



УКРАЇНА

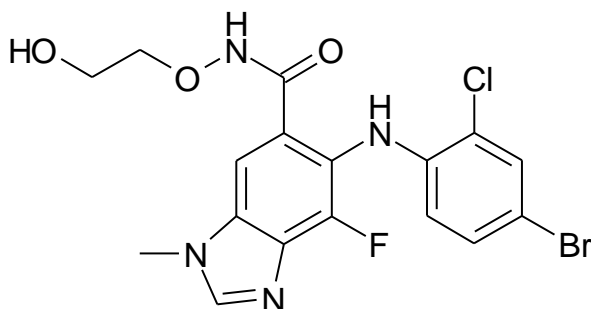
(19) **UA** (11) **101654** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 9/48** (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61K 31/4184** (2006.01)**C07D 235/06** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2010 12519****(22)** Дата подання заявки: **26.03.2009****(24)** Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.04.2013****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **61/040,372****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **28.03.2008****(33)** Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **10.12.2010, Бюл.№ 23****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.04.2013, Бюл.№ 8****(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/GB2009/050293,
26.03.2009****(72)** Винахідник(и):**Бейтман Нікола Френсіс (GB),
Геллерт Пол Річард (GB),
Хілл Кетрін Джейн (GB)****(73)** Власник(и):**АСТРАЗЕНЕКА АБ,
S-151 85 Sodertalje, Sweden (SE),
АРРЕЙ БІОФАРМА, ІНК.,
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301,
United States of America (US)****(74)** Представник:**Петров Андрій Володимирович, реєстр.
№139****(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
WO 2007/076245 A; 05.07.2007**(54) МАТРИКСНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ГІДРОСУЛЬФАТУ (2-ГІДРОКСІЕТОКСІ)АМІДУ 6-(4-БРОМ-2-ХЛОРФЕНІЛАМІНО)-7-ФТОР-3-МЕТИЛ-3Н-БЕНЗОІМІДАЗОЛ-5-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ****(57)** Реферат:

Винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять гідросульфат (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти та його сольвати, їх кристалічні форми та аморфні форми, застосування вказаних композицій як лікарського засобу та способів одержання вказаних композицій.

UA 101654 C2

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять кислоту сірчаної кислоти сіль (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (далі в даній заявці позначається як "Агент"), зокрема, композицій, що доставляються перорально, які містять Агент; застосування вказаних композицій як лікарського засобу; та способів одержання вказаних композицій.

Агент розкривається у міжнародній патентній заявці WO 2007/076245 та являє собою потужний інгібітор MEK. Агент являє собою кислоту сірчаної кислоти сіль сполуки зі структурою формули I:



I

Агент має антипроліферативну активність та, як очікується, буде корисним у лікуванні захворювань або медичних станів, які опосередковуються повністю або частково MEK, та, зокрема, різних видів раку, таких, як рак мозку, легенів, лускатих клітин, жовчного або сечового міхура, шлунку, підшлункової залози, молочних залоз, голови, шиї, ренального раку, раку нирки, яєчника, передміхурової залози, колоректального раку, раку стравоходу, тестикулярного, гінекологічного раку, раку щитоподібної залози або злоякісної меланоми. Агент може також використовуватися у лікуванні неракового гіперпроліферативного захворювання, такого, як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), ретеннозу або гіпертрофії передміхурової залози (наприклад, доброякісної гіпертрофії передміхурової залози (BPH)) та для лікування інших опосередкованих MEK захворювань, включаючи захворювання підшлункової залози або нирок (включаючи проліферативний гломерулонефрит та індуковане діабетом ниркове захворювання), або для лікування болю у ссавця. Також передбачається, що Агент також буде корисним для запобігання бластоцитарної імплантації у ссавця або для лікування захворювання, пов'язаного з васкулогенезом або ангиогенезом у ссавця. Такі захворювання можуть включати пухлинний ангиогенез, хронічне запальне захворювання, таке, як ревматоїдний артрит, атеросклероз, запальне захворювання кишечника, захворювання шкіри, такі, як псоріаз, екзема, та склеродерму, діабет, діабетичну ретинопатію, ретролентальну фіброплазію, вікову дегенерацію жовтої плями, гемангіому, гліому, меланому, саркому Капоші та рак яєчника, молочної залози, легенів, підшлункової залози, передміхурової залози, кишечника та епідермоїдний рак.

Форма вільної основи Агента (тобто, (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти) була класифікована як сполука класу 4 BCS (відповідно до Фармацевтичної Системи Класифікації, як визначено у Керівництві для промисловості: Виключення in vivo досліджень біодоступності та біоеквівалентності для дозованих твердих пероральних форм негайного вивільнення на основі Біофармацевтичної Системи Класифікації), що свідчить про те, що вона має низьку швидкість солюбілізації/розчинності та низьку проникність. Такі сполуки типово демонструють низьку та/або змінну біодоступність та, крім того, біодоступність форми вільної основи Агента з традиційної композиції для таблеток є відносно слабкою (~18 % у собак).

Заявники раніше ідентифікували специфічну форму солі (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти, яка демонструє унікальні фармацевтичні властивості, що робить її особливо прийнятною для застосування як лікарського засобу. Ця специфічна форма солі, зокрема, кислота сірчаної кислоти сіль (1:1 лікарський засіб: H₂SO₄) (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (вище та нижче в даній заявці позначається як "Агент"), була розкрита у WO 2007/076245. Ця сіль є кристалічною та несподівано була виявлена як така, що володіє поліпшеними фармацевтичними властивостями при порівнянні з формою вільної основи Агента та іншими солями (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-

метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти. Зокрема, швидкість розчинення цієї солі, а також її біодоступність, були виявлені як особливо високі при порівнянні з формою вільної основи Агента та іншими солями (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти.

Для того, щоб рецептувати фармацевтично активну сполуку, таку, як Агент, у вигляді прийнятної дозованої форми, активна сполука повинна додатково володіти прийнятними біофармацевтичними властивостями, такими, як здатність до солюбілізації та властивості розчинення, а також, відповідно, володіти прийнятною стабільністю та властивостями, що роблять її прийнятною для обробки. У цьому зв'язку особлива проблема виникає з Агентом. Форма вільної основи Агента є слабко основною сполукою та має дві основні групи зі значеннями pK_a приблизно 2,7 та 8,2. Значення pK_a виражає силу кислоти та основи, тобто тенденцію кислоти втрачати протон або тенденцію основи приймати протон (Bronsted J.N. Rec.trav. Chim. (47), 718, 1923). Агент (тобто кисла сірчаноокисла сіль) є таким, зокрема, таким, що здатний до дисоціації з утворенням своєї форми вільної основи під час процесів рецептування та/або зберігання. Таке перетворення є небажаним, оскільки форма вільної основи Агента володіє більш низькими фармакологічними властивостями, зокрема, стосовно швидкості солюбілізації та розчинення. Крім того, необхідно уникати такого перетворення, оскільки очікується, що це може спричинити зниження біодоступності та/або призвести до підвищення варіабельності концентрацій у плазмі крові між різними пацієнтами та у того самого пацієнта, ці обидві причини можуть приводити до зниження оптимального рівня лікування пацієнтів.

Таким чином, існує потреба у фармацевтичній композиції, що містить Агент (тобто кислу сірчаноокислу сіль), зокрема, у композиціях, в яких стабільність Агента підтримується під час процесів обробки та зберігання для забезпечення прийнятної абсорбції та/або в яких біодоступність Агента досягається під час дозування.

Згідно з першим аспектом даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, що включає Агент та матриксний носій, де матриксний носій суттєво складається з одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв, вибраних з наступних:

- (a) d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат;
- (b) поліглікозильовані гліцериди;
- (c) поліетиленгліколі (ПЕГ); та
- (d) тверді жири;

та де Агент є диспергованим у матриксному носії.

Ми несподівано виявили, що стабільність Агента може підтримуватися у композиціях даного винаходу. Багато матеріалів, що є прийнятними для утворення матриксного носія, є традиційно відомими в галузі техніки, такі, як наприклад, емульгатори, солюбілізувальні агенти та енхансери абсорбції, та використовуються для поліпшення кінетик розчинення та біодоступності погано розчинних лікарських засобів. Проте заявники несподівано виявили, що такі наповнювачі можуть також використовуватися як інертні матриксні носії для стабілізації Агента у його формі кислої сірчаноокислої солі під час фармацевтичної обробки та довгострокового зберігання.

Згідно з цим композиції даного винаходу забезпечують засоби стабілізації Агента в його кислій сірчаноокислій формі під час обробки композиції та подальшого довгострокового зберігання, та, як наслідок, забезпечують той факт, що прийнятна абсорбція та/або біодоступність Агента досягається під час дозування.

Додаткова перевага даного винаходу стосується процесу виробництва, що використовується для одержання прийнятних композицій згідно з даним винаходом. У той час як більшість традиційних процесів рецептування, таких, як ті, що використовуються для рецептування форм дозування у вигляді таблеток, можуть втягувати велику кількість довготривалих та складних етапів, що можливо буде призводити до нестабільності Агента, композиції даного винаходу можуть бути одержані шляхом відносно простих та здатних до змін процесів.

Матриксний носій

Матриксний носій включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, згаданих вище. Матриксний носій може включати єдиний фармацевтично прийнятний носій, вибраний з груп, визначених вище, або, альтернативно, він може включати суміш. Фармацевтично прийнятний носій є вибраним з будь-якої однієї з наступних груп:

- (a) d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат;
- (b) поліглікозильовані гліцериди;
- (c) поліетиленгліколі; та
- (d) тверді жири.

D-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат (що також є відомим як вітамін E TPGS) являє собою водорозчинну похідну природного вітаміну E та має подвійну природу, подібну до амфіфільності, гідрофільності та ліпофільності. Вітамін E TPGS одержують шляхом естерифікації кристалічного сукцинату d-α-токоферилової кислоти за допомогою поліетиленгліколю (див. Фармакопея США 25 – Національний Формуляр 20). Вітамін E TPGS є також відомим завдяки його застосування при фармацевтичних призначеннях як емульгатора, солюбілізувального агента та енхансера абсорбції, при цьому WO 96/36316, US 5891845 та WO 00/76482 можуть бути наведені як приклади. Див. також "Eastman Vitamin E TPGS" Eastman Brochure, Eastman Chemical Co., Kingsport, Tenn. (November 2002) для додаткової інформації про застосування вітаміну E TPGS при таких призначеннях.

Поліглікозильовані гліцериди являють собою суміші гліцеридів жирних кислот та естерів поліоксіетилену з жирними кислотами. У цих сумішах жирні кислоти є насиченими або ненасиченими, а гліцериди є моно-, ди- або тригліцеридами або їх сумішами у будь-яких співвідношеннях. Приклади прийнятих поліглікозильованих гліцеридів включають, але не обмежені, каприлокапроїл макрогліцериди (наприклад, Лабразол), олеоїл макрогліцериди (наприклад, Лабрафіл M1944 CS), лінолеоїл макрогліцериди (наприклад, Лабрафіл M2125 CS), лауроїл макрогліцериди (наприклад, лауроїл макрогол-32 гліцериди) та стеароїл макрогліцериди, наприклад, Гелуцир 50/13 (див. PhEur 6^е видання, 2008 для додаткових подробиць щодо цих поліглікозильованих гліцеридів). В особливій групі композицій поліглікозильовані гліцериди, що містяться у матричному носії, мають значення гідрофільно/ліпофільного балансу (HLB) більше 10. У додатковій особливій групі композицій поліглікозильовані гліцериди, що містяться у матричному носії, є здатними до диспергування у воді. У додатковій особливій групі композицій поліглікозильовані гліцериди являють собою лауроїл макрогліцериди або стеароїл макрогліцериди. Ще в одній додатковій особливій групі композицій поліглікозильовані гліцериди являють собою лауроїл макрогол-32 гліцериди або Гелуцир 50/13. Ще в одній додатковій особливій групі композицій поліглікозильовані гліцериди являють собою лауроїл макрогол-32 гліцериди. Лауроїл макрогол-32 гліцериди (комерційно забезпечуються як Гелуцир 44/14 або Акконон® C-44, EP) являють собою насичений поліглікозильований гліцерид, що складається з моно-, ди- або тригліцеридів та моно- та ди-жирних кислот поліетиленгліколю (ПЕГ). Лауроїл макрогол-32 гліцериди є напівтвердими/твердими при кімнатній температурі та мають точку плавлення при 44 °C, їх одержують шляхом реакції гідрогенізованої олії ядра кокосового горіха з поліетиленгліколем 1500.

