



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **78605**

(13) **U**

(51) МПК

A01N 37/12 (2006.01)

A01N 37/44 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 10871	(72) Винахідник(и): Алексов Джуліан (SE), Локот Ігор (SE)
(22) Дата подання заявки: 18.09.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2013	(73) Власник(и): АРДЕНІЯ ІНВЕСТМЕНТС, ЛТД., First Floor, 45 Welbeck Street, London W1G8DZ (GB)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	(74) Представник: Кістерський Арсеній Леонідович, реєстр. №177

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Дана корисна модель стосується фармацевтичної композиції, яка містить систему доставки лікарських засобів для введення малорозчинної у воді фармацевтично активної речовини.

UA 78605 U

Дана корисна модель стосується фармацевтичної композиції, яка містить систему доставки лікарських засобів для введення малорозчинних у воді фармацевтично активних речовин.

У фармацевтичній та інших споріднених галузях промисловості існує гостра потреба в приготуванні підходящих з точки зору промислового виробництва нерозчинних у воді або малорозчинних у воді речовин у вигляді складів для перорального, ін'єкційного, інгаляційного, офтальмологічного та інших шляхів доставки. Підходящі з точки зору промислового виробництва нерозчинні у воді або малорозчинні у воді речовини включають нерозчинні у воді або малорозчинні у воді біологічно цінні сполуки, радіофармацевтичні засоби, фармацевтично цінні сполуки і, зокрема, нерозчинні у воді та малорозчинні у воді лікарські засоби для застосування в медицині й ветеринарії.

Не передбачено яких-небудь обмежень із виду нерозчинних у воді або малорозчинних у воді речовин для застосування згідно з даною корисною моделлю. Приклади включають жарознижуючі засоби, протизапальні засоби, беззаспокійливі засоби, анксиолітики, заспокійливі засоби, протипухлинні агенти, протимікробні агенти, антибіотики, антиліпемічні засоби, засоби проти кашлю/відхаркувальні засоби, міорелаксанти, протиепілептичні засоби, противиразкові засоби, антидепресанти, протиалергійні засоби, кардіотонічні засоби, антиаритмічні засоби, судинорозширювальні засоби, гіпотензивні засоби/сечогінні засоби, засоби для терапії діабету, туберкулостатичні засоби, протиревматичні засоби, стероїди, антагоністи наркотичних препаратів, гормони, жиророзчинні вітаміни, антикоагулянти, засоби для терапії ішемічної хвороби, засоби для терапії імунопатології, засоби для терапії хвороби Альцгеймера, засоби для терапії остеопорозу, засоби для терапії ангіопоезу, засоби для терапії ретиніту, засоби для терапії закупорювання вени сітківки, засоби для терапії старечої дископодібної дегенерації жовтої плями, засоби для терапії спазму церебральних судин, засоби для терапії тромбозу церебральних судин, засоби для терапії ішемічного інсульту, засоби для терапії закупорювання церебральних судин, засоби для терапії внутрішньомозкового крововиливу, засоби для терапії субарахноїдального крововиливу, засоби для терапії гіпертензивної енцефалопатії, засоби для терапії транзиторної ішемічної атаки, засоби для терапії мультиінфарктної деменції, засоби для терапії атеросклерозу судин, засоби для терапії хвороби Хантінгтона, засоби для терапії ураження тканини головного мозку, засоби для терапії невропатії зорового нерва, засоби для терапії глаукоми, засоби для терапії внутрішньоочної гіпертензії, засоби для терапії відшарування сітківки, засоби для терапії артрити, антисептики, лікарські засоби проти септичного шоку, лікарські засоби проти астми, засоби для терапії прискороного сечовипускання/нетримання, засоби для терапії atopічного риніту, засоби для терапії алергійного риніту, косметичні композиції, композиції агрохімікатів, інсектициди, бактерициди, гербіциди, питні або харчові композиції та композиції ветеринарних лікарських препаратів.

Той факт, що тільки розчинні у воді речовини можуть бути введені внутрішньовенно, значно обмежує вибір органічних молекул, підходящих для застосування як протипухлинні лікарські засоби, оскільки багато які, якщо не більшість із них, є малорозчинними у воді.

Введення до таких речовин полярних функціональних груп не вирішує зазначену проблему, оскільки зміни структури призводять до втрати необхідних фармакологічних властивостей лікарських засобів.

Розробка систем доставки лікарських засобів, здатних забезпечувати розчинення малорозчинних сполук у водних розчинах, надзвичайно сприяла б реалізації протипухлинного потенціалу широкого кола речовин і забезпечила б створення нових поколінь лікарських засобів.

Паклітаксел і доцетаксел належать до протипухлинних лікарських засобів класу таксанів, оскільки дані речовини або їхні попередники виробляються рослинами роду *Taxus* (тисові дерева). Паклітаксел дотепер одержують шляхом виділення з природних джерел, у той час як доцетаксел, напівсинтетичний аналог паклітакселу, синтезують із 10-деацетилбакатину. Паклітаксел відрізняється від доцетакселу ацетильованою гідроксигрупою в положенні 10 і наявністю бензоільного фрагмента замість трет-бутильного в бічному ланцюзі, який містить залишок фенілпропіонової кислоти. Механізм дії таксанів оснований на здатності останніх зв'язуватися з β -субодиницею тубуліну, що перешкоджає деполімеризації мікротрубочок, пошкоджуючи тим самим клітини, що діляться. Цю специфічність дії широко застосовують у онкології для лікування різних солідних пухлин, особливо раку яєчників, легенів, молочної залози, сечового міхура, голови та шиї.

Паклітаксел і доцетаксел мають низьку пероральну біодоступність і, таким чином, внутрішньовенна (в/в) інфузія являє собою єдиний шлях введення. Недостатня розчинність у

воді також унеможлиблює застосування водних розчинів цих таксанів. Для вирішення даної проблеми застосовували декілька носіїв.

Препарат Таксол (TAXOL®) оснований на здатності розчинника Кремофор EL (CREMOPHOR® EL), поліетоксильованої касторової олії, розчиняти паклітаксел у масовому співвідношенні (мас./мас.), що становить 87:1. Хронологічно Таксол являє собою перший комерційний склад на основі таксану, який відкрив еру застосування таксанів у онкології. Однак пізніше було виявлено, що Кремофор є причиною виникнення реакцій гіперчутливості під час інфузії Таксолу, і для мінімізації частоти виникнення та тяжкості цих реакцій премедикація з застосуванням блокаторів гістамінових рецепторів і глюкокортикоїдів, а також режими інфузії з тривалим введенням стали стандартною практикою.

У другій системі доставки, названій "Таксотер" (TAXOTERE®), Полісорбат 80 (відомий під торгівельною маркою Твін 80 (TWEEN®80)), похідна поліетоксильованого сорбіту й олеїнової кислоти, виконує роль носія. У цьому випадку співвідношення мас./мас., становить 24:1. Подібно до Кремофору EL, Полісорбат 80 є нейонним детергентом, побудованим із поліетоксиланціогів, і може також викликати реакції гіперчутливості.

Абраксан (ABRAXANE®), третя система доставки, складається з наночастинок паклітакселу, стабілізованих сироватковим альбуміном людини в співвідношенні мас./мас., що становить 9:1, із середнім діаметром наночастинок, рівним 130 нм. Відсутність нейонних поверхнево-активних речовин спрощує лікування, оскільки немає необхідності в премедикації й скорочується час інфузії. З іншого боку, препарат Абраксан менш ефективний, ніж Таксол, внаслідок того, що наночастинок Абраксану, як і інші частинки з розміром, що перевищує 100 нм, являють собою субстрат для ретикулоендотеліальної системи. Інший недолік цієї системи доставки лікарських засобів полягає в застосуванні сироваткового альбуміну людини, виділеного з донорської крові, яке несе малий, але певний ризик передачі вірусних захворювань.

Нарешті, було виявлено, що паклітаксел і доцетаксел можуть бути розчинені у водних розчинах розчинних у воді похідних ретиноєвої кислоти, які діють як аніонні поверхнево-активні речовини. Унікальність структури цих похідних дозволяє їм розчиняти паклітаксел і доцетаксел у несподівано низькому співвідношенні мас./мас., що становить 0,5:1.

Іксабепілон (аналог епотилону В) дуже схожий на таксани стосовно механізму дії та розчинності у водних розчинах. Він показаний для лікування метастатичного або місцево поширеного раку молочної залози. Препарат іксабепілону для в/в введення, Іксемпра (Ixempra®), розроблений компанією Bristol-Myers Squibb (BMS), як і Таксол, оснований на Кремофорі EL, і в зв'язку з цим потрібні премедикація та тривала інфузія для ослаблення реакцій гіперчутливості.

Етопозид, аналог токсину подофілотоксину, являє собою інгібітор топоізомерази II, і його застосовують для лікування саркоми Юінга, раку легенів, раку яєчка, лімфоми та нелімфоцитарної лейкемії. Препарати етопозиду для в/в введення основані на похідних поліетиленгліколю (ПЕГ), таких як Полісорбат 80 (Твін 80) або Макрогол 300, які застосовують із метою солюбілізації недостатньо розчинного у воді активного фармацевтичного інгредієнта.

Ретиноїди включають сімейство поліізопреноїдів, які включають вітамін А (ретинол) і його природні (ретиноєва кислота) та синтетичні аналоги (фенретинід, етретинат, тазаротен, бексаротен, адапален). Ці сполуки показують широкий спектр біологічної активності, який включає участь у контролі клітинної проліферації, клітинного диференціювання та ембріонального розвитку, який дозволяє застосовувати ретиноїди як протипухлинні агенти для лікування різних типів раку, таких як лейкемія, лімфома, саркома Капоши, рак легенів і рак молочної залози. Ці сполуки також застосовують для лікування різних захворювань шкіри, таких як псоріаз, акне та сонячні опіки. Зазвичай ретиноїди є високоліпофільними сполуками, і їх застосування в формі водного розчину потребує введення якої-небудь системи доставки. Однак дотепер не існує ніяких розроблених для комерційного виробництва розчинних у воді препаратів ретиноїдів, і останні є доступними винятково для перорального введення.

Циклоспорин, сиролімус, такролімус і еверолімус являють собою імунодепресанти, які майже не розчинні у воді. Біодоступність лікарських засобів при пероральному введенні становить лише приблизно 20 %. Комерційно доступні препарати цих імунодепресантів основані винятково на застосуванні поліоксєтильованої касторової олії, яка викликає реакції, обумовлені гіперчутливістю, при внутрішньовенному введенні.

Циклоспорин являє собою імунодепресант, який широко застосовується після аlogenної трансплантації органів для зниження активності імунної системи пацієнта й, отже, ризику відторгнення органа. Ефект циклоспорину вивчали у випадках трансплантації шкіри, серця, нирки, печінки, легені, підшлункової залози, кісткового мозку й тонкої кишки. Уперше виділений зі зразка норвезького ґрунту, циклоспорин А, основна форма лікарського засобу, являє собою

циклічний нерибосомальний пептид, який складається з 11 залишків амінокислот (ундекапептид) і виробляється грибом *Tolypocladium inflatum* Gams, і містить залишки D-амінокислот, які рідко зустрічаються в природі.

Пошук і розробка нових систем доставки лікарських засобів інтенсифікувалися з усвідомленням того факту, що лікарські засоби в занадто високих концентраціях є токсичними і - в кращому випадку - неактивними в занадто низьких концентраціях; однак, піддавання клітини впливу занадто низьких концентрацій лікарських засобів часто активує механізми стійкості до лікарського засобу. Діапазон концентрацій, коли лікарський засіб викликає бажану відповідь із меншими побічними ефектами, відомий як "терапевтичне вікно".

