

Даний винахід стосується комплексу інгібітора gas-фарнезилтрансферази, що має підвищену розчинність у воді і стійкість, який одержують з інгібіторів gas-фарнезилтрансферази, таких як (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепін та простого сульфобутилового ефіру -7-β-циклодекстрину або (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1 H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1 H-1,4-бензодіазепіну та 2-гідроксипропіл-β-циклодекстрину, а також способів одержання такого комплексу. Інгібітори gas-фарнезилтрансферази є придатними як протипухлинні агенти. Комплекс також є придатним як протипухлинний агент.

Циклодекстрини є циклічними олігосахаридами, отриманими з крохмалю, утвореними з шести залишків глюкози (α-циклодекстрин), семи залишків глюкози (β-циклодекстрин) або восьми залишків глюкози (γ-циклодекстрин). Відомо, що вони можуть утворювати сполуки включення з невеликими молекулами, що включаються цілком або принаймні частково до 5-8 Å циклодекстринової порожнини, Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry," Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 344-362 (1980). Saenger вказує, що α-циклодекстрин утворює комплекси з водою, метанолом, поліїодидом, йодом, криптоном, н-пропанолом, п-йоданіліном, диметилсульфоксидом та метанолом, м-нітрофенолом, метиловим оранжевим, простагландином E, ацетатом калію; β-циклодекстрин утворює комплекси з водою, н-пропанолом, п-йодфенолом, 2,5-дйодбензойною кислотою, п-нітроацетанілідом; і γ-циклодекстрин утворює комплекси з пропанолом/водою і водою.

Крім того, Saenger вказує, що β-циклодекстрин підвищує стабільність бензокаїну, прокаїну, атропіну, аспіріну, нітрогліцерину, аліцину, фенілбутазону, саліцилової кислоти, аскаридолу, простих та складних ефірів хаульмугрової кислоти, лінолевої кислоти і індометацину, а циклодекстрини підвищують розчинність у воді жирних кислот, амінів, таких як прокаїн, лідокаїн, мепердин, адиферин, стероїдів, таких як ацетат кортизону та тестостерону, гідроксибензойної кислоти, бензокаїну, аспіріну, п-амінобензойної кислоти, тетрацикліну, сульфадіазину, морфіну, ваніліну, ефедрину, сорбінової кислоти, фенілзаміщених карбонових кислот, кетопрофену, інших антипіретичних агентів, вітаміну D₃, кумаринових антикоагулянтів, сульфонамідів та барбітуратів.

Однак, β-циклодекстрин виявляє нефротоксичність та властивості мембранного дестабілізатора. З огляду на безпеку, пов'язану з β-циклодекстринами, були створені численні хімічні модифікації циклодекстринів. Різновидом β-циклодекстринів є алкіловані циклодекстрини, гідроксіалкіловані циклодекстрини, карбоксиметіловані циклодекстрини та сульфоалкілефірні похідні циклодекстринів, що включають прості сульфобутилові ефіри (SBE) β-циклодекстринів із заміщенням у 4 та 7 положеннях β-циклодекстрину. Типовим представником останньої групи є каптизол[®], 8BE-7-β-циклодекстрин (SBE-CD). Типовим представником гідроксіалкілованих циклодекстринів є 2-гідроксипропіл-β-циклодекстрин (HPCD).

Патент США 4371673, опублікований 1 лютого 1983, розкриває два типи розчинних у воді комплексів циклодекстрину ретиноїд-полімерів і комплексів ретиноїдів з простими ефірами - похідними циклодекстринів.