Поліетиленгліколі USP (ПЕГи), що альтернативно є відомими як макроголи (див. PhEur 6^е видання 2008) являють собою гідрофільні полімери оксіетилену. ПЕГи, які мають середню молекулярну вагу більшу за 900 дальтон, в загальному випадку є напівтвердими або твердими при кімнатній температурі. Прийнятний інтервал середньої молекулярної ваги для ПЕГів у даному винаході складає від 900 до 35000 дальтон. Прийнятні комерційно доступні продукти включають, але не обмежені, ПЕГ 900, ПЕГ 1000, ПЕГ 1450, ПЕГ 2000, ПЕГ 6000 та ПЕГ 20000. В особливій групі композицій ПЕГ(и), що є присутнім(и) у матричному носії, мають інтервал середньої молекулярної ваги від 900 до 25000 дальтон. У додатковій особливій групі композицій цього втілення цей ПЕГ має середню молекулярну вагу приблизно 6000 дальтон. Ще в одній додатковій групі композицій цього втілення ПЕГ має середню молекулярну вагу приблизно 20000 дальтон.

Тверді жири являють собою тверді суміші моногліцеридів, дигліцеридів та тригліцеридів, які є практично не розчинними у воді. Приклади прийнятих твердих жирів включають, але не обмежені, Гелуцир 33/01 (див. USP-NF "твердий жир"), Гелуцир 39/01 (див. USP-NF та EP "твердий жир") та Гелуцир 43/01 (див. EP 3^е видання та USP24/NF19 "твердий жир").

Згідно з одним втіленням винаходу матриксний носій складається з одного або більше фармацевтично прийнятих носіїв, вибраних з наступних:

- (a) d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат;
- (b) поліглікозильовані гліцериди; та
- (c) поліетиленгліколі (ПЕГи);

де Агент є диспергованим у матричному носії.

У додатковому втіленні винаходу матриксний носій являє собою вітамін E TPGS.

Ще в одному додатковому втіленні винаходу матриксний носій являє собою поліглікозильований гліцерид. Є прийнятним, коли поліглікозильований гліцерид являє собою лауроїл макрогол-32 гліцериди або Гелуцир 50/13, зокрема, лауроїл макрогол-32 гліцериди.

У додатковому втіленні винаходу матриксний носій включає суміш вітаміну Е TPGS та принаймні один поліглікозильований гліцерид. Є прийнятним, коли принаймні один поліглікозильований гліцерид, присутній у цьому втіленні, являє собою лауроїл макрогол-32 гліцериди, також є прийнятним, коли лауроїл макрогол-32 гліцериди присутні у кількості, що становить 1-60 % від ваги компоненту матриксного носія композиції, та прийнятним чином, приблизно 30-55 %, та ще більш прийнятно, приблизно 50 % від ваги компоненту матриксного носія композиції. Бажано, коли, лауроїл макрогол-32 гліцериди є єдиним поліглікозильованим гліцеридом, присутнім у цьому втіленні.

У додатковому втіленні винаходу матриксний носій включає суміш вітаміну Е TPGS та принаймні один ПЕГ. Є прийнятним, коли принаймні один ПЕГ, що є присутнім у цьому втіленні, має середню молекулярну вагу від 900 до 25000 дальтон, та є прийнятним, коли ПЕГ є присутнім у кількості, що становить 1-30 % від ваги компоненту матриксного носія композиції, прийнятним чином приблизно 5-15 %, та ще більш прийнятно приблизно 10 % від ваги компоненту матриксного носія композиції. Бажано, коли існує тільки один ПЕГ, що є присутнім у цьому втіленні. В особливій групі композицій цього втілення такий ПЕГ має середню молекулярну вагу 6000 дальтон. Ще в одній додатковій групі композицій цього втілення ПЕГ має середню молекулярну вагу 20000 дальтон. Ще в одній додатковій групі композицій цього втілення ПЕГ має середню молекулярну вагу 1000 дальтон.

При цьому є зрозумілим, що термін "приблизно", як використовується в даній заявці вище для співвідношення наповнювачів, таких, як лауроїл макрогол-32 гліцериди або ПЕГ, у компоненті матриксного носія композиції, відноситься до ± 2 % від ваги компоненту матриксного носія.

Є прийнятним, коли композиція містить від 40 до 99 % від ваги, зокрема, від приблизно 60 до 95 % від ваги, зокрема, від приблизно 65 до 95 % від ваги матриксного носія.

В особливій групі композицій даного винаходу композиція містить приблизно 90-95 % від ваги матриксного носія та, зокрема, приблизно 95 % від ваги матриксного носія.

В особливій додатковій групі композицій даного винаходу композиція містить від приблизно 85 до 90 % від ваги матриксного носія та, зокрема, приблизно 90 % від ваги матриксного носія.

Ще в одній додатковій особливій групі композицій даного винаходу композиція містить від приблизно 75 до 85 % від ваги матриксного носія та, зокрема, приблизно 80 % від ваги матриксного носія.

Ще в одній додатковій особливій групі композицій даного винаходу композиція містить від приблизно 65 до 80 % від ваги матриксного носія та, зокрема, приблизно 70 % від ваги матриксного носія.

При цьому є зрозумілим, що термін "приблизно", коли стосується співвідношення матриксного носія композиції, відноситься до ± 2 % від загальної ваги композиції. Як приклад, якщо кажуть, що композиція містить приблизно 70 % від ваги матриксного носія, то це буде охоплювати композиції, що містять від 68 до 72 % від ваги матриксного носія.

Ще в одній додатковій особливій групі композицій даного винаходу композиція містить 79-81 %, наприклад, 79,83 %, від ваги матриксного носія.

Агент

Типово, Агент буде присутнім у кількості, що знаходиться в інтервалі від 1 до 50 %, прийнятним чином, від приблизно 1 до 35 % та особливо від приблизно 5 до 30 % від ваги композиції. В особливій групі композицій Агент буде присутнім у кількості приблизно 5 % від ваги заключної композиції. У додатковій особливій групі композицій Агент буде присутнім у кількості приблизно 10 % від ваги заключної композиції. Ще в одній додатковій особливій групі композицій Агент буде присутнім у кількості приблизно 20 % від ваги заключної композиції. Ще в одній додатковій особливій групі композицій Агент буде присутнім у кількості приблизно 30 % від ваги заключної композиції. Ще в одній додатковій особливій групі композицій Агент буде присутнім у кількості 19-21 %, наприклад, 20,17 %, від ваги заключної композиції.

При цьому є зрозумілим, що термін "приблизно", коли стосується співвідношення Агента, присутнього у композиції, відноситься до ± 2 % від загальної ваги композиції.

Є прийнятним, коли одинична доза композиції згідно з винаходом може містити від 0,01 мг до 500 мг Агента. Є прийнятним, коли кожна терапевтична доза композиції буде містити достатню кількість Агента для забезпечення добової дози Агента в одній або більше одиницях. Прийнятні кількості Агента в одиничних дозах в різних втіленнях включають, наприклад, приблизно 6,05, 12,1, 18,15, 30,25, 60,5, 72,6, 78,65, 84,7, 90,75, 96,8, 102,85, 108,9, 114,95, 121, 151,25, 181,5, 242, 302,5, 363, 423,5, 484 мг або більше залежно від дози, що є необхідною, та від конкретної форми фармацевтичної композиції. В окремому втіленні одинична доза композиції містить від 1 мг до 150 мг Агента та, зокрема, від 50 мг до 130 мг Агента, наприклад,

приблизно 72,6, 78,65, 84,7, 90,75, 96,8, 102,85, 108,9, 114,95 або 121 мг Агента, та особливо 72,6, 78,65, 84,7, 90,75 або 96,8 мг Агента. Термін "приблизно", як використовується безпосередньо вище в даній заявці, визначається як ± 2 мг від вказаної вагової кількості. В окремому втіленні одинична доза композиції містить 90,75 або 60,5 мг Агента. В окремому втіленні одинична доза композиції містить 60,5 мг Агента.

Агент може використовуватися у різних формах, які усі включаються в об'єм даного винаходу. Такі включають аморфні або кристалічні форми, безводні форми, а також сольвати та гідрати. В особливій групі композицій Агент є кристалічним та знаходиться в безводній формі.

Ми виявили, що Агент може бути стабілізований у прийнятному матричному носії даного винаходу. Як використовується в даній заявці, термін "стабілізований" означає, що активний інгредієнт ((2-гідроксіетокси)амід 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти), що є присутнім у композиції після обробки та/або зберігання, є суттєво присутнім у вигляді кислоти сірчаної солі, тобто у вигляді Агента, на відміну від форми вільної основи Агента. Спеціаліст в даній галузі техніки може легко оцінити, що зазначення кількості форми вільної основи Агента та кількості Агента (тобто форми кислоти сірчаної солі) у композиції може бути одержане при використанні методик, таких, як, наприклад, XRPD та ^{19}F ЯМР спектроскопії твердого тіла, та може також піддаватися моніторингу шляхом аналізу розчинення.

Як використовується в даній заявці, термін "диспергований" описує двофазну систему, де одна фаза складається з Агента, що розподіляється у другій фазі, яка включає матричний носій, при цьому Агент являє собою дисперговану фазу, а матричний носій, що включає цю фазу, є безперервною фазою. В особливій групі композицій Агент, що утворює "дисперговану фазу" знаходиться у формі тонко подрібнених частинок, які є розподіленими у "другій фазі", що включає матричний носій. В особливій групі композицій більше 60 % від ваги загальної кількості Агента, що є присутнім у композиції, є диспергованими. Ще в одній особливій групі композицій більше 90 % та переважно більше 95 % від ваги загальної кількості Агента, що є присутнім у композиції, є диспергованими. Спеціаліст в даній області техніки зможе оцінити, що зазначення співвідношення лікарського засобу, що є присутнім у формі твердої дисперсії, може бути встановлене при використанні методик, таких, диференціальна сканувальна калориметрія (DSC), термічний гравіметричний аналіз (TGA), диференціальна сканувальна калориметрія та ^{19}F спектроскопія ЯМР твердого тіла. Кваліфікований спеціаліст в даній галузі техніки зможе оцінити, що кристалічність лікарського засобу у композиції може бути визначена при використанні методик, таких, як наприклад, дифракція рентгенівських променів.

В особливій групі композицій даного винаходу розмір частинок диспергованого Агента може варіювати від приблизно 1 до 20 мікрон. Є бажаним, коли диспергований Агент має розподіл розміру частинок, такий, що 90 % частинок мають діаметр, менший за 15 мікрон.