Тривалі інфузії, як було доведено, зменшують токсичність протипухлинних агентів, але цей шлях введення значно більш складний із практичної точки зору.

Було виявлено, що повільне вивільнення лікарського засобу може бути досягнуте шляхом застосування лікарських засобів, які зв'язані або інкапсульовані в наночастинки різного виду. Ці частинки можуть циркулювати в крові протягом декількох днів, виконуючи роль "депо". Вивільнення лікарського засобу відбувається за рахунок дифузії інкапсульованих лікарських засобів або руйнування та розкладання частинок. Найбільш часто застосовувані типи наночастинок у даній області досліджень являють собою міцели і ліпосоми, оскільки утворення таких наночастинок є досить простим і характеризується ентропійним процесом, тобто частинки з'являються спонтанно, і їхні властивості запрограмовані умовами утворення. Розмір часток, які застосовуються в цих системах доставки, знаходиться всередині діапазону, який становить від 8 до 200 нм і навіть більше.

Однак зі збільшенням розміру частка стає "видимою" для ретикулоендотеліальної системи, частини імунної системи, яка складається з фагоцитів, що знаходяться в ретикулярній сполучній тканині лімфатичних вузлів, печінки й селезінки. Рівень кліренсу, обумовленого активністю ретикулоендотеліальної системи, збільшується з розміром частинок, значно зменшуючи загальну кількість лікарського засобу в кровообігу.

Інше цікаве завдання в області техніки, пов'язаній із доставкою лікарських засобів, полягає в спрямованій доставці лікарських засобів до ефекторних камер, яка могла б збільшити терапевтичну ефективність аж до максимальних рівнів. Як було виявлено, наночастинки є дуже підходящими стосовно цього. Солідні пухлини відрізняються патоанатомічно від здорових тканин екстенсивним ангіогенезом, а також гіперпроникною та недосконалою структурою судинної мережі. Інакше кажучи, розмір капілярів пухлини більший, що робить потенційно можливим значне збільшення інтенсивності пасивного транспорту наночастинок, навантажених цитотоксичним вмістом, до пухлини в порівнянні зі здоровим ендотелієм.

У публікації US 2004048923 описана група ретиноїдів, яка включає, серед безлічі інших, натрієву сіль метилового ефіру N-(повністю-транс-ретиноїл)-L-цистеїнової кислоти і натрієву сіль метилового ефіру N-(13-цис-ретиноїл)-L-цистеїнової кислоти. Стверджується, що зазначені речовини дозволяють одержати нові міцелярні склади на основі малорозчинних фармацевтичних сполук, таких як паклітаксел і доцетаксел.

Публікація WO 02092600 належить до способу для одержання розчинного у воді складу на основі паклітакселу, який включає стадії розчинення паклітакселу в першому розчиннику, розчинення сполуки, обраної з N-(повністю-транс-ретиноїл)-L-цистеїнової кислоти, N-(13-цис-ретиноїл)-L-цистеїнової кислоти, N-(повністю-транс-ретиноїл)-L-гомоцистеїнової кислоти, N-(13-цис-ретиноїл)-L-гомоцистеїнової кислоти, N-(повністю-транс-ретиноїл)-L-цистеїнсульфінової кислоти і N-(13-цис-ретиноїл)-L-цистеїнсульфінової кислоти в другому розчиннику, змішування аліквот отриманих розчинів паклітакселу і зазначеної сполуки в бажаному молярному співвідношенні та упарювання отриманої суміші насухо.

Незважаючи на те, що незначна розчинність фармацевтичних сполук дозволяє припустити, що вони перебувають у формі частинок, в обох публікаціях US 2004048923 і WO 02092600 повністю відсутня яка-небудь інформація щодо розміру й морфології частинок. Зокрема, немає вказівки або припущення, що сполуки повинні перебувати в аморфному стані, або навіть про те, що вони можуть існувати в такому стані. Ще менше повідомляється про який-небудь спосіб одержання частинок у такому стані. Як добре відомо фахівцям у даній області техніки, поліморфізм, включаючи можливий аморфний стан, є по суті непередбачуваним для органічних речовин.

Короткий опис корисної моделі

Створення фармацевтичної композиції, яка містить систему доставки лікарських засобів із заданим вивільненням лікарського засобу і яка імітує тривалі введення, було б найвищою мірою бажаним.

Одним завданням даної корисної моделі є забезпечення такої фармацевтичної композиції.

Таким чином, один аспект корисної моделі стосується фармацевтичної композиції, що містить систему доставки лікарських засобів для введення щонайменше однієї фармацевтично активної речовини, яка має розчинність *per se* у воді, меншу, ніж приблизно 100мг/мл, причому зазначена речовина перебуває в формі частинок із ефективним середнім розміром, меншим ніж приблизно 100 нм, при цьому частинки речовини мають ефективний середній розмір, менший ніж приблизно 50 нм; частинки речовини є по суті аморфними; частинки речовини включені до наночастинок, утворених із натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньої комбінації; і відношення маси зазначеної натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньої комбінації до маси зазначеної речовини знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5:1 до приблизно 20:1, і фармацевтично прийнятний розчин, який містить приблизно 120-160 ммоль/л Na^+ ; приблизно 1-3,5 ммоль/л Ca^{2+} ; приблизно 0-2 ммоль/л Mg^{2+} ; і приблизно 90-170 ммоль/л Cl^- ; причому загальна концентрація Mg^{2+} і Ca^{2+} становить приблизно 1,8-3,5 ммоль/л; за умови, що, якщо концентрація Na^+ становить приблизно 154 ммоль/л, загальна концентрація Ca^{2+} не дорівнює 2 ммоль/л або 3 ммоль/л.

Короткий опис креслень

Дана корисна модель буде описана більш докладно в наступному описі, прикладах і доданих кресленнях, де

Фіг. 1 ілюструє залежність розміру частинок від відношення маси натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти до маси паклітакселу при різних концентраціях паклітакселу в водному розчині хлориду натрію з концентрацією останнього, рівною 9 мг/мл.

Фіг. 2 ілюструє залежність розміру частинок, утворених натрієвою сіллю метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти і доцетакселом (співвідношення мас./мас., становить 1:1), від концентрації хлориду натрію при різних концентраціях доцетакселу.

Фіг. 3 ілюструє залежність розміру частинок, утворених натрієвою сіллю метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і паклітакселом (співвідношення мас./мас. паклітаксел: метиловий ефір N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти становить 1:2), від концентрації хлориду кальцію у водному розчині хлориду натрію з концентрацією останнього, рівною 9 мг/мл.

Фіг. 4 і 5 ілюструють залежність від часу розміру частинок і дзета-потенціалу складу, отриманого шляхом відновлення висушеної сублімацією суміші паклітакселу, натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти в співвідношенні мас./мас./мас., яке становить 1:0,75:0,75 у водному розчині хлориду натрію (9 мг/мл), хлориду кальцію (2 ммоль/л) і хлориду магнію (1 ммоль/л).

Фіг. 6 і 7 ілюструють залежність від часу розміру частинок і дзета-потенціалу складу, отриманого шляхом відновлення висушеної сублімацією суміші доцетакселу і натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти в співвідношенні мас./мас., яке становить 1:2, у водному розчині хлориду натрію (9 мг/мл) і хлориду кальцію (3 ммоль/л).

Фіг. 8 ілюструє порівняльну оцінку цитотоксичності складів, утворених сумішшю доцетаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:1:1), у культурах клітин лінії SKOV3 аденокарциноми яєчників людини.

Фіг. 9 ілюструє порівняльну оцінку цитотоксичності складів, утворених сумішшю паклітаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:0,75:0,75), у культурах клітин лінії SKOV3 аденокарциноми яєчників людини.

Фіг. 10 ілюструє залежність розміру частинок від відношення маси натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти до маси циклоспорину А при різних концентраціях циклоспорину А у водному розчині хлориду натрію з концентрацією останнього, рівною 9 мг/мл.

Опис варіантів реалізації корисної моделі

Перш ніж дана корисна модель буде розкрита й описана, варто розуміти, що дана корисна модель не обмежується конкретними формами, стадіями процесів і речовинами, запропонованими в даній заявці, оскільки такі форми, стадії процесів і речовини можуть дещо змінюватися. Також варто розуміти, що застосовувана в даній заявці термінологія використовується для цілей опису лише конкретних варіантів реалізації та не є обмежуючою,

оскільки дана корисна модель обмежена винятково доданими пунктами формули корисної моделі і їхніми еквівалентами.

Слід зазначити, що в даному описі та формулі корисної моделі невизначена та визначена форми однини включають об'єкти, що визначаються, в множині, якщо контекст ясно не приписує інше.

Слід зазначити, що в даному описі та формулі корисної моделі невизначена та визначена форми однини включають множинні об'єкти, що визначаються, якщо контекст ясно не приписує інше.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "приблизно", який змінює кількість інгредієнта в системах доставки лікарських засобів або композиціях згідно з корисною моделлю чи застосовується в способах згідно з корисною моделлю, належить до варіювання чисельної величини, яке може зустрічатися, наприклад, при виконанні типових процедур вимірювання та поводження з рідинами, які застосовуються для одержання концентратів, або застосуванні розчинів на практиці; внаслідок неминучої помилки в цих процедурах; внаслідок відмінностей у отриманні, джерелі або чистоті інгредієнтів, які застосовуються для одержання систем доставки лікарських засобів чи композицій, або виконанні способів; і т.п. Термін "приблизно" також охоплює кількості, які відрізняються через різні рівноважні стани для композиції, яка утворюється в результаті з конкретної початкової суміші. Незалежно від того, чи модифікована формула корисної моделі терміном "приблизно", вона включає еквіваленти зазначених кількостей.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "система доставки лікарських засобів" належить до складу або пристрою, що доставляє терапевтичний агент(и) до бажаної ділянки (ділянок) тіла і/або забезпечує своєчасне вивільнення терапевтичного агента (агентів).

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "розмір частинки" стосується Z-середнього діаметра, виміряного за допомогою динамічного розсіювання світла із застосуванням червоного лазера з довжиною хвилі 633 нм. Під виразом "ефективний середній розмір частинки менший, ніж приблизно 100 нм" розуміють, що щонайменше 90 % частинок мають розмір, менший ніж приблизно 100 нм, при вимірюванні за допомогою вищезгаданого способу.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "наночастинка" стосується мікроскопічної частинки, розмір якої вимірюється в нанометрах. Діаметр наночастинок згідно з корисною моделлю знаходиться, як правило, в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 999 нм, і наночастинки можуть містити включену, інкапсульовану або вкладену біологічно активну молекулу.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "розчинність" речовини стосується здатності цієї речовини бути розчиненою в зазначеному розчиннику при приблизно кімнатній температурі, під якою розуміють температуру від приблизно 15 °C до приблизно 38 °C.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "аморфний" указує на тверду структуру, яка або є некристалічною, або складається з дуже маленьких кристалів, що мають розмір частинок, який становить приблизно 10 нм або менше.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "цитотоксична сполука" стосується сполуки, яка має здатність придушувати ріст клітин або убивати клітини.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "цитостатична сполука" стосується сполуки, яка має здатність приводити клітини, хоча і необов'язково лізовані або убиті, у перманентний непроліферативний стан.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "імунодепресант" стосується сполуки, яка має здатність інгібувати активність імунної системи, зокрема для запобігання відторгнення трансплантованого органа і терапії розладів, при яких імунна система організму атакує його власні тканини.