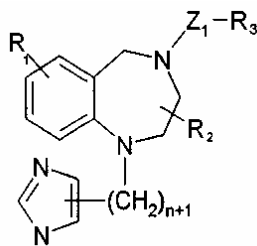
Патент США 4596795, опублікований 24 червня 1986, описує введення шести гормонів, зокрема, тестостерону, прогестерону та естрадіолу у вигляді їх комплексів або сполук включення з типовими похідними циклодекстринів трансбукальним або під'язичним способами, які призводять до ефективного перенесення цих гормонів до системного кровотоку, з подальшим поступовим елімінуванням. Похідні циклодекстринів повинні містити один чи кілька замісників, кожен з яких включає одну чи кілька гідроксильних груп. Особливо кращими є комплекси гідроксипропіл-β-циклодекстрину і полі-β-циклодекстрину.

Патент США 4727064, опублікований 23 лютого 1988, стосується способу перетворення лікарських композицій, які самі по собі є кристалічними і мають низьку розчинність у воді, у відповідні аморфні комплекси, що мають поліпшені фармацевтичні властивості. Це перетворення досягається шляхом включення згаданих вище лікарських композицій до водорозчинних полікомпонентних сумішей циклодекстринових похідних. Циклодекстринові похідні, що використовуються, є гідроксипропіл-β-циклодекстрином, дигідроксипропіл-β-циклодекстрином, карбоксиметил-β-циклодекстрином тощо.

Патент США 5134127, опублікований 28 липня 1992, описує похідні простого сульфоалкільного ефіру циклодекстрину та їх використання як солюбілізувальних агентів для нерозчинних у воді лікарських засобів у випадку орального, інтраназального чи парентерального введення. Також у цьому патенті розкривається фармацевтична композиція, в якій лікарський засіб комплексується з простим сульфобутиловим ефіром β-циклодекстрину. Лікарський засіб обирають з групи, що складається з амобарбіталу, ампіциліну, аспіріну, беклометазону, бензокаїну, тестостерону тощо.

Патент США 5376645, опублікований 27 грудня 1994, також розкриває похідні простого сульфоалкілового ефіру циклодекстрину та їх застосування як солюбілізувальних агентів для нерозчинних у воді лікарських засобів для орального, інтраназального чи парентерального введення. Він також розкриває композицію, у якій лікарський засіб утворює комплекс із простим сульфобутиловим ефіром β-циклодекстрину. Лікарські засоби, що використовуються, ідентичні лікарським засобам, розкритим у патенті США 5134127.

Згідно з даним винаходом, пропонується новий комплекс чи сполука включення інгібітора gas-фарнезилтрансферази, утвореного з інгібіторів gas-фарнезилтрансферази формули I або їх фармацевтично прийнятних солей:



та сульфобутилового простого ефіру 7- β -циклодекстрину або 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрину. У формулі I, т має значення 0 чи 1; R₁ позначає Cl, Br, феніл, піридил або ціано; R₂ позначає аралкіл; R₃ позначає нижчий алкіл, арил, заміщений арил або гетероцикло; Z₁ позначає CO, SO₂, CO₂, SO₂NR₅, де R₅ є гідрогеном, нижчим алкілом або заміщеним алкілом.

Визначення "алкіл" стосується лінійного чи розгалуженого ланцюжка незаміщених вуглеводневих груп, що містять від 1 до 20 атомів карбону, краще від 1 до 7 атомів карбону. Вираз "нижчий алкіл" стосується незаміщених алкільних груп, що містять від 1 до 4 атомів карбону.