В одному втіленні винаходу Агент є диспергованим у матричному носії та не містить додаткових розчинників або допоміжних агентів. Композиції цього втілення можуть бути одержані з особливо високим завантаженням Агента, і це є бажаним, оскільки додаткові компоненти часто мають недоліки, такі, як потенційно підвищений ризик токсичності та збільшений розмір дозованої форми, ці обидва недоліки можуть здійснювати свій внесок у погане дотримання режиму прийому пацієнтом та у прийнятність лікування.

Згідно з додатковим аспектом даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) Агент; та

(ii) матричний носій;

де матричний носій має будь-які визначення, приведені вище;

та де Агент є диспергованим у матричному носії, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

Як використовується в даній заявці, термін "напівтвердий" описує компонент або композицію, яка має жорсткість та в'язкість, які є проміжними між твердою речовиною та рідиною. Напівтверді речовини не мають такої текучості, як порошок, та не є рідкими при кімнатній температурі (тобто, вони мають точку плавлення, яка є вищою за кімнатну температуру). Як використовується в даній заявці, термін "затвердіння" означає утворення твердої або напівтвердої речовини. Під кімнатною температурою розуміють значення температури в інтервалі від 18 до 23 °C.

Згідно з додатковим аспектом даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) Агент; та

(ii) матриксний носій, що суттєво складається з вітаміну E TPGS;
де Агент є диспергованим у вітаміні E TPGS, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

Згідно з додатковим аспектом даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) Агент; та
(ii) матриксний носій, що суттєво складається з поліглікозильованого гліцериду;
де Агент є диспергованим у поліглікозильованому гліцериді, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

Згідно з додатковим аспектом даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) Агент; та
(ii) матриксний носій, що суттєво складається з вітаміну E TPGS та лауроїл макрогол-32 гліцеридів;

де Агент є диспергованим у матриксному носії, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

Згідно з додатковим аспектом даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) Агент; та
(ii) матриксний носій, що суттєво складається з вітаміну E TPGS та ПЕГ;
де Агент є диспергованим у матриксному носії, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

В окремому втіленні забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) від 15 до 30 (зокрема, від 15 до 25) частин Агента; та
(ii) від 70 до 85 (зокрема, від 75 до 85) частин матриксного носія;
де обидві частини є ваговими та сума частин (i)+(ii) =100, матриксний носій має будь-яке із значень, визначених у даній заявці вище, та Агент є диспергованим у матриксному носії, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

В окремому втіленні забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) від 15 до 25 (зокрема, від 18 до 22) частин Агента; та
(ii) від 75 до 85 (зокрема, від 78 до 82) частин матриксного носія;
де обидві частини є ваговими та сума частин (i)+(ii) =100, матриксний носій має будь-яке із значень, визначених у даній заявці вище, та Агент є диспергованим у матриксному носії, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

В окремому втіленні забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) від 25 до 40 (зокрема, від 25 до 35) частин Агента; та
(ii) від 60 до 75 (зокрема, від 65 до 75) частин матриксного носія;
де обидві частини є ваговими та сума частин (i)+(ii) =100, матриксний носій має будь-яке із значень, визначених у даній заявці вище, та Агент є диспергованим у матриксному носії, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

В окремому втіленні забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) від 25 до 35 (зокрема, від 28 до 32) частин Агента; та
(ii) від 65 до 75 (зокрема, від 68 до 72) частин матриксного носія;
де обидві частини є ваговими та сума частин (i)+(ii) =100, матриксний носій має будь-яке із значень, визначених у даній заявці вище, та Агент є диспергованим у матриксному носії, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

В окремому втіленні забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) від 15 до 25 (зокрема, від 18 до 22) частин Агента; та
(ii) від 75 до 85 (зокрема, від 78 до 82) частин вітаміну E TPGS;
де обидві частини є ваговими та сума частин (i)+(ii) =100;
та де Агент є диспергованим у вітаміні E TPGS, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

В окремому втіленні забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) від 25 до 35 (зокрема, від 28 до 32) частин Агента; та
(ii) від 65 до 75 (зокрема, від 68 до 72) частин вітаміну E TPGS;
де обидві частини є ваговими та сума частин (i)+(ii) =100;
та де Агент є диспергованим у вітаміні E TPGS, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

В окремому втіленні забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) 19-21, наприклад, 20,17, частин Агента; та

(ii) 79-81, наприклад, 79,83, частин вітаміну E TPGS;
де обидві частини є ваговими та сума частин (i)+(ii) =100;
та де Агент є диспергованим у вітаміні E TPGS, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

5 В окремому втіленні забезпечується фармацевтична композиція, що включає:

(i) від 25 до 35 (зокрема, від 28 до 32) частин Агента; та

(ii) від 65 до 75 (зокрема, від 68 до 72) частин матричного носія, що складається із суміші вітаміну E TPGS та принаймні одного поліглікозильованого гліцериду;

де обидві частини є ваговими та сума частин (i)+(ii) =100;

10 та де Агент є диспергованим у вітаміні E TPGS, та принаймні одному поліглікозильованому гліцериді, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

Композиція

Необов'язково у композицію згідно з даним винаходом можуть включатися додаткові наповнювачі за умови, що включення таких наповнювачів не буде несприятливим чином впливати на стабільність форми солі Агента у композиції. Згідно з цим будь-який кваліфікований спеціаліст у даній галузі техніки зможе оцінити, що у деяких втіленнях винаходу Агент, що є присутнім у композиції відповідно до винаходу, може бути диспергованим у суміші, що складається з матричного носія та додаткових наповнювачів, таких, як ті, що описані у деяких конкретних прикладах, що приведені в даній заявці нижче. Додаткові наповнювачі, які можуть бути присутніми, включають, наприклад, консерванти, стабілізатори, емульгатори, антиоксиданти, підсолоджувальні агенти, смакові агенти, агенти для доведення значення рН, агенти, що сприяють диспергуванню (наприклад, поверхнево-активні сполуки, такі, як, наприклад, етоксильована рицинова олія (Кремофор EL), етоксильована гідрогенізована рицинова олія (Кремофор RH40) або полісорбат 80) та модифікатори в'язкості. Такі додаткові наповнювачі є добре відомими спеціалістові в даній галузі техніки та є описаними, наприклад, у Керівництві з фармацевтичних наповнювачів, 4^е видання, Американська фармацевтична асоціація; Теорія та практика промислової фармацевтики, 3^е видання, Lachman та ін. 1986; Фармацевтичні дозовані форми: Таблетки, том 1, 2^е видання, Lieberman, Hebert A., та ін., 1989; Сучасна фармацевтика, Banker, Gilbert та Rhodes, Christopher T, 3^е видання, 1995; та Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^е видання, 2000.

Є прийнятним, коли композиція згідно з даним винаходом знаходиться у формі, адаптованій для перорального введення, наприклад, у формі капсульної композиції або рідкої дисперсії, прийнятної для перорального введення. Прийнятні композиції для капсул є добре відомими та включають наприклад, тверді, рідкі або напівтверді композиції, що містяться у м'яких або твердих желатинових капсулах; капсули з водорозчинних етерів целюлози (наприклад, гіпромелози) або крохмальні капсули.

Згідно з цим додатковий аспект винаходу являє собою фармацевтичну композицію, адаптовану для перорального введення, що включає Агент та матричний носій, де матричний носій має будь-яке значення, як визначено в даній заявці вище; та де Агент є диспергованим у матричному носії.

Ще один додатковий аспект винаходу являє собою фармацевтичну капсульну композицію, що включає Агент та матричний носій, де матричний носій має будь-яке значення, як визначено в даній заявці вище; та де Агент є диспергованим у матричному носії.

Композиції згідно з даним винаходом можуть бути одержані при використанні традиційних способів, що є добре відомими у галузі фармацевтики. Наприклад, в одному конкретному втіленні компонент(и) матричного носія нагрівають до плавлення, та Агент, розмір частинок якого може бути зменшений, наприклад, шляхом подрібнення або мікронізації, поступово вводять у розплавлену суміш при постійному струшуванні/перемішуванні для забезпечення гомогенного розподілу. Розплавлена суміш може потім вноситися у тверді або м'які капсули, після чого її залишають для охолодження з утворенням в'язкої рідини, твердої або напівтвердої маси усередині капсули. Потім капсулу закривають при використанні традиційних способів, відомих у даній галузі техніки, таких, як наприклад, об'єднання за допомогою крайки.

Альтернативно, композиції згідно з даним винаходом можуть бути одержані за допомогою інших відомих способів, таких, як, наприклад, екструзія розплаву або грануляція розплаву (див. A. Royce, J. Drug Dev. Ind. Pharm. 22 (1996) 917-924, G. Verreck, Bull. tech. Gattefossé (2004) 85-95 та J. Breitenbach, Eur. J. Pharm. Biopharm. 54 (2002) 107-117 для деталей прийнятних способів виробництва).

Агент володіє антипроліферативною активністю, та відповідно до цього композиції згідно з даним винаходом є корисними для лікування станів, таких, як ті, що описані у міжнародній патентній заявці WO 2007/076245, що розкриває Агент (тобто кислу сірчанокислу сіль), а також

уWO 03/077914, де представлена форма вільної основи Агента. Наприклад, композиція згідно з даним винаходом є корисною для лікування багатьох загальних видів раку людини, таких, як злоякісна меланома, рак мозку, легенів, лускатих клітин, сечового та жовчного міхура, шлунку, підшлункової залози, молочної залози, рак голови та шиї, ренальний рак, рак нирки, яєчника, передміхурової залози, короректальний рак, рак стравоходу, рак яєчка, гінекологічний рак та рак щитоподібної залози. Додатково очікується, що композиції згідно з даним винаходом будуть корисними для лікування захворювань, що втягують надлишкову проліферацію клітин, таких, як доброякісна гіперплазія шкіри, наприклад, псоріазу, рестенозу або доброякісної гіпертрофії передміхурової залози (BPH). Інші приклади опосередкованих МЕК захворювань, які також можуть лікуватися при використанні Агента, включають захворювання підшлункової залози або нирок (включаючи проліферативний гломерулонефрит та індуковане діабетом ниркове захворювання) або лікування болю у ссавця. Крім того, Агент також може використовуватися для запобігання бластоцитарної імплантації у ссавця, або для лікування захворювання, пов'язаного з васкулогенезом або ангіогенезом у ссавця. Такі захворювання можуть включати пухлинний ангіогенез, хронічне запальне захворювання, таке, як ревматоїдний артрит, атеросклероз, запальне захворювання кишечника, захворювання шкіри, такі, як псоріаз, екзема, та склеродерму, діабет, діабетичну ретинопатію, ретролентальну фіброплазію, вікову дегенерацію жовтої плями, гемангіому, гліому, меланому, саркому Капоші та рак яєчника, молочної залози, легені, підшлункової залози, передміхурової залози, кишечника та епідермоїдний рак.

Додатковий аспект даного винаходу забезпечує фармацевтичну композицію згідно з винаходом, як визначено в даній заявці вище, для застосування як лікарського засобу.

Агент, що присутній у композиціях згідно з даним винаходом, володіє антипроліферативними властивостями, такими, як протиракові властивості, які, як передбачається, походять від його активності щодо інгібування МЕК. Згідно з цим композиція даного винаходу, як передбачається, є корисною у лікуванні захворювань або медичних станів, опосередкованих повністю або частково МЕК, тобто композиція згідно з даним винаходом може використовуватися для одержання МЕК інгібіторного ефекту у теплокровної тварини, яка потребує такого лікування. Таким чином, композиція згідно з даним винаходом забезпечує спосіб лікування проліферації злоякісних пухлин, який характеризується інгібуванням МЕК, тобто композиція згідно з даним винаходом може використовуватися для одержання антипроліферативного ефекту, опосередкованого тільки або частково інгібуванням МЕК. Відповідно до цього композиція згідно з даним винаходом, як очікується, буде корисною у лікуванні раку шляхом забезпечення антипроліферативний ефекту, зокрема, у лікуванні чутливих до МЕК видів раку, таких, як види раку, описані в даній заявці вище.