У даному описі, якщо не зазначено інше, термін "похідна" стосується сполуки, утвореної з початкової структури або прямо, шляхом піддавання початкової структури хімічній реакції, або шляхом "модифікації", яка являє собою часткове заміщення початкової структури, або за допомогою дизайну й синтезу de novo. Похідні можуть бути синтетичними або можуть бути продуктами метаболізму клітини чи ферментативної реакції in vitro.

У одному варіанті реалізації фармацевтичної композиції згідно з корисною моделлю, фармацевтично прийнятний розчин додатково містить до приблизно 40 ммоль/л CH_3COO^-

У іншому варіанті реалізації фармацевтичної композиції згідно з корисною моделлю, фармацевтично прийнятний розчин додатково містить до приблизно 40 ммоль/л $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$.

У одному варіанті реалізації фармацевтичної композиції згідно з корисною моделлю, фармацевтично прийнятний розчин додатково містить до приблизно 6 ммоль/л K^+ .

У одному варіанті реалізації фармацевтичної композиції згідно з корисною моделлю, фармацевтично прийнятний розчин характеризується величиною рН, рівною приблизно 5,5-7,0.

У одному варіанті реалізації фармацевтичної композиції згідно з корисною моделлю, відношення маси натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньої комбінації до маси зазначеної речовини знаходиться в діапазоні від приблизно 1:1 до приблизно 10:1.

У одному варіанті реалізації, частинки речовини в фармацевтичній композиції, згідно з корисною моделлю, мають ефективний середній розмір частинки, менший ніж приблизно 50 нм.

У іншому варіанті реалізації, частинки речовини в фармацевтичній композиції, згідно з корисною моделлю, мають ефективний середній розмір частинки, який знаходиться в діапазоні приблизно 5-50 нм.

У ще одному варіанті реалізації, частинки речовини в фармацевтичній композиції згідно з корисною моделлю мають ефективний середній розмір частинки, який знаходиться в діапазоні приблизно 8-30 нм.

У одному варіанті реалізації даної корисної моделі, фармацевтично активна речовина являє собою цитотоксичну або цитостатичну сполуку; в одному аспекті цього варіанта реалізації, цитотоксична або цитостатична сполука являє собою біс-хлорнітрозосечовину (Кармустин); у іншому аспекті цього варіанта реалізації, цитотоксична або цитостатична сполука являє собою етопозид; у ще одному аспекті цього варіанта реалізації, цитотоксична або цитостатична сполука являє собою таксан, і в більш конкретному аспекті таксан обраний із паклітакселу, доцетакселу та їхніх похідних. У іншому конкретному аспекті зазначеного варіанта реалізації, корисна модель належить до такої системи доставки лікарських засобів для застосування при лікуванні раку.

У одному варіанті реалізації даної корисної моделі, фармацевтично активна речовина являє собою імунодепресант; у одному аспекті цього варіанта реалізації, імунодепресант обраний із циклоспорину, сиролімусу, такролімусу і їхніх похідних. У іншому конкретному аспекті зазначеного варіанта реалізації, корисна модель належить до такої системи доставки лікарських засобів для застосування після аlogenної трансплантації органів.

У одному варіанті реалізації, фармацевтична композиція може бути отримана в формі водного розчину, гелю, крему, мазі, таблетки, капсули або гелевої капсули.

Застосування частинок, що містять таксани і мають розмір, який знаходиться в діапазоні приблизно 10-100 нм, значно покращує терапевтичну ефективність цих протипухлинних сполук за рахунок: збільшення часу циркулювання лікарських засобів у крові, зниження їх ретикулоендотеліального кліренсу, селективного проникнення через недосконалу судинну мережу. Окрім переваг застосування таксанів у формі таких наночастинок *in vivo*, тобто повільного вивільнення лікарського засобу й підвищеної прохідності через судинну мережу пухлини, також було виявлено, що активність складів на основі таксанів, які містять такі наночастинок, більше виражена *in vitro* у різних лініях клітин солідних пухлин. Більше того, цитотоксичність цих складів значно залежить від розміру частинок.

Система доставки лікарських засобів на основі фармацевтичної композиції згідно з даною корисною моделлю може бути отримана за допомогою способу, згідно з яким щонайменше одна фармацевтично активна речовина отримана в формі по суті аморфних часток із ефективним середнім розміром, меншим ніж приблизно 100 нм; розмір зазначених наночастинок контролюють для одержання ефективного середнього розміру, меншого, ніж приблизно 100 нм, шляхом підведення відношення маси зазначеної натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньої комбінації до маси зазначеної речовини таким чином, щоб це відношення знаходилося в діапазоні від приблизно 0,5:1 до приблизно 20:1.

Розчинні у воді склади на основі таксанів, отримані із застосуванням натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньої комбінації, є стабільними протягом декількох годин у широкому інтервалі умов утворення цих складів.

Таким чином, дана корисна модель забезпечує водні розчини таксанів, які в інших випадках характеризуються малою розчинністю у воді, таких як паклітаксел і доцетаксел, для інфузії без якого-небудь застосування нейонних поверхнево-активних речовин. Це значно ослаблює реакцію гіперчутливості на розчини для інфузії, скорочує час інфузії й усуває необхідність у премедикації пацієнтів проти такої гіперчутливості.

Корисна модель буде проілюстрована більш докладно в наступних необмежуваних прикладах.

Приклади

Матеріали та методи

Склади з активних фармацевтичних інгредієнтів із натрієвою сіллю метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвою сіллю метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньою комбінацією одержували шляхом відновлення спеціалізованим розчином для відновлення або свіжоупарених, або висушених сублімацією залишків активного інгредієнта з похідними ретиноїлцистеїнової кислоти.

Паклітаксел, циклоспорин A і повністю-транс-ретиноеву кислоту придбали в Sigma-Aldrich Sweden AB. Доцетаксел придбали в ScinoPharm Taiwan, Ltd. Іксабенілон придбали в Chemtronica KB, Sweden. Фенретинід синтезували у відповідності зі стандартною методикою (Cancer Research, 39, 1339-1346, April 1979). Таксол, Таксотер і Абраксан придбали в аптеках і відновили відповідно до вказівок виробників із застосування препаратів.

Розмір частинок складів вимірювали за допомогою методу динамічного розсіювання світла із застосуванням червоного лазера (633 нм). Дзета(2)-потенціал вимірювали за допомогою методу електрофоретичного розсіювання світла. Аналізатор Nano-ZS (Malvern Instruments Ltd.) застосовували для визначення і розміру частинок, і дзета-потенціалу. Обчислювали середні значення з трьох незалежних вимірювань для нанесення на графік, який відображає характер зміни розміру частинок і дзета-потенціалу. Планки похибки по осі Y отримані шляхом додавання та віднімання величини стандартного відхилення вимірювань.

Для оцінки цитотоксичності in vitro, клітини різних ліній клітин пухлин людини придбали в American Type Culture Collection (Rockville, Md., USA): лінія клітин MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози людини (ATCC-HTB-26, Lot 3576799), лінія клітин SKOV-3 аденокарциноми яєчників людини (ATCC-HTB-77, Lot 3038337) і лінія клітин A549 недрібноклітинного раку легенів людини (ATCC-CCL-185, Lot 3244171). Клітини MDA-MB-231 культивували в культуральному середовищі MEM (модифіковане середовище Ігла) з додаванням 2 mM L-глутаміну, 10 % фетальної бичачої сироватки (FBS) і антибіотиків. Клітини SKOV-3 культивували в культуральному середовищі McCoy's 5A (середовище Маккоя 5A) з додаванням 1,5 mM L-глутаміну, 10 % FBS і антибіотиків. Усі середовища й добавки придбали в Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, Mi., USA). Культивування клітин всіх ліній проводили в культуральних флаконах BD Falcon™ площею 25 або 75 cm² (Becton Dickinson Labware). Клітини A549 культивували в культуральному середовищі Ham's F-12 (середовище Хема F-12) з додаванням 1 mM L-глутаміну, 10 % FBS і антибіотиків. Культивування клітин всіх ліній проводили в культуральних флаконах BD Falcon площею 25 або 75 см.

Перевірку цитотоксичності лікарських препаратів виконували із застосуванням 96-лункових культуральних планшетів BD Falcon™ для адгезивних клітин (Becton Dickinson Labware). У ці планшети висівали клітини в концентрації 8×10^3 клітин/лунка для клітин MDA-MB-231, 10×10^3 клітин/лунка для клітин SKOV-3 або 6×10^3 клітин/лунка для клітин A549 у об'ємі 200 мкл/лунка. І флакони, і культуральні планшети інкубували для росту клітин при 37 °C в зволоженій атмосфері, яка складається на 95 % з повітря і на 5 % з CO₂.

Клітинні культури в культуральних планшетах залишали прикріплюватися до поверхні протягом 24-годинної інкубації. На 1 день після посіву клітин 4 мкл розчинів складів, що підлягають перевірці, з різними концентраціями в підходящих розчинниках додавали до лунок із культурами (експерименти зі встановлення залежності між дозою та ефектом). До контрольних культур додавали 4 мкл розчинників як контроль ефекту розчинника. Клітини інкубували протягом 2-4 послідовних днів. Наприкінці періоду інкубації адгезивні клітини відокремлювали від поверхні обробкою трипсином, і число життєздатних клітин підраховували із застосуванням тесту, ґрунтованого на офарбленні клітин барвником трипановим синім, і гемоцитометра. Усі експерименти проводили щонайменше три рази, і дані одержували з середнього значення трьох визначень, кожне з яких виконували в чотирьох повторюваностях. Результати виражали як середнє число клітин \pm середньоквадратична помилка (SE), і відмінності між контрольними і дослідними серіями оцінювали за допомогою t-тесту Стюдента. Цитотоксичність лікарських препаратів оцінювали на основі ступеня інгібування росту клітин. Інгібування росту клітин дослідними лікарськими препаратами розраховували із застосуванням наступної формули:

$$\text{Інгібування росту клітин \%} = \frac{\text{Контроль} - \text{Дослідна серія}}{\text{Контроль}} \times 100.$$

У контрольних серіях 4 мкл різних розчинників, які застосовуються для перевірки лікарських препаратів, додавали до культур як негативні контролю розчинників. Відмінності між цими контрольними серіями були незначущими; таким чином, середню величину негативних контролів застосовували для розрахунків.

Розчини паклітакселу та доцетакселу, а також їхні комерційні складки застосовували як позитивні контролі. Відмінності в інгібуванні росту цими лікарськими препаратами в різних розчинниках були незначущими; таким чином, середню величину інгібування позитивними контролями застосовували для розрахунків.

5 Середні значення концентрацій препаратів, які викликають 50 %-е інгібування росту клітин, (IC_{50}) \pm SE обчислювали на основі результатів щонайменше трьох незалежних експериментів.

Фактори посилення (EF) розраховували шляхом ділення IC_{50} контрольного лікарського препарату порівняння на IC_{50} складу згідно з корисною моделлю.

Йонна сила розчину являє собою функцію концентрації всіх йонів, присутніх у розчині:

$$10 \quad I_C = \frac{1}{2} \sum_{B=1}^n C_B Z_B^2,$$

де c_B являє собою концентрацію йона B , z_B являє собою зарядове число цього йона, і сума взята по всіх йонах, присутніх у розчині.

Приклад 1

Одержання аморфного паклітакселу

15 12 мл стокового розчину паклітакселу в метанолі ($c = 2,5$ мг/мл) і 2 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти ($c = 15$ мг/мл) упарили під вакуумом насухо в круглодонній колбі об'ємом 50 мл. До колби додали 15 мл метанолу і розчинили залишок. Отриманий розчин упарили насухо. Плівка, отримана після упарювання, складалася з суміші аморфного паклітакселу й натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти.