Визначення "заміщений алкіл" стосується алкільної групи, що містить, наприклад, від одного до чотирьох замісників, таких як галоген, трифторметил, трифторметокси, гідрокси, алкокси, циклоалкокси, гетероциклоокси, оксо, алканойл, арилокси, алканойлокси, аміно, алкіламіно, ариламіно, аралкіламіно, циклоалкіламіно, гетероциклоаміно, дизаміщені аміни, у яких 2 замісники аміногрупи обрані з алкілу, арилу або аралкілу; алканойламіно, ароїламіно, аралканойламіно, заміщеного алканойламіно, заміщеного ариламіно, заміщеного аралканойламіно, тіолу, алкілтіо, арилтіо, аралкілтіо, циклоалкілтіо, гетероциклотіо, алкілтіоно, арилтіоно, аралкілтіоно, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, аралкілсульфонілу, сульфонамідо, тобто SO₂NH₂, заміщеного сульфонамідо, нітро, ціано, карбокси, карбамілу, тобто CONH₂, заміщеного карбамілу, тобто CONH алкіл, CONH арил, CONH аралкіл або тих випадків, коли два замісники у атома нітрогену обрані з алкілу, арилу або аралкілу; алкоксикарбонілу, арилу, заміщеного арилу, гуанідино і гетероцикло, таких як, індоліл, імідазоліл, фурил, тієніл, тіазоліл, піролідил, піридил, піримідил і тому подібних. Як було відзначено вище, у тому випадку, коли замісник також є заміщеним, цим замісником буде галоген, алкіл, алкокси, арил або аралкіл.

Визначення "арил" стосується моноциклічних чи біциклічних вуглеводневих ароматичних груп, які містять від 6 до 12 атомів карбону у кільці, таких як фенільна, нафтильна, біфенільна та дифенільна групи, кожна з яких може бути заміщеною.

Визначення "аралкіл" стосується арильної групи, безпосередньо зв'язаної з алкільною групою, наприклад, бензильної групи.

Визначення "заміщений арил" стосується арильної групи, заміщеної, наприклад, від одного до чотирьох замісниками, такими, як алкіл, заміщений алкіл, галоген, трифторметокси, трифторметил, гідрокси, алкокси, циклоалкілокси, гетероциклоокси, алканойл, алканойлокси, аміно, алкіламіно, аралкіламіно, циклоалкіламіно, гетероциклоаміно, діалкіламіно, алканойламіно, тіол, алкілтіо, циклоалкілтіо, гетероциклотіо, уреїдо, нітро, ціано, карбокси, карбоксилалкіл, карбаміл, алкоксикарбоніл, алкілтіоно, арилтіоно, алкілсульфоніл, сульфонамідо, арилокси тощо. Замісник може бути сам додатково заміщений галогеном, гідрокси, алкілом, алкокси, арилом, заміщеним арилом, заміщеним алкілом або аралкілом.

Визначення "гетероцикло" стосується необов'язково заміщеної, цілком насиченої чи ненасиченої ароматичної чи неароматичної циклічної групи, наприклад, такої, яка є 4-7-членною моноциклічною, 7-11-членною біциклічною, чи 10-15-членною трициклічною кільцевою системою, що має принаймні один гетероатом у принаймні одному карбонвмісному кільці. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може мати 1, 2, 3, або 4 гетероатоми, обрані з атомів нітрогену, кисню та атомів сульфуру, де гетероатоми нітрогену та сульфуру можуть бути необов'язково окиснені та гетероатом нітрогену може бути необов'язково кватернізованим. Гетероциклічна група може бути приєднана до будь-якого гетероатому або атому карбону.

Інгібітори формули I можуть утворювати солі з різними органічними і неорганічними кислотами. Такі солі включають сполуки, утворені з хлористим воднем, гідроксиметансульфоною кислотою, бромистим воднем, метансульфоною кислотою, сірчаною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, малеїною кислотою, бензолсульфоною кислотою, толуолсульфоною кислотою та різними іншими, тобто ці сполуки включають нітрати, фосфати, борати, тартрати, цитрати, сукцинати, бензоати, аскорбати, саліцилати тощо. Такі солі можуть бути утворені при взаємодії інгібітора I з еквівалентною кількістю кислоти в такому середовищі, у якому сіль випадає до осаду або у водному середовищі, з подальшим упарюванням. Фармацевтично та фізіологічно прийнятні нетоксичні солі є кращими, проте, інші солі також є придатними, тобто при виділенні та очищенні інгібіторів за даним винаходом (сполука 1) або його солі.