В одному втіленні згідно з даним винаходом забезпечується фармацевтична композиція згідно з винаходом, як визначено в даній заявці вище, для застосування в одержанні антипроліферативного ефекту у теплокровної тварини (переважно у людини). В іншому втіленні забезпечується фармацевтична композиція згідно з винаходом, як визначено в даній заявці вище, для застосування у лікуванні раку. Ще в одному додатковому втіленні забезпечується фармацевтична композиція згідно з винаходом для застосування у запобіганні або лікуванні пухлин, які є чутливими до інгібування МЕК.

Додатковий аспект даного винаходу забезпечує застосування композиції згідно з винаходом, як визначено в даній заявці вище, у виробництві лікарського засобу для застосування в одержанні антипроліферативного ефекту у теплокровної тварини (бажано людини).

Додатковий аспект даного винаходу забезпечує застосування композиції згідно з винаходом, як визначено в даній заявці вище, у виробництві лікарського засобу для застосування у лікуванні раку.

Додатковий аспект даного винаходу забезпечує спосіб запобігання неприйнятному зниженню біодоступності Агента у пацієнта, який потребує застосування Агента, що включає пероральне введення вказаному пацієнтові фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, як визначено в даній заявці вище.

Додатковий аспект даного винаходу забезпечує застосування фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, як визначено в даній заявці вище, у виробництві лікарського засобу для запобігання неприйнятному зниженню біодоступності Агента.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть вводитися самостійно як базисна терапія або можуть вводитися додаткового до одного або більше інших лікарських засобів та/або способів лікування. Таке сумісне лікування може бути досягнуте шляхом одночасного, послідовного або окремого введення індивідууму компонентів лікування. У галузі медичної онкології є звичайною практикою використовувати комбінацію різних форм лікування

для обробки кожного пацієнта з раком. У медичній онкології інший(інші) компонент(и) такого сумісного лікування на доповнення до композицій даного винаходу можуть являти собою: хірургію, радіотерапію або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати різні категорії терапевтичних агентів, таких, як:

- 5 (i) інші антиангіогенні агенти, такі, як ті, що інгібують ефекти фактора росту судинного ендотелію (наприклад, антитіло до фактора росту судинного ендотелію бевацизумаб [Avastin™], та такі, що працюють за допомогою різних механізмів з тих, що визначені в даній заявці вище (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha v \beta 3$, ангіостатин, разоксин, талідомід, інгібітори MMP-2 (матриксна металопротеїназа 2), інгібітори MMP-9 (матриксної
- 10 металопротеїнази 9), та інгібітори COX-II (циклооксигенази II)), та включаючи агенти націлювання на судини (наприклад, комбрестатин фосфат та сполуки, розкриті в міжнародних патентних заявках WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 та WO 02/08213, а також агенти, що пошкоджують судини, описані в публікації міжнародної патентної заявки WO 99/02166, повне розкриття вказаного документу введене в дану заявку як посилання,
- 15 (наприклад, N-ацетилколінол-О-фосфат));
- (ii) цитостатичні агенти, такі, як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен), агенти, що виявляють знижувальну регуляцію естрогенового рецептора (наприклад, фулвестрант), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летразол, воразол, ексеместан),
- 20 антипрогестогени, антиандрогени (наприклад, флутамід, нілутамід, бікалутамід, циротерон ацетат), LHRH агоністи та антагоністи (наприклад, гозерелін ацетат, лупролід, бузерелін), інгібітори 5α -редуктази (наприклад, фінастерид), антиінвазивні агенти (наприклад, інгібітори металопротеїнази, подібні до марімастату та інгібітори функції рецептора урокіназного активатора плазміногену) та інгібітори функції фактора росту (такі фактори росту включають,
- 25 наприклад, фактор росту тромбоцитів та фактор росту гепатоцитів), такі інгібітори включають антитіла до фактора росту, антитіла до рецептора фактора росту, (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Herceptin™] та анти-erbB1 антитіло цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази, наприклад, інгібітори родини епідермального фактора росту (наприклад, EGFR родина інгібіторів тирозинкінази, наприклад, N-(3-хлор-4-
- 30 фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) та 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033) та інгібітори серин/треонін кінази; та
- (iii) антипроліферативні/антинеопластичні лікарські засоби та їх комбінації, як
- 35 використовується у медичній онкології, такі, як антиметаболіти (наприклад, антифолати, подібні метотрексату, фторпіримідини, подібні 5-фторурацилу, тегафур, пурин та аналоги аденозину, цитозин арбінозид); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, подібні до адриаміцину, блеоміцину, доксорубіцину, дауноміцину, епірубіцину та ідарубіцину, мітоміцинуС, дактиноміцину, мітраміцину); похідні платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин);
- 40 алкілувальні агенти (наприклад, азотистий іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамід, іфосфамід, нітрозосечовини, тіотеп); антимітотичні агенти (наприклад, алкалоїди барвінку, подібні до вінкристину, вінбластину, віндезину, вінорелбіну, та таксоїди, подібні до таксолу, таксотере); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, подібні до етопозиду та теніпозиду, амсакрину, топотекану, каптотецину, а також іринотекану); а також
- 45 ферменти (наприклад, аспарагіназа); та інгібітори тимідилатсинтази (наприклад, ралтитрексед); та додаткові типи хіміотерапевтичних агентів включають:
- (iv) модифікатори біологічної відповіді (наприклад, інтерферон);
- (v) антитіла (наприклад, едреколомаб);
- (vi) антисмислові терапії, наприклад, ті, які спрямовані на мішені, приведені вище, такі, як
- 50 ISIS 2503, антисмисловий анти-gas;
- (vii) підходи генної терапії, включаючи наприклад, підходи для заміни аберантних генів, таких, як аберантний p53 або аберантний BRCA1 або BRCA2, GDEPT (терапія на основі направленого на ген ферментативного пролікарського засобу) підходи, такі, як ті, що використовують цитозиндезаміназу, тимідинкіназу або бактеріальний фермент нітроредуктазу,
- 55 та підходи для підвищення толерантності пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі, як множинна лікарська генна терапія; та
- (viii) імунотерапевтичні підходи, включаючи, наприклад, ex-vivo та in vivo підходи для підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта, такі, як трансфекція за допомогою цитокінів, таких, як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, підходи для зниження імунологічної толерантності Т-клітин, підходи при
- 60

використанні трансфікованих імунних клітин, таких, як трансфіковані цитокінами дендритні клітини, підходи при використанні трансфікованих цитокінами пухлинних ліній клітин та підходи при використанні антиідіотипічних антитіл.

(ix) мітотичні інгібітори, наприклад, вінбластин;

5 (x) алкілувальні агенти, наприклад, цисплатин, карбоплатин та циклофосфанід;

(xi) антиметаболіти, наприклад, 5-фторурацил, цитозин арабінозид та гідроксисечовина, або, наприклад, , один з переважних антиметаболітів, що розкриті у європейському патенті EP 0239362 B1 (опублікований 12 квітня 1991), такі, як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно-2-теноіл]-L-глутамінова кислота;

10 (xii) інгібітори факторів росту; інгібітори клітинного циклу; інтеркалюючі антибіотики, наприклад, адриаміцин та блеоміцин; ферменти, наприклад, інтерферон; та антигормони, наприклад, антиестрогени, такі, як NolvadexTM (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогени, такі, як CasodexTM (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(триформетил)пропіонанлід).

15 Зокрема, фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом використовуються у поєднанні з ефективною кількістю однієї або більше речовин, вибраних з антиангіогенних агентів, інгібіторів сигнальної трансдукції та антипроліферативних агентів.

В окремому втіленні антиангіогенні агенти, такі, як інгібітори MMP-2 (матричної металопротеїнази 2), інгібітори MMP-9 (матричної металопротеїнази 9), та інгібітори COX-II (циклогенази II), можуть використовуватися у поєднанні з фармацевтичною композицією даного винаходу. Приклади корисних інгібіторів COX-II включають CELEBREXTM (алекоксиб), валдекоксиб та ролекоксиб. Приклади корисних інгібіторів матричної металопротеїнази є описаними у WO 96/33172 (опубліковано 24 жовтня 1996), WO 96/27583 (опубліковано 7 березня 1996), публікації європейського патенту EP 0818442A2 (опубліковано 14 січня 1998), 20 європейському патенті EP 1004578 B1 (виданий 25 лютого 2004), WO 98/07697 (опубліковано 26 лютого 1998), WO 98/03516 (опубліковано 29 січня 1998), WO 98/34918 (опубліковано 13 серпня 1998), WO 98/34915 (опубліковано 13 серпня 1998), WO 98/33768 (опубліковано 6 серпня 1998), WO 98/30566 (опубліковано 16 липня 1998), публікації європейського патенту 606,046 (опубліковано 13 липня 1994), публікації європейського патенту 931,788 (опубліковано 28 липня 1999), WO 90/05719 (опубліковано 31 травня 1990), WO 99/52910 (опубліковано 21 жовтня 1999), WO 99/52889 (опубліковано 21 жовтня 1999), WO 99/29667 (опубліковано 17 червня 1999), міжнародній заявці PCT WO 99/07675 (опубліковано 18 лютого 1999), європейському патенті EP0952148 B1 (виданий 12 травня 2004), патентній заявці Великої Британії № 9912961,1 (подано 3 червня 1999), тимчасовій заявці США № 60/148,464 (подано 12 серпня 1999), патенті США №5,863,949 (виданий 26 січня 1999), патенті США №5,861,510 (виданий 19 січня 1999) та публікації європейського патенту 780,386 (опубліковано 25 червня 1997.), які усі введені в дану 35 заявку у своїй цілісності як посилення. Переважні інгібітори MMP-2 та MMP-9 є такими, що мають невелику інгібувальну активність або не мають ніякої інгібувальної активності щодо MMP-1. Більш бажаними є ті, що селективно інгібують MMP-2 та/або MMP-9 по відношенню до інших матричних металопротеїназ (тобто, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 та MMP-13).

Деякі специфічні приклади інгібіторів MMP, корисних у даному винаході, являють собою AG-3340, RO 32-3555 та RS 13-0830.

Доза Агента, що вимагається у композиції згідно з даним винаходом для терапевтичного або 45 проліфактичного лікування конкретного захворювання або медичного стану (наприклад, проліферативного захворювання), буде з необхідністю варіювати у залежності від, наприклад, хазяїна, якого піддають лікуванню, та тяжкості захворювання, яке піддають лікуванню. Кількість активної сполуки, що вводиться, буде залежати від суб'єкта, якого піддають лікуванню, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, характеру сполуки та від думки лікаря, що виписує 50 лікарський засіб. Проте ефективна доза знаходиться в інтервалі від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг на кг ваги тіла на добу, бажано від приблизно 1 до приблизно 35 мг/кг/добу, у вигляді однієї або розділених доз. Для людини вагою 70 кг ця кількість буде складати від приблизно 0,7 до 7000 мг/добу, бажано від приблизно 70 до приблизно 2500 мг/добу. У деяких випадках рівні дозування, що є нижчими за нижню границю вказаного інтервалу, будуть більш адекватними, у той час, як в інших випадках більш високі дози можуть використовуватися без 55 шкідливого побічного ефекту, за умови, що такі більш високі дози спочатку поділяють на кілька маленьких доз для введення протягом доби. Одиначна доза композиції, звичайно, буде містити, наприклад, 1-500 мг активного інгредієнту, та бажано 5-150 мг активного інгредієнту. Передбачається, що бажана добова доза знаходиться в інтервалі 0,03-6 мг/кг.