Приклад 2

Одержання аморфного доцетакселу

25 27 мл стокового розчину доцетакселу в метанолі ($c = 0,5$ мг/мл) і 1 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти ($c = 15$ мг/мл) об'єднали в круглодонній колбі об'ємом 100 мл. Отриманий розчин упарили під вакуумом насухо; залишок розчинили в 20 мл метанолу, після чого ще раз упарили метанол під вакуумом. Плівка, отримана після упарювання, складалася з суміші аморфного доцетакселу й натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти.

Приклад 3

30 Розчинення аморфного паклітакселу в мицелярному розчині натрієвої солі метилового ефіру N повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти

35 13 мл води і 2 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти ($c = 15$ мг/мл) додали до колби, яка містить плівку з аморфним паклітакселом, отриману згідно з Прикладом 1. Плівку паклітакселу повністю розчинили шляхом обережного струшування колби протягом 10 хв. Отриманий розчин був чистим і прозорим. Він містив розчинений паклітаксел у концентрації 2 мг/мл. Фільтрування розчину через фільтр із діаметром пор 0,2 мкм не призвело до якого-небудь зменшення концентрації паклітакселу.

Приклад 4

40 Розчинення аморфного доцетакселу у водному розчині натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти

45 24,4 мл води додали до аморфного доцетакселу, отриманого згідно з Прикладом 2 і суміш перемішували за допомогою магнітної мішалки протягом 5 хвилин. Потім до суспензії додали 2,6 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти ($c = 15$ мг/мл) і суміш перемішували протягом 15 хв. Отриманий розчин був чистим і прозорим. Він містив розчинений доцетаксел у концентрації 0,5 мг/мл. Фільтрування розчину через фільтр із діаметром пор 0,2 мкм не виявило якого-небудь зменшення концентрації доцетакселу.

Приклад 5

50 Одержання водного складу на основі паклітакселу шляхом ступінчастого змішування водного розчину суміші натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти та метанольного розчину паклітакселу 10 мл метанольного розчину паклітакселу (10 мг/мл) додали по краплях до круглодонної колби об'ємом 500 мл, яка містить 120 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти (2,5 мг/мл) і натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (2,5 мг/мл), при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Далі вміст колби упарювали на роторному випарнику при швидкості обертання колби 90 об/хв. і температурі бані 45 °C доти, доки внутрішній тиск у закритій вакуумній системі, яка складається з колби, випарника й вакуумного насоса, не впав до 70 мбар. Таке додавання метанольного розчину паклітакселу, описане вище,

з наступним упарюванням повторили двічі. Загальний об'єм доданого метанольного розчину склав 30 мл. Водний розчин, що залишився після упарювання, перенесли з колби до мірного циліндра об'ємом 250 мл. Колбу промили три рази 5 мл води, промивні розчини злили до циліндра. До об'єднаних розчинів додали воду до досягнення загального об'єму 150 мл.

5 Об'єднаний розчин профільтрували через фільтр із діаметром пор 0,2 мкм і висушили сублімацією. Концентрація паклітакселу в отриманому складі дорівнювала 2 мг/мл.

Приклад 6

Одержання водного складу на основі доцетакселу шляхом ступінчастого змішування водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти

10 і етанольного розчину доцетакселу

6 мл розчину доцетакселу (5 мг/мл) в 95 %-му етанолі додали по краплях до круглодонної колби об'ємом 500 мл, яка містить 100 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти (3 мг/мл), при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Основну частину етанолу упарювали на роторному випарнику при швидкості

15 обертання колби 90 об/хв. і температурі бані 55 °C доти, доки внутрішній тиск у закритій вакуумній системі, яка складається з колби, випарника й вакуумного насоса, не впав до 60 мбар. Таке додавання етанольного розчину доцетакселу, описане вище, з наступним упарюванням повторили двічі. Загальний об'єм доданого етанольного розчину склав 30 мл. Водний розчин, що залишився після упарювання етанолу, перенесли з колби до мірного

20 циліндра об'ємом 250 мл. Колбу промили три рази 5 мл води, промивні розчини злили до циліндра. До об'єднаних розчинів додали воду до досягнення загального об'єму 150 мл. Після фільтрування через фільтр із діаметром пор 0,2 мкм склад висушили сублімацією. Концентрація доцетакселу в отриманому складі дорівнювала 1 мг/мл.

Приклад 7

Одержання водного складу на основі доцетакселу шляхом змішування водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти та етанольного розчину доцетакселу в процесі упарювання

Круглодонну колбу об'ємом 1000 мл, яка містить 150 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти (3 мг/мл) і натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (3 мг/мл), приєднали до роторного випарника, оснащеного впускним патрубком для подачі спиртових розчинів таксанів таким

30 чином, що впускний патрубок не дотикався до водного розчину. Упарювання починали при температурі бані 45 °C і швидкості обертання колби 100 об/хв. Через 1 хв. починали додавання краплями (60 крапель/хв., або 3 мл/хв.) 80 мл метанольного розчину доцетакселу (5 мг/мл).

35 Після того, як це додавання було завершено, упарювання продовжували протягом 5 хв. Водний розчин, що залишився після упарювання етанолу, перенесли з випарної колби до мірного циліндра об'ємом 250 мл. Колбу промили три рази 10 мл води, промивні розчини злили до циліндра. До об'єднаних розчинів додали воду до досягнення загального об'єму 200 мл. Після

40 фільтрування через фільтр із діаметром пор 0,2 мкм склад висушили сублімацією. Концентрація доцетакселу в отриманому складі дорівнювала 2 мг/мл.

Приклад 8

Дослідження залежності розміру частинок від співвідношення мас./мас., натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти/паклітаксел у складах,

45 утворених шляхом відновлення свіжоупарених залишків натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і паклітакселу водним розчином хлориду натрію з концентрацією 9 мг/мл

Таблиця 1

Співвідношення мас./мас., натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти/паклітаксел	Паклітаксел у концентрації 0,5 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 1 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 2 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 4 мг/мл	
	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.
1,1	27,9	2,0	32,2	1,2	35,7	1,3	40,3	1,1
1,2	21,4	0,6	22,0	1,1	23,5	1,2	25,6	0,8
1,5	13,1	0,6	14,8	0,5	14,9	1,0	15,3	0,7

Продовження таблиці 1

Співвідношення мас./мас., натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїл-цистеїнової кислоти/паклітаксел	Паклітаксел у концентрації 0,5 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 1 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 2 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 4 мг/мл	
	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.
3,0	12,6	0,3	13,3	0,7	13,8	0,4	14,8	0,5
8,0	11,0	0,5	11,5	0,6	12,8	0,4	13,3	0,3

Як показано в Таблиці 1 і на Фігурі 1, розмір частинок знижується зі зменшенням кількості паклітакселу, завантаженого до міцел.

5 Приклад 9

Дослідження залежності розміру частинок складу на основі доцетакселу від концентрації хлориду натрію

Розчини були отримані шляхом відновлення висушеного сублімацією порошку, який містить доцетаксел і натрієву сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти в співвідношенні мас./мас., що становить 1:1.

Таблиця 2

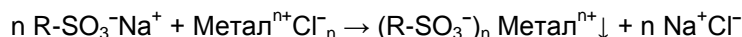
Концентрація NaCl, мг/мл	Доцетаксел у концентрації 0,5 мг/мл		Доцетаксел у концентрації 1 мг/мл		Доцетаксел у концентрації 2 мг/мл		Доцетаксел у концентрації 4 мг/мл	
	Середній розмір, нм	Станд. відх.	Середній розмір, нм	Станд. відх.	Середній розмір, нм	Станд. відх.	Середній розмір, нм	Станд. відх.
4	7,2	0,7	6,7	0,6	6,4	0,4	5,9	2,5
8	7,8	0,7	8,2	0,7	9,3	1,4	12,7	1,4
12	12,1	1,0	13,4	0,9	14,6	1,0	40,0	4,9
16	17,0	2,3	29,0	4,2	51,3	3,7	82,7	3,7
20	22,4	1,8	39,3	2,8	72,3	3,7	107,7	6,2
24	28,3	4,6	86,0	4,2	108,3	7,5	144,3	9,9

Як показано в Таблиці 2 і на Фігурі 2, збільшення концентрації хлориду натрію, тобто йонної сили, робить частинки більшими за розміром.

15 Приклад 10

Перетворення натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти в кальцієву сіль

Водні розчини натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти (5 мл, 15 мг/мл) і хлориду кальцію (3 мл, 30 мг/мл) змішали в пробірці об'ємом 10 мл. При перемішуванні з'явився дрібнодисперсний осад. Осад відокремили за допомогою центрифугування пробірки при 3000 об/хв. протягом 10 хв. Супернатант видалили і осад перемішали шляхом струшування з 8 мл води зі ще одним наступним центрифугуванням. Після трьох додаткових процедур промивання, описаних вище, супернатант профільтрували через фільтр із діаметром пор 0,2 мкм для видалення можливих великих агрегатів продукту. Розчинність кальцієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти відповідала її концентрації в профільтрованому розчині й дорівнювала 0,2 мг/мл, як виміряли за допомогою методу УФ-спектроскопії, описаного вище. Реакція проілюстрована за допомогою нижчеподаної загальної схеми, яка включає хлориди будь-яких йонів полівалентних металів, а не тільки кальцієвих йонів.



Розчинна у воді натрієва сіль
метилового ефіру N-повністю-транс-
ретиноїлцистеїнової кислоти або
метилового ефіру N-13-цис-
ретиноїлцистеїнової кислоти

Розчинна у воді натрієва сіль
метилового ефіру N-повністю-транс-
ретиноїлцистеїнової кислоти або
метилового ефіру N-13-цис-
ретиноїлцистеїнової кислоти
з полівалентним
металом

Приклад 11

5 Дослідження залежності розміру частинок складу на основі паклітакселу від концентрації хлориду кальцію

10 Розчини були отримані шляхом відновлення висушеного сублімацією порошку, який містить паклітаксел, натрієву сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і натрієву сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти в співвідношенні мас./мас./мас., що становить 1:1:1. Розчинники для відновлення були отримані шляхом розчинення підходящих кількостей дигідрату хлориду кальцію у водному розчині хлориду натрію з концентрацією останнього 9 мг/мл.

Таблиця 3

Концентрація	Паклітаксел у концентрації 0,5 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 1 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 2 мг/мл	
CaCl ₂ , ммоль/л	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.
0	12,7	0,4	16,3	1,1	22,1	0,2
2	23,8	1,7	24,6	0,5	27,3	0,2
4	27,4	0,2	30,1	0,4	32,0	0,1
6	51,0	0,6	55,2	5,1	58,6	1,6

15 Як показано в Таблиці 3 і на Фігурі 3, розмір частинок у складах збільшується практично лінійно зі збільшенням концентрації CaCl₂.