Типовими інгібіторами є:

(R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепін; (сполука 1) або його сіль;

(R)-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-4-фенілсульфоніл)-3-(фенілметил)-1H-1,4-бензодіазепін-7-карбонітрил або його сіль;

(R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-4-(метилсульфоніл)-3-(фенілметил)-1H-1,4-бензодіазепін або його сіль;

(R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(пропілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепін або його сіль;

та (R)-7-ціано-4-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-1H-1,4-бензодіазепін або його сіль.

Крім того, відповідно до даного винаходу забезпечується нова розчинна у воді стійка форма інгібіторів gas-фарнезилтрансферази формули I, яка містить комплекс або сполуку включення простого сульфобутилового ефіру 7-β-циклодекстину чи 2-гідроксипропіл-β-циклодекстину з інгібітором gas-фарнезилтрансферази формули I. Було знайдено, що комплекси інгібітора gas-фарнезилтрансферази та простого сульфобутилового ефіру 7-β-циклодекстину або 2-гідроксипропіл-β-циклодекстину мають розчинність у воді і стійкість, які є істотно вищими, ніж у інших композицій інгібіторів gas-фарнезилтрансферази.

Був оцінений ряд інших композицій інгібітора для парентерального введення gas-фарнезилтрансферази (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепіну (сполука I) із співрозчинниками і поверхнево-активними речовинами. Інгібітор (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепін демонструє добру розчинність у воді, більше 10 міліграмів на мілілітр у водних композиціях, що містять суміш 10% етанолу і 10% кремофору (Cremophor) або самого лише 10% Tween 80. Однак ці сполуки мають ряд недоліків, якими є: нездатність до утворення буферів через зростаючу чутливість до іонів, яка призводить до випадання до осаду інгібітора gas-фарнезилтрансферази, нездатність до розведення, яке потрібне для внутрішньовенного введення і яке викликає зміни значень pH і випадання до осаду інгібітора, і токсичність поверхнево-активних речовин, які потрібні для застосування премедикації у клінічній практиці. Проблема премедикації часто пов'язана із застосуванням таких поверхнево-активних речовин, як Tween 80 і кремофор.

Прикладами інших інгібіторів gas-фарнезилтрансферази є:

(R)-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-4-фенілсульфоніл)-3-(фенілметил)-1H-1,4-бензодіазепін-7-карбонітрил;

(R)-7-бром-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-4-(метилсульфоніл)-3-(фенілметил)-1H-1,4-бензодіазепін;

(R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(пропілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепін; і

(R)-7-ціано-4-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-1H-1,4-бензодіазепін або їх солі. Інгібітори gas-фарнезилтрансферази формули I, так само, як і типові інгібітори, синтезують за допомогою методик, описаних у WO 97/30992. Простий сульфобутиловий ефір 7-β-циклодекстину (Captisol®) одержують від фірми Cydex Corporation, USA. 2-Гідроксипропіл-β-циклодекстрин є доступним від фірми American Maize Company, USA.

Як правило, комплекс за винаходом буде характеризуватися молярним співвідношенням інгібітора gas-фарнезилтрансферази формули I до циклодекстину, яке дорівнює 1:2 або вище, при значеннях pH від 3 до 9.

Комплекс інгібітора gas-фарнезилтрансферази і простого сульфобутилового ефіру 7-β-циклодекстину або 2-гідроксипропіл-β-циклодекстину може бути утворений шляхом одержання водного розчину простого сульфобутилового ефіру 7-β-циклодекстину або 2-гідроксипропіл-β-циклодекстину з додаванням до нього вільної основи або різних солей інгібітора gas-фарнезилтрансферази при перемішуванні і доведення pH за допомогою придатної кислоти чи добре відомих буферів до потрібного значення.