Винахід ілюструється нижче необмежувальними прикладами, де, якщо не вказане інше, то "Агент" являю собою кислу сірчаноокислу сіль (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти.

Короткий опис фігур

5 Фігура 1 демонструє результати рентгенівської порошкової дифрактометрії для композицій, що містять різноманітні кількості форми вільної основи Агента та Агента (тобто, кислої сірчаноокислої солі), де вісь Х демонструє 2-тета значення, а вісь Y демонструє Lin (імпульси). Дані забезпечують зазначення рівня визначення форми вільної основи Агента у композиції при використанні рентгенівської порошкової дифрактометрії.

10 Фігура 2 демонструє порошкові рентгенограми для композицій даного винаходу, одержаних після виробництва, де вісь Х демонструє 2-тета значення, а вісь Y демонструє Lin (імпульси). Дані демонструють, що тільки Агент (тобто, форма кислої сірчаноокислої солі) піддається визначенню у композиціях.

15 Фігура 3 демонструє ^{19}F SS-YMP спектри, що використовуються для визначення приблизної границі визначення у композиціях форми вільної основи Агента у вітаміні Е TPGS при використанні ^{19}F SS-YMP.

Фігура 4 демонструє ^{19}F SS-YMP спектри композиції Прикладу 1.2. Спектри демонструють відсутність здатного до визначення рівня форми вільної основи Агента у композиції.

20 Фігура 5 демонструє ^{19}F SS-YMP спектри композиції Прикладу 1.3. Спектри демонструють відсутність здатного до визначення рівня форми вільної основи Агента у композиції.

Приклад 1: Одержання композицій згідно з даним винаходом

Композиції, представлені у Таблиці 1, одержували шляхом нагрівання матричного носія до температури від 60 до 70 °C при використанні термостату. Температуру підтримували протягом приблизно 2 годин для забезпечення повного розплавлення усього матеріалу. Потім поступово додавали Агент та механічно перемішували у матричному носії при використанні магнітної мішалки або гомогенізатора високого зсуву. Систему підтримували при достатньо високій температурі для того, щоб підтримати суміш у розплавленому стані під час перемішування, яке продовжували до одержання візуально гомогенної суміші. Час перемішування варіював залежно від конкретної композиції, проте в загальному випадку знаходився в інтервалі від 3 до 35 хвилин. Одержану суміш потім вносили у НРМС капсули та залишали для охолодження до кімнатної температури. Капсули запечатували та у загальному випадку зберігали у замороженому стані до використання.

Таблиця 1

Приклад	Агент (мг на капсулу)	Матриксний носій (мг на капсулу)
1.1	12,10 мг	Вітамін Е TPGS 107,90 мг
1.2	30,25 мг	Вітамін Е TPGS 119,75 мг
1.3	6,05 мг	Вітамін Е TPGS 113,95 мг
1.4	60,36 мг	Вітамін Е TPGS (71,06 мг) Гелуцир 44/14 (71,49 мг)
1.5	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (107,78 мг) ПЕГ 20000 (11,98 мг)
1.6	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (107,78 мг) ПЕГ 6000 (11,98 мг)
1.7	30,25 мг	Гелуцир 44/14 119,75 мг

35 Приклад 2: Дослідження стабільності композицій даного винаходу за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії (XRPD)

Визначення стабільності Агента (тобто, кислої сірчаноокислої солі) у композиції може забезпечуватися шляхом XRPD. Ця методика є здатною до одночасного визначення кристалічної форми вільної основи Агента та кристалічної форми кислої сірчаноокислої солі Агента у композиції. Зразки композицій поміщали на силіконову пластинку основи та аналізували при використанні рентгенівського дифрактометра Siemen's D5000. Зразки

піддавали скануванню протягом 4 секунд на $0,02^\circ \theta$ при використанні інтервалу від 2° до $40^\circ 2\theta$ у безперервному, тета-тета режимі.

Приблизну границю визначення кристалічної форми вільної основи Агента у композиції згідно з даним винаходом визначали шляхом одержання композицій з різноманітними співвідношеннями кількості кристалічної форми вільної основи Агента та кристалічного Агента (тобто, форми кислоти сірчаної кислоти солі). Ці композиції піддавали аналізу за допомогою XRPD. Фігура 1 демонструє, що форма вільної основи Агента визначається до рівня 2,5 % ваг./ваг. вільної основи у вітаміні Е TPGS на основі композиції, яка номінально містить 21,2 % ваг./ваг. Агента.

XRPD порошкові рентгенограми одержували для кожної композиції, описаної у Прикладах 1.1, 1.2 та 1.3 безпосередньо після їх виробництва. Ці рентгенограми (показані на Фігурі 2) демонстрували тільки присутність Агента (тобто, форми кислоти сірчаної кислоти солі).

Приклад 3: Дослідження стабільності композицій даного винаходу за допомогою ЯМР спектроскопії твердого тіла

Визначення стабільності Агента у композиціях згідно з даним винаходом може забезпечуватися при використанні ^{19}F ЯМР спектроскопії твердого тіла (^{19}F SS-ЯМР). Ця методика є здатною до одночасного визначення кристалічної форми вільної основи Агента та кристалічної форми кислоти сірчаної кислоти солі Агента у композиції. Форма вільної основи Агента та Агента (тобто, кислоти сірчаної кислоти солі) забезпечує відмінні та характерні піки фтору у спектрі. Ці піки можуть бути інтегровані нормальним чином для ЯМР сигналів, та співвідношення піків є пропорційним до співвідношення двох присутніх форм твердого стану, тобто форми вільної основи Агента та Агента (тобто форми кислоти сірчаної кислоти солі). Аналіз композицій здійснювали шляхом розміщення матеріалу зразка на 4 мм MAS (обертання зразка під магнічним кутом) роторі. ^{19}F ЯМР [376 МГц] спектр з ^1H розщепленням складеного імпульсу [TPPM15] реєстрували на Avance 400 спектрометрі при використанні 4 мм HFX (Bruker Biospin) зонду. Усі зразки піддавали обробці при 12 кГц при використанні імпульсної програми "aringdec" (анти-кільце з розщепленням). Слід зазначити, що сили тертя, що асоціюються з методикою обертання зразка під магнічним кутом, можуть призводити до нагрівання зразка приблизно на 10°C - 20°C вище температури навколишнього середовища.

Приблизну границю визначення кристалічної форми вільної основи Агента у композиції згідно з даним винаходом визначали шляхом одержання композицій з різноманітними співвідношеннями кількості кристалічної форми вільної основи Агента та кристалічного Агента (тобто, форми кислоти сірчаної кислоти солі). Ці композиції потім піддавали аналізу за допомогою ^{19}F SS-ЯМР. Спектри ЯМР, зображені на Фігурі 3, показують, що форма вільної основи Агента визначається до рівня 1 % ваг./ваг. вільної основи у вітаміні Е TPGS на основі композиції, що також містила 28,9 % ваг./ваг. Агента (тобто, форми кислоти сірчаної кислоти солі).

Композиції, описані у Прикладах 1.2 та 1.3, аналізували за допомогою ^{19}F SS-ЯМР після виробництва, при цьому не було виявлено жодного підтвердження присутності форми вільної основи Агента, див. Фігуру 4 та Фігуру 5. Спостерігали деяке нагрівання зразків при їх аналізі, що може приводити до появи ізотропного піку при $-129,5$ част. на млн. Без наміру пов'язувати це з будь-якою теорією, можна сказати, що пік може бути пов'язаний з (2-гідроксіетокси)амідом 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбоною кислотою, розчиненим у вітаміні Е TPGS, який розплавляється при нагріванні зразка.

Приклад 4. Стабільність композицій при зберіганні

Дослідження стабільності на композиціях, описаних у Прикладах 1.2 та 1.3, протягом періоду часу до 12 місяців показали, що вони є стабільними при підвищених температурах та високій вологості, якщо вони містяться у білих пляшках з поліетилену високої густини (HDPE) (індукційно запечатані та містять десикант). Ніяких значних змін даних щодо стабільності для композицій Прикладу 1.2 та 1.3 не спостерігали через 12 місяців зберігання у HDPE пляшках при $25^\circ\text{C}/60\%$ відносній вологості (BB) та $30^\circ\text{C}/65\%$ BB, див. дані, приведені у Таблиці 1 та Таблиці 2.

Таблиця 1

Композиція з Прикладу 1.3, що зберігалася в індукційно запечатаних HDPE пляшках, які містять десикант, при $25^\circ\text{C}/60\%$ BB та $30^\circ\text{C}/65\%$ BB

Аналіз	На початку	Через 12 місяців $25^\circ\text{C}/60\%$ BB	Через 12 місяців $30^\circ\text{C}/65\%$ BB
--------	------------	--	--

Таблиця 1

Композиція з Прикладу 1.3, що зберігалася в індукційно запечатаних HDPE пляшках, які містять десикант, при 25°C/60% ВВ та 30°C/65% ВВ

Аналіз	На початку	Через 12 місяців 25 °C/60 % ВВ	Через 12 місяців 30 °C/65 % ВВ
Опис	Плоскі, білі капсули з крайкою	Без змін	Без змін
Лікарський засіб Склад ^a	4,9	4,8	4,8
Загальна кількість органічних забруднюючих речовин, визначених за допомогою ВЕРХ (% поверхні)	0,64 (4)	0,68 (4)	0,67 (5)
Розчинення	Відповідно до USP	Відповідно до USP	Відповідно до USP
Середнє значення через 45 хвилин (%)	107	96	99
Відносне стандартне відхилення через 45 хвилин (%)	3,6	4,0	2,4
Вміст води (% ваг./ваг.)	1,2	0,4	0,4
Поліморфна ідентичність, визначена за допомогою XRPD	Не визначали форми вільної основи Агента	Не визначали форми вільної основи Агента	Не визначали форми вільної основи Агента

^a Виразали як мг еквіваленту вільної основи. Піддавали аналізу при використанні рідинної хроматографії з градієнтом зворотної фази та УФ визначенням, використовуючи колонку YMC-Pack ODS-AQ, 3 мкм, 150 × 4,6 мм (внутрішній діаметр), розріджувач для зразка 10 % TH, 90 % метанол. Мобільна фаза А: 0,01 % HFBA / 1 % IPA / Вода (об./об./об.), Мобільна фаза В: 0,01 % HFBA / 1 % IPA / ACN (об./об./об.) Градієнт: 0 хв. = 30 % В, 7,5 хв. = 30 % В, 10,5 хв. = 36 % В, 16,5 хв. = 36 % В, 30,5 хв. = 90 % В, 33 хв. = 90 % В, 34 хв. = 30 % В, 40 хв. = 30 % В. Параметри ВЕРХ: швидкість витікання = 1,2 мл/хв., температура колонки = 40 °C, довжина хвилі = 258 нм, об'єм, що вводиться = 10 мкл.

^b Загальне органічне забруднення включало органічні забруднюючі речовини ≥ 0,05. Числа, наведені у дужках, відносяться до кількості органічних забруднюючих речовин, визначених при ≥ 0,05 %.