Приклад 12

20 Залежність від часу розміру частинок і дзета-потенціалу складу, отриманого шляхом відновлення висушеною сублімацією суміші паклітакселу, натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти в співвідношенні мас./мас./мас., що становить 1:0,75:0,75. у водному розчині хлориду натрію (9 мг/мл), хлориду кальцію (2 ммоль/л) і хлориду магнію (1 ммоль/л)

Таблиця 4

Час після відновлення	Паклітаксел у концентрації 0,5 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 1 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 2 мг/мл	
	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.
0	22,1	0,5	23,5	0,5	25,6	0,8
1	22,7	0,7	24,1	0,8	26,3	0,7
2	23,1	0,5	24,3	0,4	26,2	0,5
4	23	0,4	24,4	0,3	26,6	0,2
8	23,4	0,7	24,0	0,6	27,0	0,4

Таблиця 5

Час після відновлення	Паклітаксел у концентрації 0,5 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 1 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 2 мг/мл	
	Дзета-потенціал, мВ	Станд. відх.	Дзета-потенціал, мВ	Станд. відх.	Дзета-потенціал, мВ	Станд. відх.
0	-24,5	1,3	-28,7	1,2	-29,9	ІД
1	-26,3	1,8	-30,1	1,0	-32,7	0,8
2	-25,2	0,4	-30,4	1,0	-30,6	0,5
4	-27,0	0,5	-29,6	0,6	-31,2	(1,3
8	-27,1	0,4	-30,4	0,3	-32,4	0,0

Як показано в Таблицях 4 та 5 і на Фігурах 4 та 5, які-небудь значущі зміни у величинах розміру частинок, а також дзета-потенціалу під час зберігання складу протягом 8 годин, є відсутніми.

Приклад 13

Залежність від часу розміру частинок і дзета-потенціалу складу, отриманого шляхом відновлення висушеної сублімацією суміші доцетакселу і натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти в співвідношенні мас./мас., що становить 1:2, у водному розчині хлориду натрію (9 мг/мл) і хлориду кальцію (3 ммоль/л)

Таблиця 6

Час після відновлення	Доцетаксел у концентрації 0,5 мг/мл		Доцетаксел у концентрації 1 мг/мл		Доцетаксел у концентрації 2 мг/мл	
	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.
0	11,9	0,3	12,6	0,2	13,1	0,4
1	12,3	0,3	13,2	0,4	13,4	0,2
2	12,4	0,2	13,0	0,2	13,7	0,4
4	12,2	0,4	12,9	0,1	13,4	0,2
8	12,5	0,3	13,2	0,2	13,8	0,2

Таблиця 7

Час після відновлення	Паклітаксел у концентрації 0,5 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 1 мг/мл		Паклітаксел у концентрації 2 мг/мл	
	Дзета-потенціал, мВ	Станд. відх.	Дзета-потенціал, мВ	Станд. відх.	Дзета-потенціал, мВ	Станд. відх.
0	-22,2	2,1	-22,6	1,3	-22,8	0,6
1	-23,4	0,9	-22,4	1,2	-24,1	0,8
2	-22,7	0,4	-23,7	0,9	-23,3	(U
4	-21,9	0,3	-23,1	0,8	-23,1	0,2
8	-21,7	0,6	-23,4	0,6	-23,5	0,5

Як показано в Таблицях 6 та 7 і на Фігурах 6 та 7, які-небудь значущі зміни у величинах розміру частинок, а також дзета-потенціалу під час зберігання складу протягом 8 годин, є відсутніми.

Приклад 14

Одержання аморфного циклоsporину А 50 мл стокового розчину циклоsporину А в метанолі (с = 1,0 мг/мл) і 4,2 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти (с = 12 мг/мл) упарили під вакуумом насухо в круглодонній колбі об'ємом 100 мл. До колби додали 15 мл метанолу і розчинили залишок. Отриманий розчин упарили насухо. Плівка, отримана після упарювання, складалася з суміші аморфного циклоsporину А і натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти.

Приклад 15

Розчинення аморфного циклоспориноу А в міцелярному розчині натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти

45,8 мл води та 4,2 мл водного розчину натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти (с = 12 мг/мл) додали до колби, яка містить плівку з аморфним циклоспорином А, отриману згідно з Прикладом 14. Плівку циклоспориноу А повністю розчинили шляхом обережного струшування колби протягом 10 хв. Отриманий розчин був чистим і прозорим. Він містив розчинений циклоспорин А в концентрації 1 мг/мл. Фільтрування розчину через фільтр із діаметром пор 0,2 мкм не призвело до якого-небудь зменшення концентрації циклоспориноу А.

Приклад 16

Дослідження залежності розміру частинок від співвідношення мас./мас., натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти/циклоспорин А в складах, утворених шляхом відновлення свіжоупарених залишків натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і циклоспориноу А водним розчином хлориду натрію з концентрацією 9 мг/мл.

Таблиця 8

Співвідношення мас./мас., натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти/циклоспорин А	Циклоспорин А в концентрації 0,5 мг/мл		Циклоспорин А в концентрації 1 мг/мл		Циклоспорин А в концентрації 2 мг/мл		Циклоспорин А в концентрації 4 мг/мл	
	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.	Середній розмір частинки, нм	Станд. відх.
1,3	57,3	1,6	63,2	2,2	69,7	2,0	78,0	3,6
1,4	42,2	1,8	46,9	1,8	50,8	1,8	58,8	2,7
1,6	28,6	1,4	30,9	1,7	32,3	1,1	37,8	2,5
2,0	20,2	1,2	22,1	1,1	25,5	0,6	25,9	0,9
8,0	10,4	0,8	11,5	0,4	11,9	0,5	12,9	0,5

Як показано в Таблиці 8 і на Фігурі 10, розмір частинок знижується зі зменшенням кількості циклоспориноу А, завантаженого до міцел.

Оцінка біологічної активності

Експерименти *in vitro* показали, що активність складів на основі таксанів у різних лініях клітин солідних пухлин більш виражена при застосуванні наночастинок, запропонованих згідно з даною корисною моделлю. Крім того, цитотоксичність цих складів суттєво залежить від розміру наночастинок. Більший розмір наночастинок у системі доставки лікарських засобів згідно з корисною моделлю призводить до менш інтенсивного транспорту таксанів до клітини, в результаті чого, в свою чергу, зменшується цитотоксичність.

Найвищу активність спостерігали у випадку, коли розмір становив 25 і 13 нм для розчинів паклітакселу і доцетакселу відповідно: експерименти *in vitro* давали значення факторів посилення для цих складів, рівні 41,7 і 31,7 відповідно на 3 день впливу. Контрольний зразок у цьому експерименті містив таксани в етанольних розчинах (без яких-небудь наночастинок).

Інші виконані *in vitro* порівняння складів на основі таксанів згідно з корисною моделлю з комерційно доступними складами на основі таксанів показали, що склади згідно з корисною моделлю мають більш виражену цитотоксичну активність проти різних ліній злоякісних клітин, таких як клітини аденокарциноми молочної залози, аденокарциноми яєчників і недрібноклітинного раку легенів.

Приклад 17

Порівняльна оцінка цитотоксичності складів, утворених сумішшю доцетаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:1:1), у культурах клітин лінії SKOV-3 аденокарциноми яєчників людини

Висушений сублімацією порошок, який складається з доцетакселу, натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти, розчиняли або в 70 %-му етанолі, або в розчині

хлориду натрію (9 мг/мл), який містить підходящу кількість хлориду кальцію. Відбирали зразки отриманих розчинів і застосовували їх для вимірювання середнього розміру частинок.

Таблиця 9

Розчинник	Концентрація CaCl ₂ , ммоль/л	Розмір частин ок, нм	День 3 IC ₅₀	EF* день 3	День 4 IC ₅₀	EF* день 4	День 5 IC ₅₀	EF* день 5
70 %-ий EtOH	-	-	2,0·10 ⁻⁷	-	7,2·10 ⁻⁹	-	7,6·10 ⁻¹⁰	-
Розчин NaCl	0	11,3	1,2·10 ⁻⁷	1,7	7,2·10 ⁻⁹	1	6,5·10 ⁻¹⁰	1,2
Розчин NaCl	1	12,2	3,4·10 ⁻⁸	5,9	5,6·10 ⁻⁹	1,3	4,2·10 ⁻¹⁰	1,8
Розчин NaCl	2	13,1	6,3·10 ⁻⁹	31,7	2,1·10 ⁻⁹	3,4	9,4·10 ⁻¹¹	8,1
Розчин NaCl	3	14,6	2,0·10 ⁻⁸	10	3,4·10 ⁻⁹	2,1	1,4·10 ⁻¹⁰	5,4

* Склад із етанолом застосовували як позитивний контроль для обчислення EF

- 5 Як показано в Таблиці 9 і на Фігурі 8, склад, який містить 2 ммоль/л кальцію, є найбільш активним. При цьому цитотоксичність складів зменшується з підвищенням і зниженням концентрації кальцію.

Приклад 18

- 10 Порівняльна оцінка цитотоксичності складів, утворених сумішшю паклітаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:0,75:0,75), у культурах клітин лінії SKOV-3 аденокарциноми яєчників людини

- 15 Висушений сублімацією порошок, який складається з паклітакселу, натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти і натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти, розчиняли або в 70 %-му етанолі, або в розчині хлориду натрію (9 мг/мл), який містить підходящу кількість хлориду кальцію. Відбирали зразки отриманих розчинів і застосовували їх для вимірювання середнього розміру частинок.

Таблиця 10

Розчинник	Концентрація CaCl ₂ , ммоль/л	Розмір частин ок, нм	День3 IC ₅₀	EF* день 3	День 4 IC ₅₀	EF* день 4	День 5 IC ₅₀	EF* день 5
70 %-ий EtOH	-	-	5,0·10 ⁻⁶	-	2,1·10 ⁻⁷	-	6,8·10 ⁻⁸	-
Розчин NaCl	0	17	3,0·10 ⁻⁶	1,7	1,3·10 ⁻⁷	1,6	5,5·10 ⁻⁸	1,2
Розчин NaCl	1	19	1,7·10 ⁻⁶	2,9	8,4·10 ⁻⁸	2,5	9,8·10 ⁻⁹	6,9
Розчин NaCl	2	25	1,2·10 ⁻⁷	41,7	2,3·10 ⁻⁸	9,1	7,2·10 ⁻¹⁰	94,0
Розчин NaCl	3	29	2,4·10 ⁻⁷	20,8	4,3·10 ⁻⁸	4,9	1,2·10 ⁻⁸	5,7

* Склад із етанолом застосовували як позитивний контроль для обчислення EF

- 20 Як показано в Таблиці 10 і на Фігурі 9, склад, який містить 2 ммоль/л кальцію, є найбільш активним. При цьому цитотоксичність складів зменшується з підвищенням і зниженням концентрації кальцію.

Приклад 19

- 25 Оцінка цитотоксичності складу "Доцетаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру-N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:0,5:0,5)" у порівнянні з Таксотером (TAXOTERE®) і доцетакселем окремо в культурах клітин лінії MDA-MB-231 аденокарциноми молочної залози людини

- 30 Зазначений у заголовку склад одержували шляхом розчинення висушеного сублімацією порошку у водному розчині, який містить хлорид натрію (6 мг/мл), хлорид калію (0,3 мг/мл), гексагідрат хлориду кальцію (0,4 мг/мл), лактат натрію (3,1 мг/мл). Доцетаксел застосовували в метанольному розчині. Зразок препарату Таксотер (TAXOTERE®) готували відповідно до інструкцій виробника шляхом розведення комерційно доступного концентрату (40 мг/мл) спочатку розчином етанолу до концентрації 10 мг/мл, за яким ішло подальше розведення в розчині хлориду натрію (9 мг/мл). Усі зразки застосовували протягом однієї години після

одержання. Ефекти посилення обчислювали в порівнянні з метанольним розчином доцетакселу. Результати представлені в Таблиці 11 нижче.