У кращому способі за даним винаходом комплекс за винаходом утворюється шляхом одержання водного розчину 5 грамів простого сульфобутилового ефіру 7-β-циклодекстину або 2-гідроксипропіл-β-циклодекстину у 15 мілілітрах деіонізованої води при перемішуванні протягом тридцяти хвилин при кімнатній температурі. Значення pH розчину доводять за допомогою соляної кислоти до 2 чи 3. До зазначеного розчину, що перемішується, додають 500 міліграмів інгібітора gas-фарнезилтрансферази (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепіну, і після додавання інгібітора розчин додатково перемішують при значенні pH, яке доводять до 4 або 4,5 за допомогою розведеної соляної кислоти або гідроксиду натрію. Потім розчин фільтрують, використовуючи 0,22 мікронний фільтр, і використовують відфільтрований розчин комплексу.

Кращий комплекс інгібітора gas-фарнезилтрансферази (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепіну (сполука 1) і простого сульфобутилового ефіру 7-β-циклодекстину або 2-гідроксипропіл-β-циклодекстину за винаходом, як було знайдено, має підвищену розчинність у воді та стійкість у порівнянні з іншими композиціями, наведеними вище. Наприклад, розчинність у воді інгібітора (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепіну, яка несподівано виявилася, зростає у присутності простого сульфобутилового ефіру-7-β-циклодекстину. Розчинність цього інгібітора підвищується з <5мг/мл у воді до 1,2мг/мл у 5% (маса/об'єм) SBE-CD і ~8мг/мл у 40% (маса/об'єм) SBE-CD розчині при pH 8. Аналогічно, при pH 4,5 розчинність цього інгібітора також зростає з 0,2 мг/мл у воді до ~6мг/мл у 5% (маса/об'єм) SBE-CD розчині і ~45 мг/мл у 40% маса/об'єм SBE-CD розчині. Аналогічно, розчинність інгібітора (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепіну також істотно вища в присутності 2-гідроксипропіл-β-циклодекстину. Розчинність сполуки 1 становить ~0,2мг/мл при pH 8 і 2,7мг/мл при pH 4,2 у 2,5% HPCD (маса/об'єм) розчині. Таким чином, у залежності від pH та концентрації SBE-CD або HPCD, присутнього в розчині, розчинність у воді цього інгібітора зростає у 40-1600 разів. Крім того, несподівано підвищується світлостійкість кращого комплексу. Результати показують, що при світлі високої інтенсивності приблизно 1000 фут-кандел, ступінь розкладу комплексу інгібітора gas-фарнезилтрансферази (сполука 1) знижується більш ніж у 10 разів у розчині, який містить 20% (мас/об'єм) SBE-CD.

Підвищена розчинність у воді кращого комплексу, так само як і його стійкість у присутності світла, робить його придатним для внутрішньовенних композицій, оскільки дозволяє перебороти недоліки інших композицій із співрозчинниками і поверхнево-активними речовинами. Кращий комплекс за винаходом переборює ефекти, пов'язані з іонною силою, що дозволяє використовувати буфери для контролювання значень pH, комплекс є повністю розчинним, оскільки лінійне підвищення розчинності інгібітора є функцією SBE-CD. Це також дає можливість вибору розріджувачів, таких як електроліти та неелектроліти, і вони всі є повністю водними.

Комплекс є придатним для внутрішньовенного введення інгібітора gas-фарнезилтрансферази людині при

лікуванні раку.

Винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, які містять комплекс інгібітора *gas*-фарнезилтрансферази формули I із простим сульфобутиловим ефіром 7- β -циклодекстрину або 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрином разом з його фармацевтично прийнятним носієм і, необов'язково, іншими терапевтичними та профілактичними інгредієнтами. Треба обирати прийнятні носії з точки зору сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не згубними для реципієнта.

Фармацевтична композиція може мати будь-який склад, до якого комплекс може бути введений, і включати ті компоненти, які є придатними для перорального, інтраназального, інтраочного або парентерального введення, включаючи внутрішньом'язове та внутрішньовенне введення.

Інгредієнти носія для фармацевтичної композиції можуть включати відповідні розріджувачі, буфери, компоненти, які поліпшують смак і запах, зв'язуючі, загусники, змащувальні агенти, консерванти тощо.