Таблиця 2

Композиція Прикладу 1.2, яка зберігалася в індукційно запечатаних HDPE пляшках, що містять десикант, при 25 °C/60 % ВВ та 30 °C/65 % ВВ

Аналіз	На початку	Через 12 місяців 25 °C/60 % ВВ	Через 12 місяців 30 °C/65 % ВВ
Опис	Плоскі, білі капсули з крайкою	Без змін	Без змін
Лікарський засіб Склад ^a	24,7	24,5	24,6
Загальна кількість орг. забруднюючих речовин, визначених за допомогою ВЕРХ (% поверхні)	0,66 (4)	0,74 (6)	0,72 (6)
Розчинення	Відповідно до USP	Відповідно до USP	Відповідно до USP
Середнє значення через 45 хвилин (%)	103	97	98

Таблиця 2

Композиція Прикладу 1.2, яка зберігалася в індукційно запечатаних HDPE пляшках, що містять десикант, при 25 °C/60 % ВВ та 30 °C/65 % ВВ

Аналіз	На початку	Через 12 місяців 25 °C/60 % ВВ	Через 12 місяців 30 °C/65 % ВВ
Відносне стандартне відхилення через 45 хвилин (%)	2,1	3,6	4,9
Вміст води (% ваг./ваг.)	1,0	0,3	0,3
Поліморфна ідентичність, визначена за допомогою XRPD	Не визначали форми вільної основи Агента	Не визначали форми вільної основи Агента	Не визначали форми вільної основи Агента

^a Виразали як мг еквіваленту вільної основи. Піддавали аналізу при використанні рідинної хроматографії з градієнтом зворотної фази та УФ визначенням, використовуючи колонку YMC-Pack ODS-AQ, 3 мкм, 150 × 4,6 мм (внутрішній діаметр), розріджувач для зразка 10 % TH, 90 % метанол. Мобільна фаза А: 0,01 % HFBA / 1 % IPA / Вода (об./об./об.), Мобільна фаза В: 0,01 % HFBA / 1 % IPA / ACN (об./об./об.) Градієнт: 0 хв. = 30 % В, 7,5 хв. = 30 % В, 10,5 хв. = 36 % В, 16,5 хв. = 36 % В, 30,5 хв. = 90 % В, 33 хв. = 90 % В, 34 хв. = 30 % В, 40 хв. = 30 % В. Параметри ВЕРХ: швидкість витікання = 1,2 мл/хв., температура колонки = 40 °C, довжина хвилі = 258 нм, об'єм, що вводиться = 10 мкл.

^b Загальне органічне забруднення включало органічні забруднюючі речовини ≥ 0,05. Числа, наведені у дужках, відносяться до кількості органічних забруднюючих речовин, визначених при ≥ 0,05 %.

Приклад 5. Розчинення композицій згідно з даним винаходом

Спосіб розчинення in-vitro удосконалювали для аналізу поведінки композицій, що містяться у НРМС капсулах. Розчинення здійснювали при використанні композицій, приведених нижче у Таблиці 3.

Розчинення капсул проводили відповідно до загальної процедури з використанням апаратури II Фармакопеї США (пристрій з мішалкою). Зразки середовища для розчинення відбирали у різні моменти часу після додавання капсул та кількісно оцінювали концентрації (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти шляхом порівняння їх площі піку відповіді ВЕРХ з такими стандартного розчину, який готували при рівні, еквівалентному 100 % вивільненню сполуки. У цьому способі використовували посудини з прозорого скла із загостреним кінцем для розчинення, а спіральні тримачі з нержавіючої сталі використовували для закріплення капсул. Використовували 900 мл рН 2,0 735 мОсмол/л буферного розчину на основі фосфату при 27 °C та швидкість перемішування 100 об./хвилину.

Таблиця 3

Результати розчинення

Композиція	Розчинення через 50 хвилин (%)	Композиція	Розчинення через 50 хвилин (%)
Приклад 1.1	100	Композиція порівняння 1 (2 % ваг./ваг. вільної основи, 21,9 % ваг./ваг. Агента (тобто кислоти сірчаної кислоти солі))	73 (45 хв.)
Приклад 1.2	99	Композиція порівняння 2 (5 % ваг./ваг. вільної основи, 18,2 % ваг./ваг. Агента (тобто кислоти сірчаної кислоти солі))	56 (40 хв.)
Приклад 1.3 (партія 1)	99	Композиція порівняння 3 (20 % ваг./ваг. вільної основи)	41
Приклад 1.3 (партія 2)	95		
Приклад 1.5	96		
Приклад 1.6	101		

Таблиця 3

Результати розчинення

Композиція	Розчинення через 50 хвилин (%)	Композиція	Розчинення через 50 хвилин (%)
Приклад 1.7	95		

На доповнення до композицій, описаних у Прикладах 1.1-1.3 та 1.5-1.7, виготовляли декілька додаткових композицій для порівняння при використанні сумішей кристалічної вільної основи Агента та кристалічного Агента (тобто, кислій сірчаної кислоти солі). Суміш цих двох форм диспергували у вітаміні Е TPGS згідно зі способами, аналогічними тим, що описані у Прикладі 1, та вносили їх у HPMS капсули.

Дані стосовно розчинення композицій для порівняння показують, що розчинення знижується при підвищенні кількості форми вільної основи Агента у композиції. Зниження розчинення до 17 % через 50 хвилин спостерігали у композиції, що містить 2 % ваг./ваг. форми вільної основи Агента. Дані, одержані шляхом аналізу вільної основи, що міститься у композиції для порівняння, показали, що спосіб розчинення забезпечує одержання показника рівня форми вільної основи Агента, що є присутнім у композиціях. Результати розчинення для композицій, описаних у Прикладах 1.1-1.3 та 1.5-1.7, показали, що досягали розчинення на рівні 95 % або більше, це свідчить про те, що у цих композиціях сполука є суттєво присутньою у формі своєї кислій сірчаної кислоти солі (тобто, у вигляді Агента).

Приклад 6: Одержання додаткових композицій згідно з даним винаходом

Композиції, представлені у Таблиці 4, одержували шляхом нагрівання матричного носія у термостаті, встановленому на 70°C, протягом принаймні однієї години. Поступово додавали Агент та механічно перемішували у матричному носії при використанні механічної мішалки або гомогенізатора високого зсуву Систему підтримували при достатньо високій температурі для того, щоб підтримати суміш у розплавленому стані під час перемішування. Перемішування здійснювали до одержання візуально гомогенної суміші. Час перемішування варіював залежно від композиції, проте складав принаймні 10 хвилин та міг бути аж до 60 хвилин. Загальна вага систем коливалася в інтервалі від 3,75 г до 75 г (як вказано у Таблиці 4). Одержану суміш вводили у HPMS капсули та залишали для охолодження до кімнатної температури та затвердіння. Капсули зберігали або при кімнатній температурі або у замороженому стані до використання.

Таблиця 4

Приклад	Агент (мг на капсулу)	Матричний носій (мг на капсулу)	Загальна вага одержаної партії (г)
6.1	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (89,75 мг) Твін 80 (30,00 мг)	3,75
6.2	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (89,75 мг) Кремофор EL (30,00 мг)	3,75
6.3	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (89,75 мг) Плюронік F-68 (30,00 мг)	3,75
6.4	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (89,75 мг) ПЕГ 1000 (30,00 мг)	3,75
6.5	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (97,25 мг) ПЕГ 1000 (22,50 мг)	3,75
6.6	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (104,75 мг) ПЕГ 1000 (15,00 мг)	3,75
6.7	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (112,25 мг) ПЕГ 1000 (7,50 мг)	3,75
6.8	30,25 мг (API партія 1)	Вітамін Е TPGS (119,75 мг)	3,75
6.9	30,25 мг (API партія 2)	Вітамін Е TPGS (119,75 мг)	3,75
6.10	30,25 мг (API партія 3)	Вітамін Е TPGS (119,75 мг)	3,75
6.11	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (269,75 мг)	7,5
6.12	30,25 мг	Вітамін Е TPGS (119,75 мг)	75

Продовження таблиці 4

6.13	15,12 мг	Вітамін Е TPGS (134,88 мг)	75
6.14	60,5 мг	Вітамін Е Е TPGS (239,5 мг)	15
6.15	90,75 мг	Вітамін Е TPGS (359,25 мг)	15

Приклад 7. Розчинення композицій у середовищі для розчинення з рН 6,5

In-vitro спосіб розчинення, що використовує середовище для розчинення з рН 6,5, застосовували для аналізу поведінки композицій, що містяться у HPMS капсулах. Спосіб розчинення при рН 6,5 забезпечував поліпшене встановлення відмінності у присутності форми вільної основи Агента у композиціях у порівнянні із способом, описаним у Прикладі 5. Розчинення у двократній та трьохкратній повторностях проводили на композиціях, приведених у Таблиці 4, а також на композиції Прикладу 1.7.

Розчинення капсул проводили відповідно до загальної процедури при використанні апаратури II Фармакопеї США (пристрій з мішалкою). Зразки середовища для розчинення відбирали у різні моменти часу після додавання капсул та кількісно оцінювали концентрації (2-гідроксіетокси)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти шляхом порівняння їх площі піку відповіді ВЕРХ з такою стандартного розчину, який готували при рівні, еквівалентному 100 % вивільненню сполуки. У цьому способі використовували посудини з прозорого скла із загострим кінцем для розчинення, а спіральні тримачі з нержавіючої сталі використовували для закріплення капсул. Використовували 1000 мл середовища для розчинення з рН 6,5 при 37 °C та швидкості перемішування 50 об./хвилину.

Середовище для розчинення з рН 6,5 готували шляхом додавання 1,7 г гранул гідроокису натрію, 19,77 г водного дигідрофосфату натрію (або 17,19 г водного дигідрофосфату натрію) та 30,93 г хлориду натрію до 5 літрів деіонізованої води. Значення рН потім доводили до 6,5 за допомогою 1 М хлористоводневої кислоти або 1М гідроокису натрію.

На доповнення до композицій, описаних у Таблиці 4, виготовляли декілька додаткових композицій для порівняння при використанні сумішей кристалічної вільної основи Агента та кристалічного Агента (тобто, кислої сірчанокислої солі). Суміш цих двох форм диспергували у вітаміні Е TPGS згідно зі способами, аналогічними тим, що описані у Прикладі 6, та вносили їх у HPMS капсули. Конкретні склади композицій для порівняння показані у Таблиці 5.

Таблиця 5

Порівняльні композиції

Приклад	Агент, форма вільної основи/мг (% ваг./ваг.)	Агент (тобто, кисла сірчанокисла сіль)/мг (% ваг./ваг.)	Матриксний носій (мг)
C1	0,605 мг (0,4 % ваг./ваг.)	29,645 мг (19,76 % ваг./ваг.)	Вітамін Е TPGS (119,75 мг)
C2	0,15 мг (0,1 % ваг./ваг.)	30,09 мг (20,06 % ваг./ваг.)	Вітамін Е TPGS (119,76 мг)
C3	0,075 мг (0,05 % ваг./ваг.)	30,165 мг (20,11 % ваг./ваг.)	Вітамін Е TPGS (119,76 мг)
C4	0,03 мг (0,02 % ваг./ваг.)	30,21 мг (20,14 % ваг./ваг.)	Вітамін Е TPGS (119,76 мг)

Дані щодо розчинення для порівняльних композицій (Таблиця 6) показують, що розчинення знижується при підвищенні кількості форми вільної основи Агента у композиції. Зниження розчинення до 17 % через 50 хвилин спостерігали у композиції, що містить 2 % ваг./ваг. форми вільної основи Агента. Дані, одержані шляхом аналізу вільної основи, що міститься у композиції для порівняння, показали, що спосіб розчинення забезпечує одержання рівня форми вільної основи Агента у композиціях. Крім того, присутність 0,02 % ваг./ваг. вільної основи Агента спричинювала 13 % зниження розчинення через 60 хвилин. Дані, одержані шляхом аналізу вільної основи, що міститься у порівняльних композиціях, показали, що спосіб розчинення при рН 6,5 забезпечує гарний показник рівня форми вільної основи Агента, що є присутньою у композиціях.

