолгус*. Внутрішньовенно дозу вводили у вигляді болюса з дозою 3мг/кг. Пероральні дози вводили у вигляді м'яких желатинових капсул з дозою 10мг/кг (2 капсули/на одну мавпу/на одну дозу). Пероральні рецептури були такі, як представлено в таблиці 6 нижче.

Таблиця 6

Рецептури для вивчення на мавпах

№ рец-ри	Компонент (категорія)	Компонент (специфічний)	Кількість	Тверда р-на/рідина (кімн. темп.)
A	індолокарбазол ПАР	Сполука ІІа-51 Imwitor® 308	20мг/мл 100%	тверда речовина
B	індолокарбазол ПАР ПАР	Сполука ІІа-51 Imwitor® 308 Pluronic® F68	20мг/мл 70% 30%	тверда речовина
C	індолокарбазол ПАР ПАР оргрозчинник	Сполука ІІа-51 Imwitor® 308 Pluronic® F68 пропіленглі- коль	20мг/мл 70% 20% 10%	тверда речовина
D	індолокарбазол оргрозчинник ПАР	Сполука ІІа-51 ПЕГ 1450 Pluronic® F68	20мг/мл 70% 30%	тверда речовина

Рецептура для внутрішньовенного введення була: ПЕГ 1450:Pluronic F68:гідроксипропіл-β-циклодекстрин:вода.

Зразки крові відбирали в певні моменти часу. Концентрацію сполуки ІІа-51 в плазмі крові визначали методом ВЕРХ із оберненою фазою. Фармакокінетичні параметри оцінювали непараметричним методом. Середні величини

фармакокінетичних параметрів підсумовані в таблиці 7 нижче. У таблиці 7 C_{\max} означає максимальну концентрацію в плазмі; T_{\max} означає час досягнення максимальної концентрації в плазмі; $T_{1/2}$ означає середній період напіввиведення; AUC_{0-4} означає площу під кривою; $F\%$ означає абсолютну біодоступність.

Таблиця 7

Сумарні фармакокінетичні дані

Спосіб введення/ Рецептури	C_{\max} , нг/мл	T_{\max} , година	$T_{1/2}$, година	AUC_{0-4} , нг*година/мл	$F\%$
в. в.	НА	НА	3,0	2498,1±347,6	НА
п. о. А	31,2±15,1	4	4,7-7,2	392,8±173,0	4,3
п. о. В	67,5±8,9	4	4,7-7,2	613,7±270,3	6,8
п. о. С	77,6±12,4	4	4,7-7,2	678,6±230,5	7,3
п. о. D	90,5±25,2	1,3	4,7-7,2	977,3±59,8	10,2

НА - не аналізували

Після внутрішньовенної дози середня величина кліренса становила $1,1 \pm 0,1$ л/година/кг, і середній об'єм розподілу становив $4,9 \pm 0,7$ л/кг. Результати показують, що після внутрішньовенного введення сполука ІІа-51 мала великий об'єм розподілу, швидкий кліренс і середній $T_{1/2}$. У пероральних дозах рецептура D мала найкращу біодоступність, ніж інші рецептури, що досліджуються в даному експерименті. Сполуки ІІа-51 краще адсорбувалося з гідрофільних, ніж з ліпофільних час-

тинок, показуючи залежну від рецептури адсорбцію.

Як буде очевидно фахівцям в даній галузі, численні модифікації і варіації даного винаходу можливі в світлі вищеведеного опису. Таким чином, зрозуміло, що в об'ємі прикладеної формули даний винахід може бути практично використаний інакше, ніж конкретно описано в даному описі, і об'єм винаходу передбачає здійснення всіх таких варіацій.