Таблиця 11

Склад	Розмір частинок, нм	IC ₅₀ день 3	ЕФ день 3	IC ₅₀ день 4	ЕФ день 4
Доцетаксел	-	(1,25±0,11) ¹⁰ -8	-	(1,0±0,1) ¹⁰ -8	-
Таксотер (TAXOTERE®)	-	(1,08±0,09) ¹⁰ -8	1,2	(9,60±0,18) ¹⁰ -9	1,0
Доцетаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти	12	(3,1±0,1) ¹⁰ -9	4,0	(1,2±0,1) ¹⁰ -9	8,3

5 Приклад 20

Оцінка цитотоксичності складу "Доцетаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:0,5:0,5)" у порівнянні з Таксотером (TAXOTERE®) і доцетакселом окремо в культурах клітин лінії SKOV-3 аденокарциноми яєчників людини

Зазначений у заголовку склад одержували шляхом розчинення висушеного сублімацією порошку у водному розчині, який містить хлорид натрію (6 мг/мл), хлорид калію (0,3 мг/мл), гексагідрат хлориду кальцію (0,4 мг/мл), лактат натрію (3,1 мг/мл). Доцетаксел застосовували в метанольному розчині. Зразок препарату Таксотер (TAXOTERE®) готували відповідно до інструкцій виробника шляхом розведення комерційно доступного концентрату (40 мг/мл) спочатку розчином етанолу до концентрації 10 мг/мл, за яким ішло подальше розведення в розчині хлориду натрію (9 мг/мл). Усі зразки застосовували протягом однієї години після одержання. Ефекти посилення обчислювали в порівнянні з метанольним розчином доцетакселу. Результати представлені в Таблиці 12 нижче.

Таблиця 12

Склад	Розмір частинок, нм	IC ₅₀ день 3	ЕФ день 3	IC ₅₀ день 4	ЕФ день 4
Доцетаксел	-	(9,07±0,38) ¹⁰ -8	-	(2,85±0,26) ¹⁰ -8	-
Таксотер (TAXOTERE®)	-	(1,18±0,09) ¹⁰ -7	0,8	(2,03±0,15) ¹⁰ -8	1,4
Доцетаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти	12	(3,24±0,18) ¹⁰ -8	2,0	(2,86±0,13) ¹⁰ -9	10,0

Приклад 21

Оцінка цитотоксичності складу "Доцетаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:0,5:0,5)" у порівнянні з Таксотером (TAXOTERE®) і доцетакселом окремо в культурах клітин лінії A549 недрібноклітинного раку легенів людини

Зазначений у заголовку склад одержували шляхом розчинення висушеного сублімацією порошку у водному розчині, який містить хлорид натрію (6 мг/мл), хлорид калію (0,3 мг/мл), гексагідрат хлориду кальцію (0,4 мг/мл), лактат натрію (3,1 мг/мл). Доцетаксел застосовували в метанольному розчині. Зразок препарату Таксотер (TAXOTERE®) готували відповідно до інструкцій виробника шляхом розведення комерційно доступного концентрату (40 мг/мл) спочатку розчином етанолу до концентрації 10 мг/мл, за яким ішло подальше розведення в розчині хлориду натрію (9 мг/мл). Усі зразки застосовували протягом однієї години після одержання.

одержання. Ефекти посилення обчислювали в порівнянні з метанольним розчином доцетакселу. Результати представлені в Таблиці 13 нижче.

Таблиця 13

Склад	Розмір частинок, нм	IC ₅₀ день 3	ЕФ день 3	IC ₅₀ день 4	ЕФ день 4
Доцетаксел	-	$(5,76 \pm 0,26) \cdot 10^{-9}$	-	$(4,97 \pm 0,27) \cdot 10^{-9}$	-
Таксотер (TAXOTERE*)	-	$(4,81 \pm 0,34) \cdot 10^{-9}$	1,2	$(4,63 \pm 0,17) \cdot 10^{-9}$	1,1
Доцетаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти	12	$(9,14 \pm 0,47) \cdot 10^{-10}$	6,3	$(5,35 \pm 0,15) \cdot 10^{-10}$	7,9

5 Приклад 22

Дослідження токсичності складу "Паклітаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:0,75:0,75)" на пацюках протягом одного місяця

Досліджуваний склад був отриманий шляхом відновлення в сольовому розчині висушеної сублімацією суміші паклітаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:0,75:0,75). 80 пацюків лінії Wistar (BRLHan:Wist@Mol (GALAS)), 40 самців і 40 самок, розділили на 4 групи, кожна з яких складалася з 10 самців і 10 самок. Досліджувані складу вводили шляхом внутрішньовенної ін'єкції один раз на тиждень протягом 5 тижнів. Пацюки з Групи 1 одержували сольовий розчин і виступали як контролю, пацюки з Групи 2 одержували препарат паклітакселу, який містить поліоксіетильовану касторову олію (Таксол, Taxol®), у дозі 5 мг/кг, пацюки з Групи 3 одержували зазначений у заголовку склад у дозі 5 мг/кг, і пацюки з Групи 4 одержували даний склад у дозі 10 мг/кг. Спочатку дослідження було задумане так, що пацюки з Групи 2 повинні були одержувати Таксол у дозі 10 мг/кг як пряме порівняння з Групою 4, однак через смертність це дозування знизили до 5 мг/кг, так що пряме порівняння з Групою 3 було більш підходящим. Під час дослідження відбулося 8 випадків загибелі пацюків. Сім пацюків, що одержували Таксол у дозі 10 мг/кг, загинули незабаром після введення першої дози. П'ятьох із цих пацюків замінили запасними особинами і дозування знизили до 5 мг/кг. Для самок із Груп 2, 3 і 4 середні значення параметрів червоних кров'яних клітин (вміст гемоглобіну (НЬ), вміст еритроцитів (RBC) і гематокритів (НТ)) були нижчими, ніж для тварин із контрольної групи. Незважаючи на те, що схожої зміни не спостерігали у самців, значення показників червоних кров'яних клітин - середніх об'ємів еритроцитів (MCV) - у самців із Групи 2 були підвищені. Середні значення для білих кров'яних клітин, зокрема вміст нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів і, у випадку самців, моноцитів, у оброблених препаратами тварин були нижчими, ніж у контрольних пацюків. Середні значення концентрації білірубину в сироватці для самців із Групи 4 і самок із Груп 2 і 4 були вищими, ніж для контрольних тварин. Вміст білірубину для самок із Групи 2 (Таксол) значно перевищував такий вміст для самок із Групи 3. Маса печінки самців із Груп 2 і 4 була значно нижчою такої маси для контролів. Маса тимуса для самців та самок із Групи 4 і для самців із Групи 2 була значно нижчою за масу тимуса контрольних пацюків. Порівняно високу частоту виникнення атрофії лімфоїдної тканини від мінімального до легкого ступеня зареєстрували в селезінці, брижовому і підщелепному лімфатичних вузлах пацюків із Групи 4. Низьку частоту виникнення атрофії лімфоїдної тканини від мінімального до легкого ступеня зареєстрували в селезінці пацюків із Груп 2 і 3. Частота виникнення атрофії лімфоїдної тканини селезінки була трохи вищою у самців із Групи 2. Низьку частоту виникнення атрофії лімфоїдної тканини від мінімального до легкого ступеня зареєстрували в брижовому і підщелепному лімфатичних вузлах пацюків із Групи 2. Підвищений від мінімального до легкого ступеня корковий лімфоцитоз зареєстрували у всіх самців із Групи 2. У молочних залозах самців із Груп 2 і 4 зареєстрована більш висока частота виникнення мінімального множинного скорочення секреторних вакуолей/гіпоплазії альвеол у порівнянні з контрольними пацюками й пацюками з Групи 3. Підвищена частота виникнення фігур мітозу/апоптозних тілець у епітеліальній вистилці молочної залози зареєстрована у приблизно половини самців із всіх оброблених препаратами груп.

Цей приклад демонструє, що склад із наночастинок "Паклітаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти (мас./мас./мас. = 1:0,75:0,75)" має меншу токсичність у порівнянні з ідентичними концентраціями традиційного препарату паклітакселу, який містить

5 поліоксіетильовану касторову олію.

Приклад 23

Переваги складу з наночастинками "Паклітаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти" в порівнянні з традиційним препаратом паклітакселу, який містить

10 поліоксіетильовану касторову олію (Таксол, Taxol®). Основні результати і висновки коротко представлені в Таблиці 14 нижче.

Таблиця 14

Порівняння складів на основі паклітакселу (результати і ситуація для зазначеного в заголовку складу відповідно до дослідження з лікування 34 пацієнтів з гістологічно доведеними захворюваннями, викликаними солідними злоякісними пухлинами, для яких стандартна терапія була недоступною або виявилася неефективною; інформація про Таксол надана відповідно до джерела: BMS PI Rev, липень 2007 року)

	Паклітаксел - натрієва сіль метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти - натрієва сіль метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти	Паклітаксел - поліоксіетильована касторова олія
Рівень дози/м ²	250	175
Премедикація стероїдами, протиблювотними засобами і блокаторами гістамінових рецепторів	Ні	Так
Анафілаксія і тяжкі реакції гіперчутливості	Ні (без премедикації)	5 % (Усі пацієнти одержували премедикацію)
Час інфузії	1 година	3 години

Незважаючи на те, що корисна модель була описана стосовно деяких варіантів реалізації, включаючи кращий варіант, відомий на даний час винахідникам, варто розуміти, що різні зміни й модифікації, як повинно бути очевидним для середнього фахівця в даній області техніки, можуть бути зроблені без виходу за рамки корисної моделі, зазначені в доданій до даного опису формулі корисної моделі.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція, яка містить систему доставки лікарських засобів для введення щонайменше однієї фармацевтично активної речовини, яка має розчинність per se у воді, меншу ніж приблизно 100 мкг/мл, причому зазначена речовина перебуває в формі частинок із ефективним середнім розміром, меншим ніж приблизно 100 нм, при цьому

25 частинки речовини мають ефективний середній розмір, менший ніж приблизно 50 нм; частинки речовини є по суті аморфними;

частинки речовини укладені в наночастинки, утворені натрієвою сіллю метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвою сіллю метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньою комбінацією; і

30 відношення маси зазначеної натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньої комбінації до маси зазначеної речовини знаходиться в діапазоні від приблизно 0,5:1 до приблизно 20:1;

і фармацевтично прийнятний розчин, який містить:

приблизно 120-160 ммоль/л Na⁺;

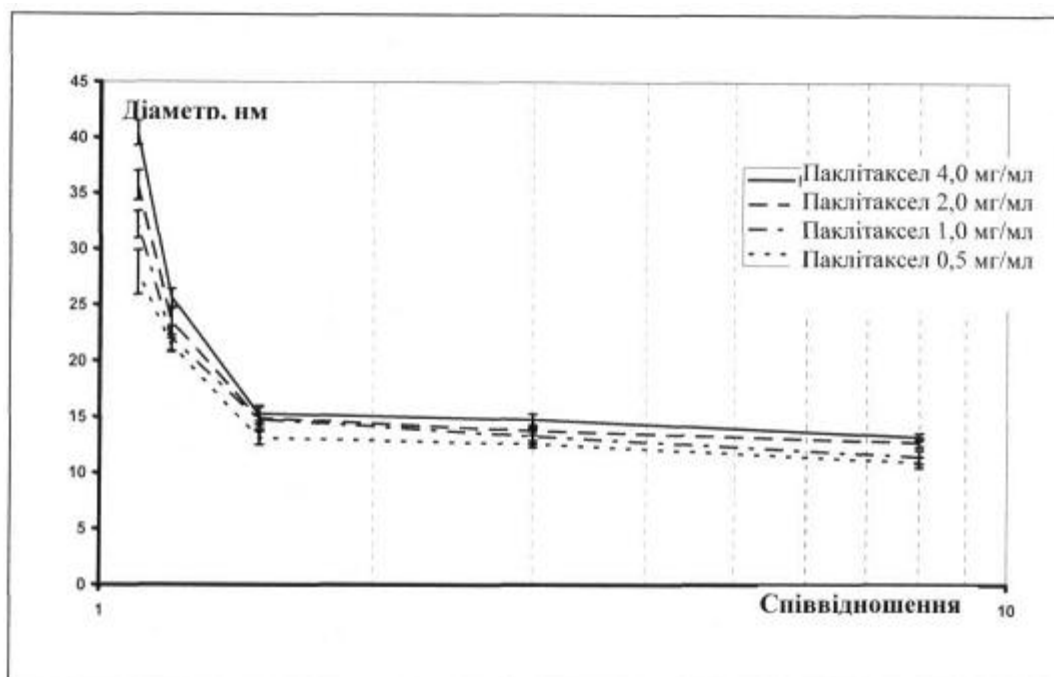
приблизно 1-3,5 ммоль/л Ca²⁺;

приблизно 0-2 ммоль/л Mg⁺; і

приблизно 90-170 ммоль/л Cl^- ;

причому загальна концентрація Mg^{2+} і Ca^{2+} становить приблизно 1,8-3,5 ммоль/л; за умови, що, якщо концентрація Na^+ становить приблизно 154 ммоль/л, загальна концентрація Ca^{2+} не дорівнює 2 ммоль/л або 3 ммоль/л.