Таблиця 6

Результати розчинення для порівняльних композицій у середовищі для розчинення з pH 6,5

Композиція	Розчинення через 60 хвилин (%)
C1	10
C2	43
C3	78
C4	87

Результати розчинення для композицій, описаних у Прикладі 6, а також для композиції Прикладу 1.7 представлені у Таблиці 7. Значення, більше 96 % розчинення через 60 хвилин досягалося для усіх композицій, це свідчить про те, що у цих композиціях Агент є суттєво присутнім у формі своєї кислій сірчанокислої солі.

Таблиця 7

Результати розчинення у середовищі для розчинення при pH 6,5

Композиція Прикладу	Розчинення через 60 хвилин (%)	Композиція	Розчинення через 60 хвилин (%)
1.7	99	6.8	101
6.1	98	6.9	101
6.2	98	6.10	100
6.3	96	6.11	98
6.4	97	6.12	99
6.5	102	6.13	99
6.6	100	6.14	97
6.7	101	6.15	97

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Фармацевтична композиція, що включає гідросульфат (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти та матриксний носій, де матриксний носій переважно складається з одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв, вибраних з наступних груп:

15

- (a) d-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинату;
- (b) поліглікозилованих гліцеридів;
- (c) поліетиленгліколів (ПЕГів);
- (d) твердих жирів;

20

та де гідросульфат (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти є диспергованим у матриксному носії.

2. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 1, де матриксний носій переважно складається з однієї або більше груп, вибраних з наступних груп:

25

- (a) d-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинату;
- (b) поліглікозилованих гліцеридів;
- (c) поліетиленгліколів.

30

3. Фармацевтична композиція згідно з пунктами 1 або 2, де матриксний носій переважно складається з одного або обох компонентів:

- (a) d-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинату;
- (b) поліглікозилованих гліцеридів.

35

4. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 1, де матриксний носій являє собою d-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат або лауроїлмакрогол-32 гліцериди.

5. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 1, де матриксний носій являє собою суміш d-альфа-токоферилполіетиленгліколю 1000 сукцинату та лауроїлмакрогол-32 гліцеридів, та де лауроїлмакрогол-32 гліцериди присутні у кількості, що становить приблизно 30-55 % від маси компонента матриксного носія композиції.

40

6. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 1, де матриксний носій являє собою d-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат.

7. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 6, де d-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат є присутнім у кількості, що становить приблизно від 65 до 95 % від маси композиції.

8. Фармацевтична композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-7, де більше ніж 90 % від загальної масової кількості гідросульфату (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти, що є присутнім у композиції, дисперговано у матричному носії.

9. Фармацевтична композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-8, де композиція містить від 5 до 30 % за масою гідросульфату (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти.

10. Фармацевтична композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-9, де композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

11. Фармацевтична композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-10, де гідросульфат (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти є диспергованим у формі тонкоподрібнених частинок, які є розподіленими у фазі, що включає матриксий носій.

12. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 1, що включає:

(i) від 15 до 25 частин гідросульфату (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти; та

(ii) від 75 до 85 частин вітаміну Е TPGS;

де обидві частини є масовими та сума частин (i)+(ii)=100;

та де гідросульфат (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти є диспергованим у вітаміні Е TPGS, та композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

13. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 1, що включає:

(i) від 18 до 22 частин гідросульфату (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти; та

(ii) від 78 до 82 частин вітаміну Е TPGS;

де обидві частини є масовими та сума частин (i)+(ii)=100;

та де гідросульфат (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти є диспергованим у вітаміні Е TPGS, та композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

14. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 1, що включає:

(i) 19-21 частину гідросульфату (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти; та

(ii) 79-81 частину вітаміну Е TPGS;

де обидві частини є масовими та сума частин (i)+(ii)=100; та де гідросульфат (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти є диспергованим у вітаміні Е TPGS, а композиція є напівтвердою або твердою при кімнатній температурі.

15. Фармацевтична композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-14, де композиція являє собою композицію для пероральних капсул.

16. Спосіб одержання фармацевтичної композиції згідно з пунктом 1, що включає стадії, за якими:

(a) змішують та розплавляють компоненти матриксного носія;

(b) змішують агент з матриксий носієм для одержання гомогенної суміші;

(c) заповнюють капсулу продуктом стадії (b) та охолоджують суміш з утворенням густої рідкої, напівтвердої або твердої маси у капсулі.

17. Спосіб лікування теплокровної тварини (переважно людини), що страждає від стану, який може лікуватися за допомогою гідросульфату (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти, за яким їй вводять фармацевтичну композицію згідно з будь-яким з пунктів 1-15.

18. Спосіб лікування раку у теплокровної тварини (переважно людини), за яким їй вводять фармацевтичну композицію згідно з будь-яким з пунктів 1-15.

19. Фармацевтична композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-15 для застосування як лікарського засобу у лікуванні стану, який може лікуватися за допомогою гідросульфату (2-гідроксіетоксі)аміду 6-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-7-фтор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти.

20. Фармацевтична композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-15 для застосування як лікарського засобу у лікуванні раку.

Дані рентгенівської порошкової дифрактометрії для композицій вітаміну E TPGS, що містять різноманітні кількості форми вільної основи Агента та Агента (тобто, кислої сірчанокислої солі)

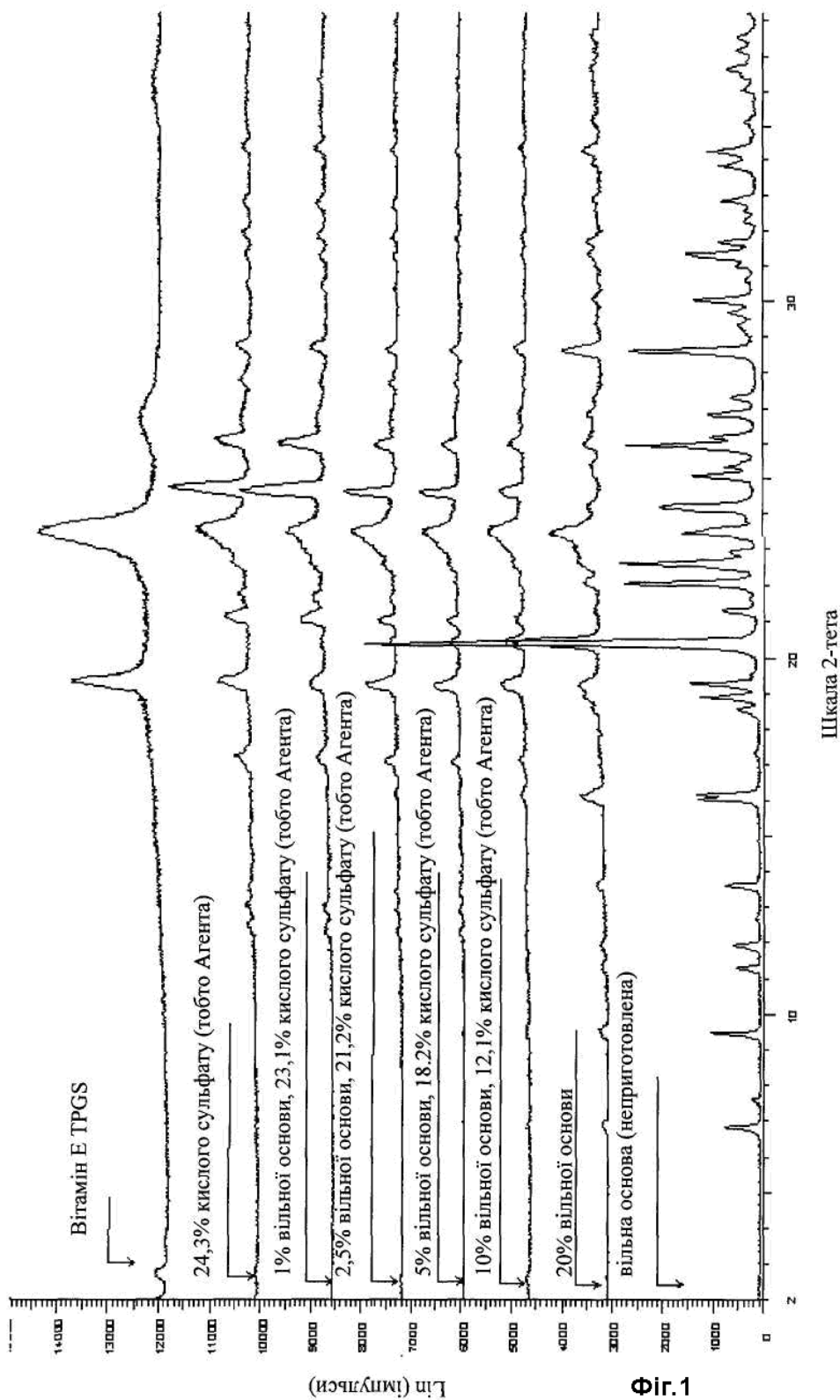
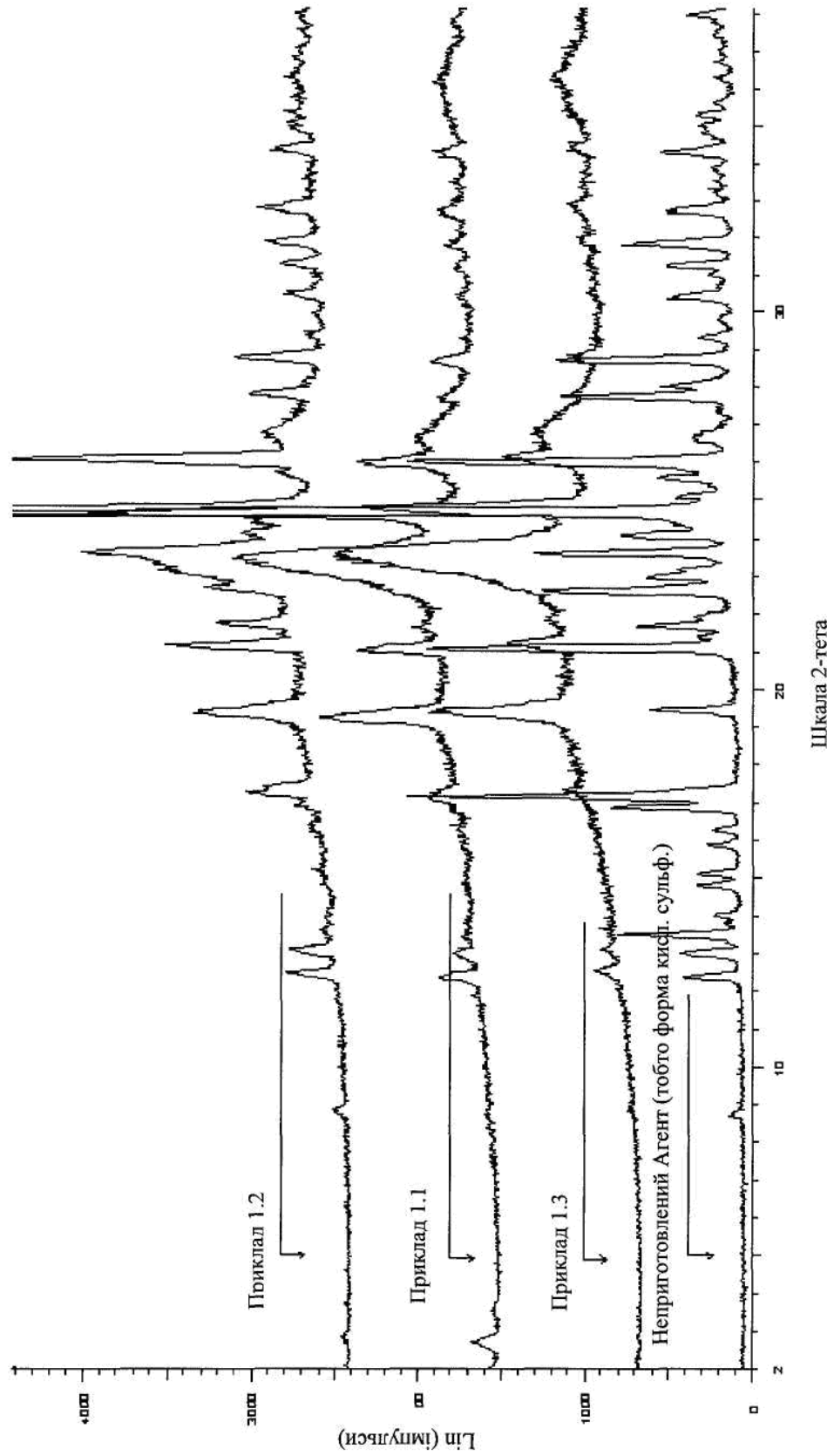


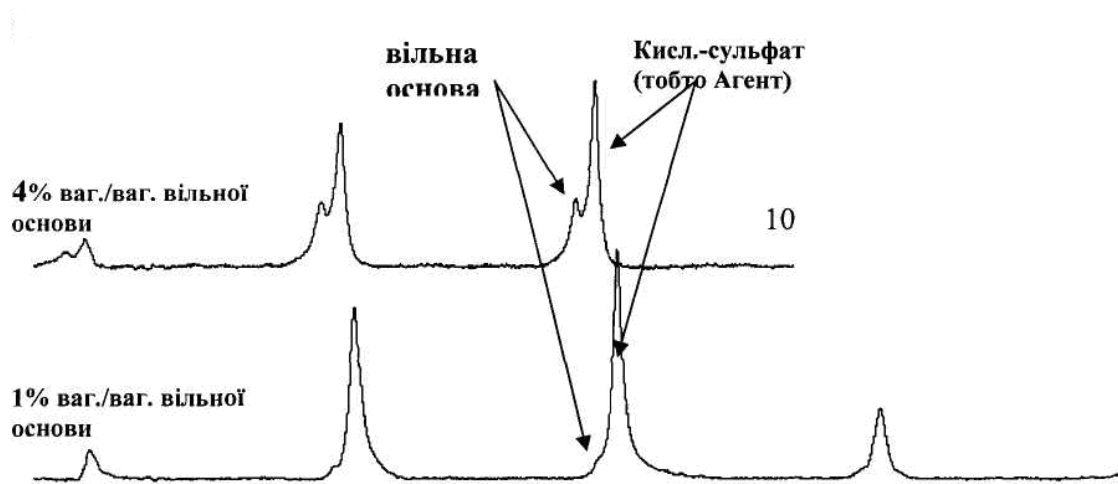
Fig. 1

Порошкові рентгенограми для композицій з прикладів 1.1, 1.2 та 1.3 після виробництва



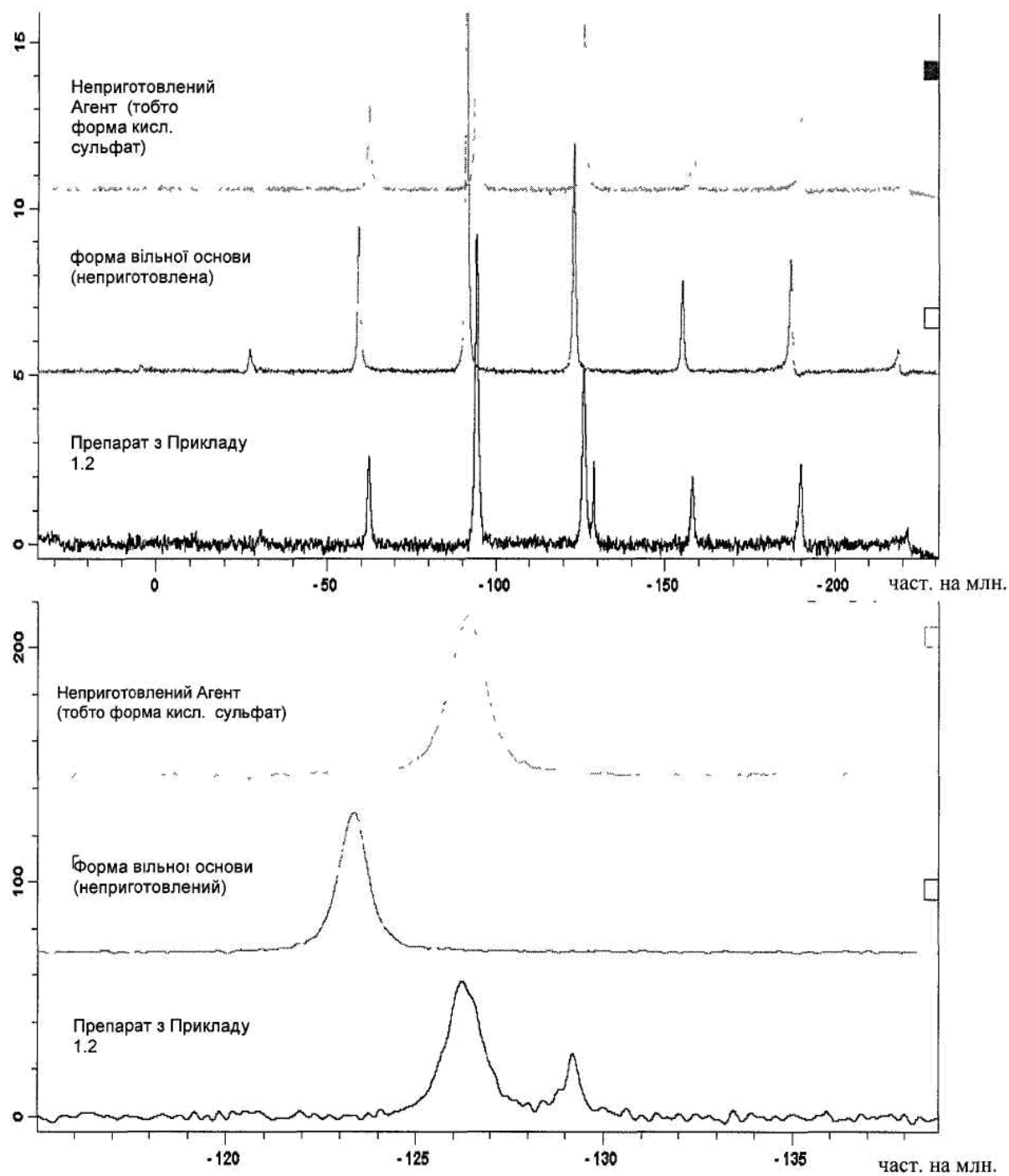
Фіг.2

Границя визначення форми вільної основи Агента у композиції вітаміну Е TPGS при використанні спектру ^{19}F SS-ЯМР



Фіг.3

^{19}F SS-ЯМР спектри композиції Прикладу 1.2. (повна шкала та ділянка ізотопного піку)



Фіг.4

^{19}F SS-ЯМР спектри композиції Прикладу 1.3. (повна шкала та ділянка ізотопного піку)

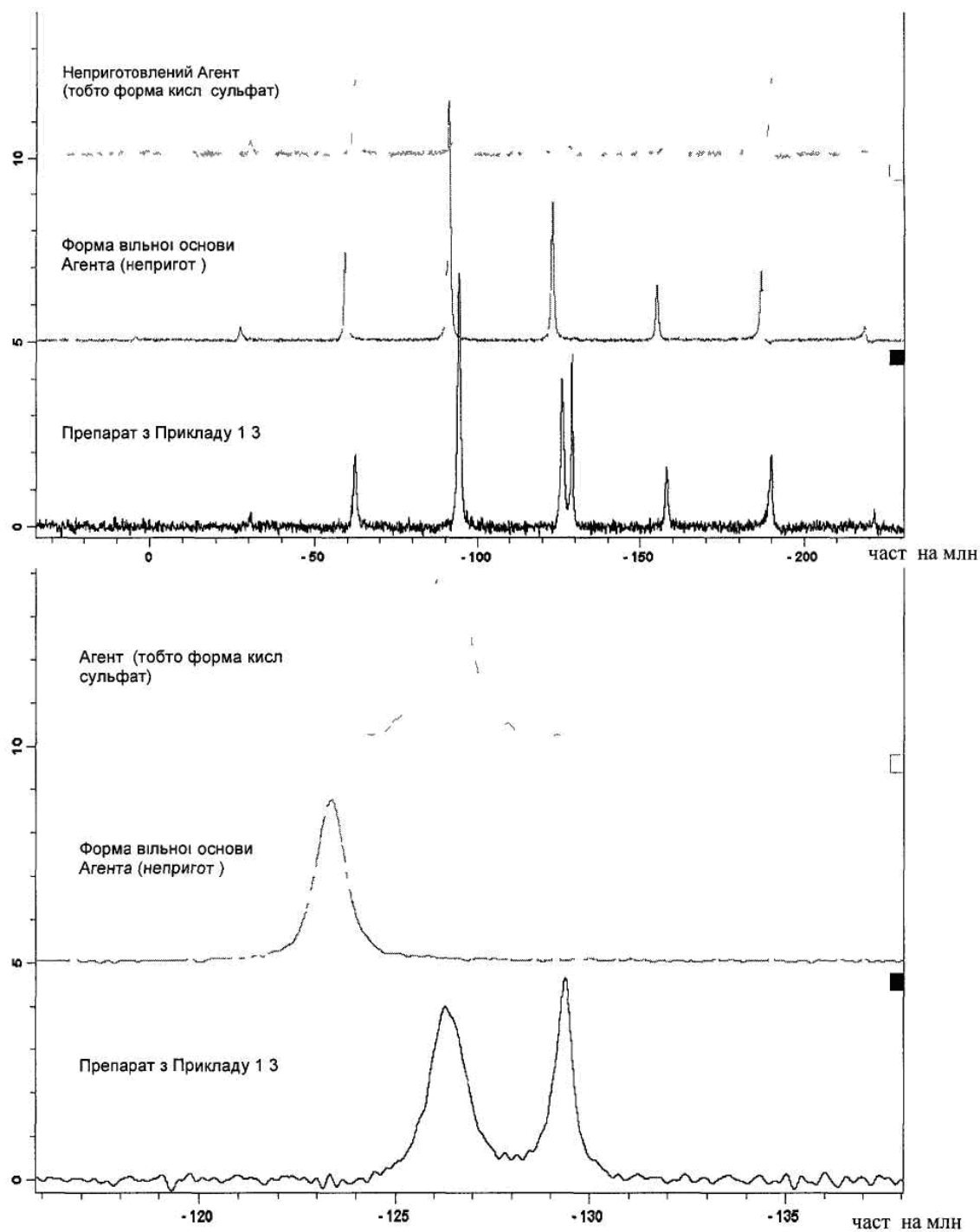


Fig.5

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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