- 5 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фармацевтично прийнятний розчин додатково містить до приблизно 40 ммоль/л CH_3COO^- .
3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фармацевтично прийнятний розчин додатково містить до приблизно 40 ммоль/л $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$.
- 10 4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фармацевтично прийнятний розчин додатково містить до приблизно 6 ммоль/л K.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фармацевтично прийнятний розчин характеризується величиною pH, рівною приблизно 5,5-7,0.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що відношення маси зазначеної натрієвої солі метилового ефіру N-повністю-транс-ретиноїлцистеїнової кислоти, натрієвої солі метилового ефіру N-13-цис-ретиноїлцистеїнової кислоти або їхньої комбінації до маси зазначеної речовини знаходиться в діапазоні від приблизно 1:1 до приблизно 10:1.
- 15 7. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена речовина являє собою цитотоксичну або цитостатичну сполуку.
8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що зазначена цитотоксична або цитостатична сполука являє собою таксан.
- 20 9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що зазначений таксан вибраний із паклітакселу, доцетакселу і їхніх похідних.
10. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена речовина являє собою імунодепресант.
- 25 11. Фармацевтична композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що зазначений імунодепресант вибраний із циклоспорину, сиролімусу, такролімусу і їхніх похідних.



Фіг. 1

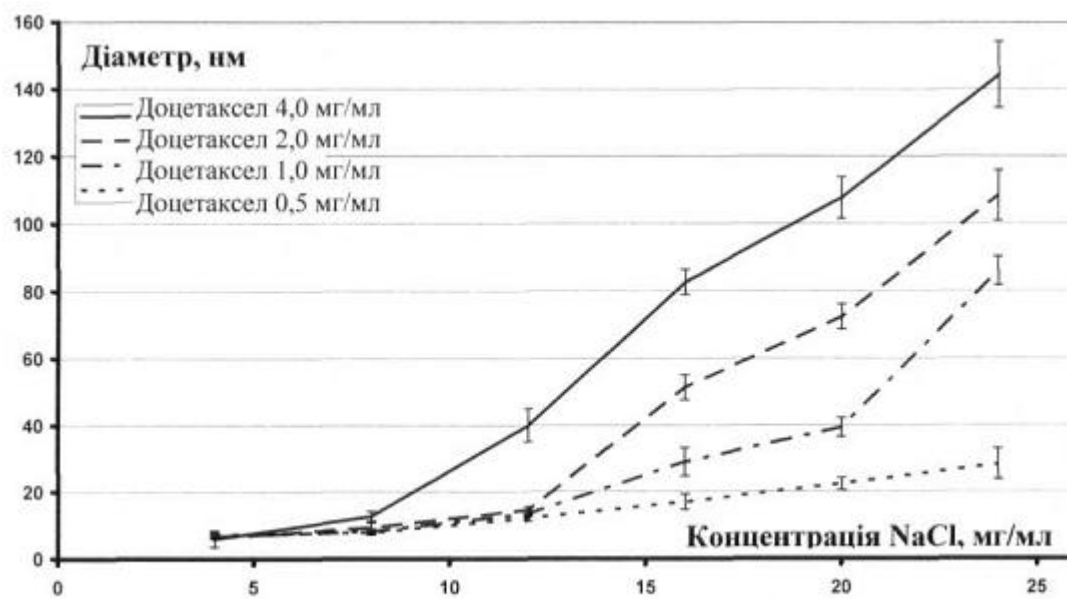


Fig. 2

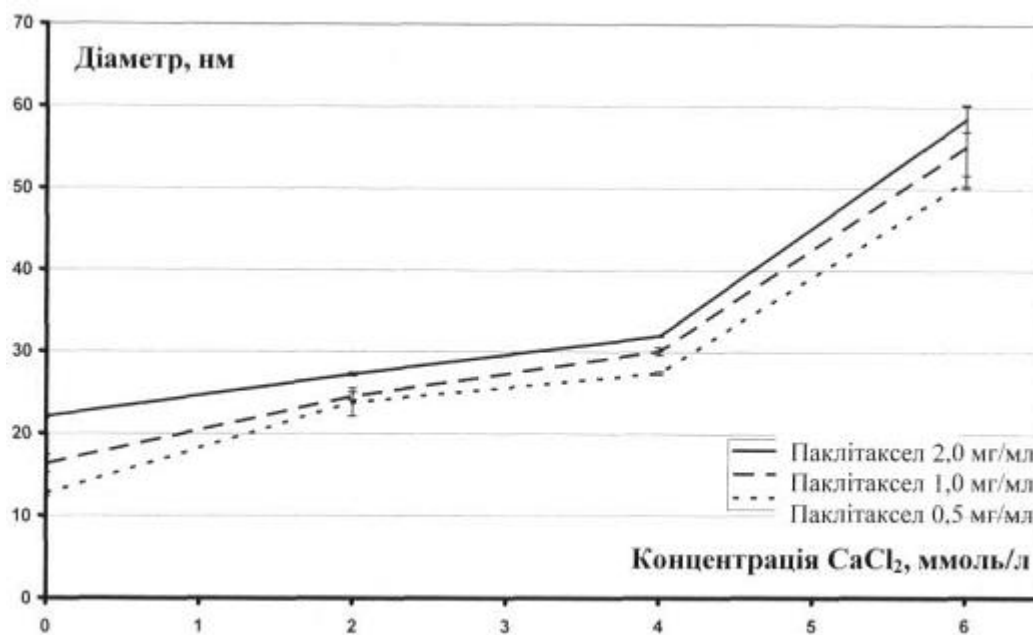
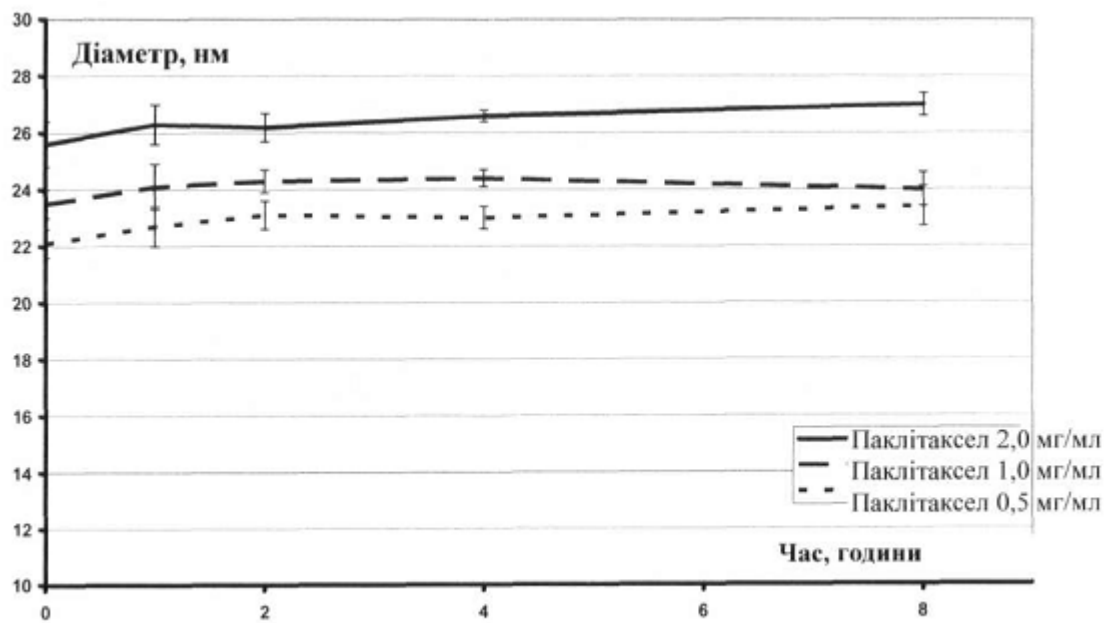
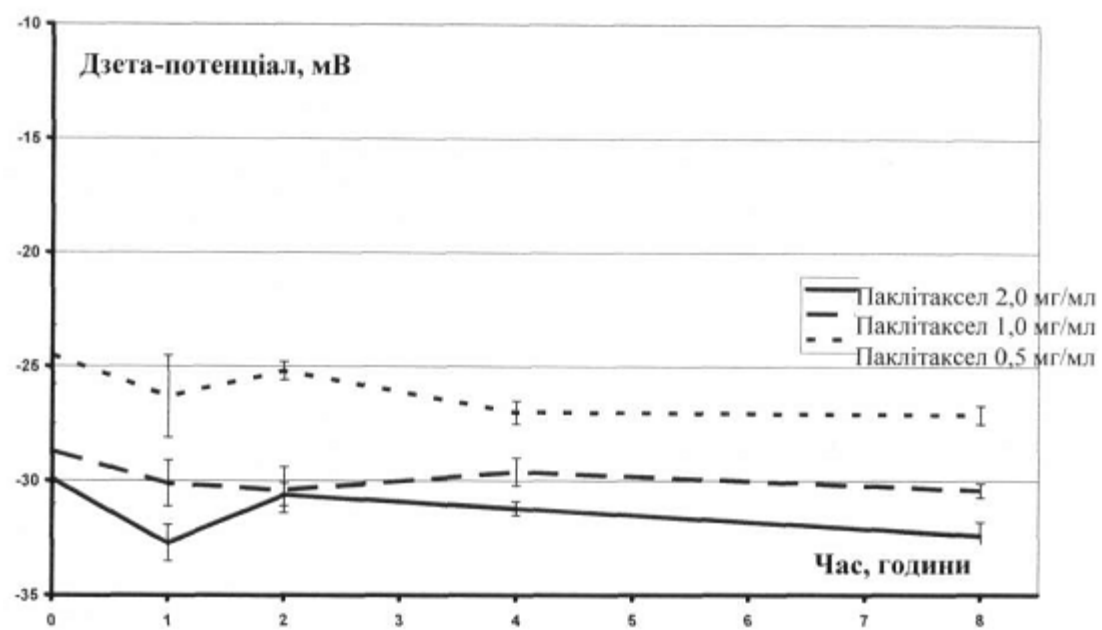


Fig. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

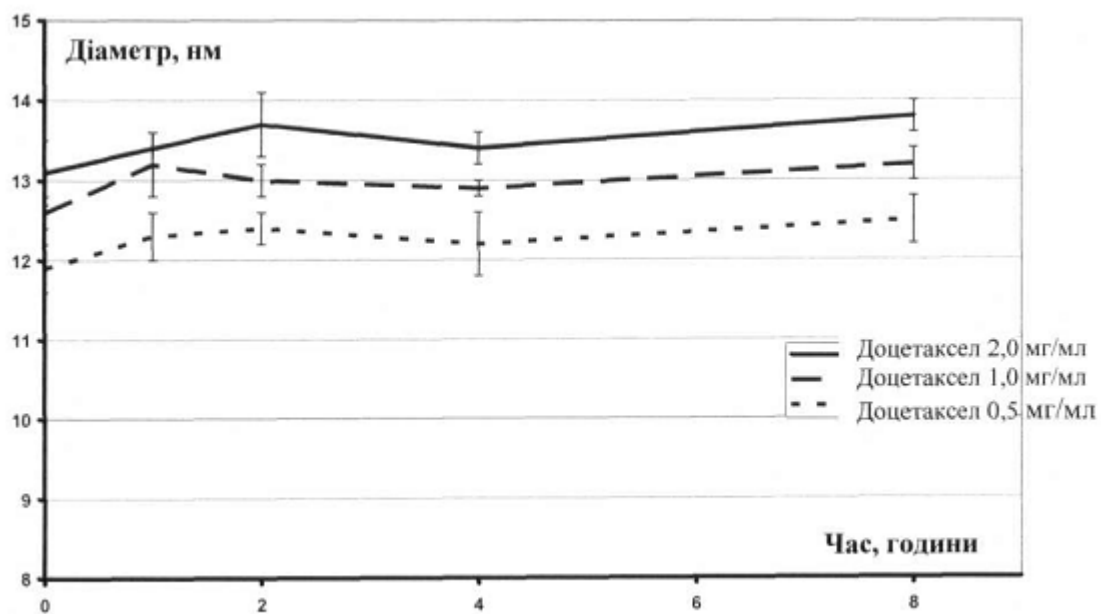


Fig. 6

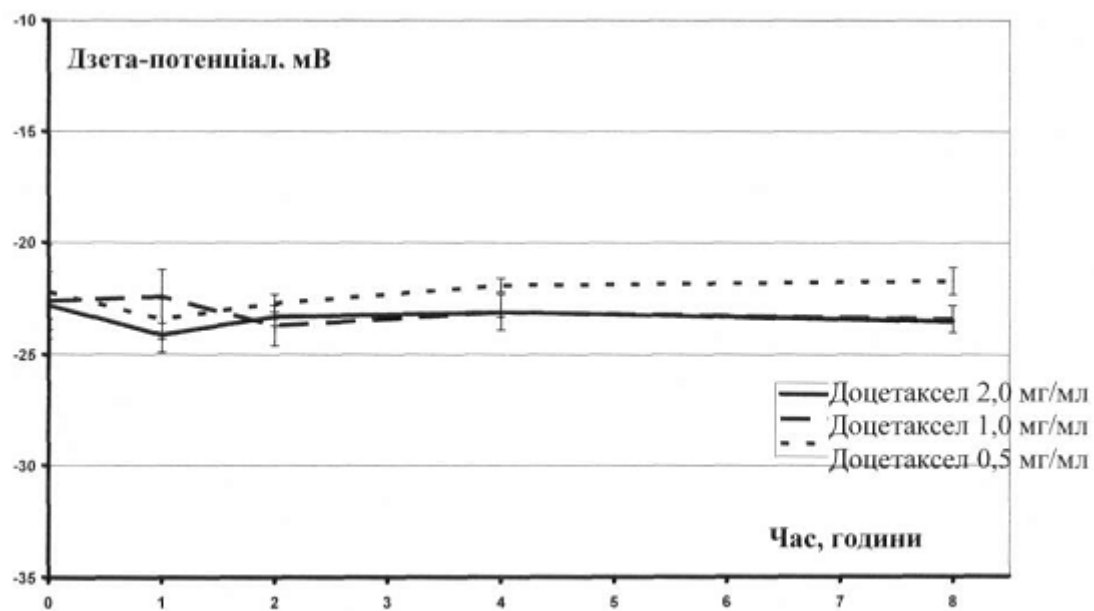


Fig. 7

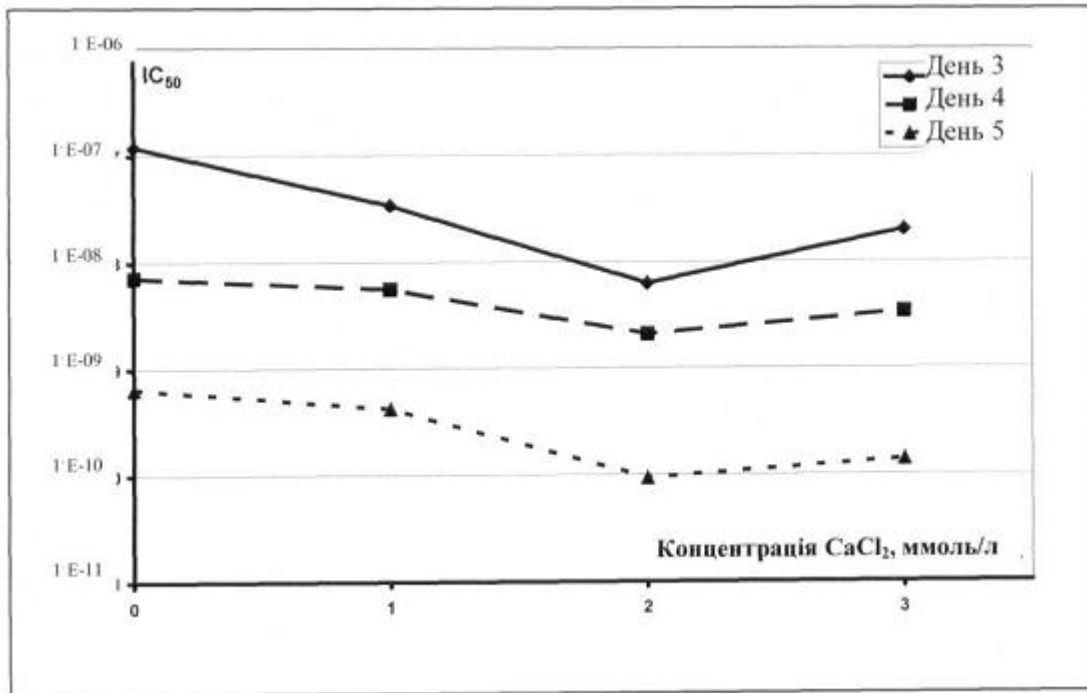


Fig. 8

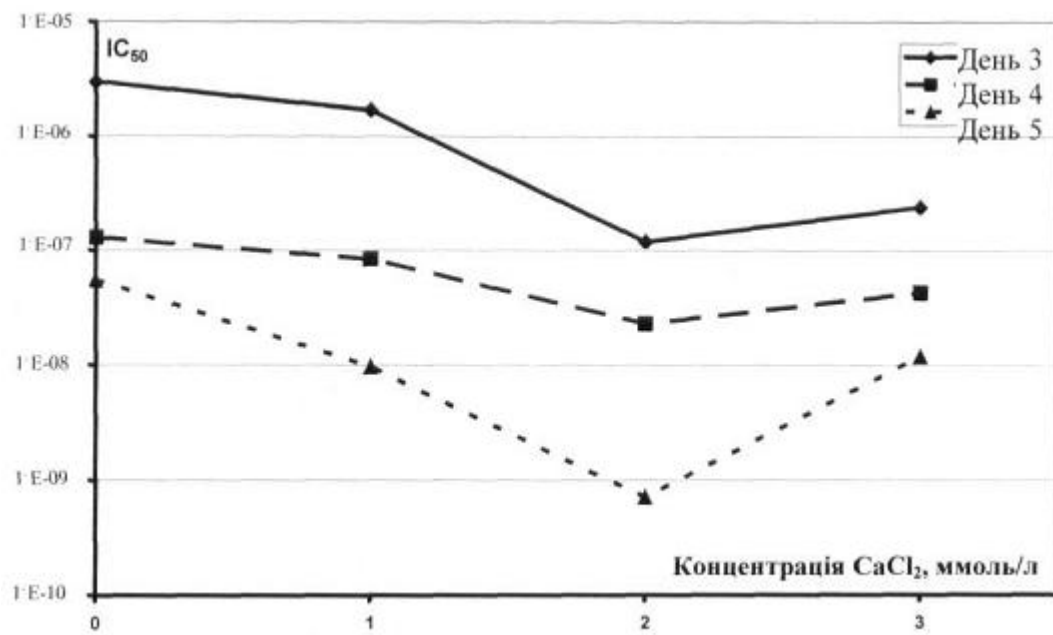
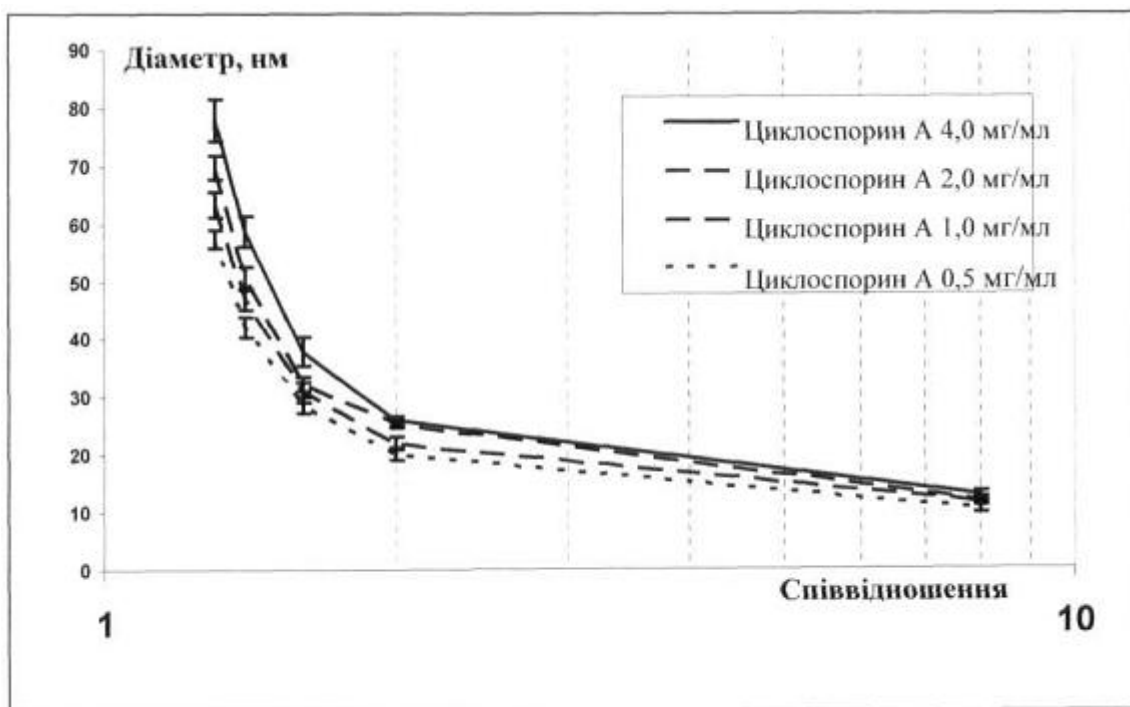


Fig. 9



Фіг. 10

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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