Кращим способом введення комплексу за даним винаходом є парентеральне введення, яке включає підшкірне введення, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньогрудну ін'єкцію або внутрішньоартеріальне вливання. Крім лікування теплокровних тварин, таких як миші, щури, собаки, кішки тощо, комплекс за винаходом є ефективним для лікування людини від онкологічних захворювань.

У наступних прикладах представлені кращі втілення даного винаходу. Всі значення температури наведені в градусах Цельсія, якщо інше не обумовлене спеціально.

Приклад 1

Комплекс, утворений з простого сульфобутилового ефіру 7- β -циклодекстрину та інгібітора *gas*-фарнезилтрансферази (R)-7-ціано-2,3,4,5-тетрагідро-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-3-(фенілметил)-4-(2-тієнілсульфоніл)-1H-1,4-бензодіазепіну (сполука I), відповідно до даного винаходу, готують, як описано нижче.

Зважують 5,0 грамів простого сульфобутилового ефіру-7- β -циклодекстрину (SBE-CD) у мірній колбі. До нього при перемішуванні при кімнатній температурі додають 15мл деіонізованої води при дії ультразвуку, доки не утвориться прозорий розчин. Отриманий розчин перемішують тридцять (30) хвилин, і потім також при перемішуванні додають розведену соляну кислоту, доки pH розчину не установиться на значенні між 2 і 3. Після цього до розчину додають 500мг сполуки I і суміш додатково перемішують ще дві години при кімнатній температурі під дією ультразвуку, доки сполука I цілком не розчиниться. Значення pH отриманого розчину доводять до величини між 4 та 4,5 за допомогою розведеної соляної кислоти або гідроксиду натрію. Після цього об'єм розчину доводять до величини 25мл за допомогою деіонізованої води. Розчин повністю перемішують шляхом перекидання колби кілька разів, і фільтрують крізь 0,22мкм фільтр. Прозорий фільтрат містить комплекс 20мг/мл сполуки I (еквівалент вільної основи) у 20% (маса/об'єм) SBE-CD розчині.

Приклад 2

Приготування комплексу SBE-CD та сполуки I у вигляді вільної основи у буфері на основі лимонної кислоти

До суміші 1,6 грамів моногідрату лимонної кислоти, 0,6 грамів дигідрату цитрату натрію і 40 грамів SBE-CD у мірній колбі при кімнатній температурі при перемішуванні додають 170мл деіонізованої води. Суміш перемішують 30 хвилин при дії ультразвуку, доки не утвориться прозорий розчин. Після цього до розчину додають 4,0 грамів сполуки I. Суміш додатково перемішують 2 години, доки знов не утвориться прозорий розчин. Після цього об'єм розчину доводять до 200мл за допомогою деіонізованої води і отриманий розчин повністю перемішують і фільтрують крізь 0,22мкм фільтр. Прозорий фільтрат містить комплекс 20мг/мл сполуки I (еквівалент вільної основи) у 20% (маса/об'єм) SBE-CD розчині.

Приклад 3

Приготування комплексу HPCD та сполуки I у вигляді вільної основи у буфері на основі лимонної кислоти

Комплекс HPCD та вільної основи сполуки I може бути отриманий шляхом заміни SBE-CD на HPCD в описаній вище методиці за прикладом 2.

Приклад 4

Одержання комплексу SBE-CD та солі мезилату сполуки I у буфері на основі лимонної кислоти

До суміші 1,2 грамів моногідрату лимонної кислоти, 1,2 грамів дигідрату цитрату натрію і 40 грамів SBE-CD додають при перемішуванні при кімнатній температурі 170 мл деіонізованої води. Суміш перемішують 30 хвилин при дії ультрахвуку, доки не утвориться прозорий розчин. Після цього до розчину додають 4-8 грамів солі мезилату сполуки I. Суміш додатково перемішують 2 години, доки знову не утвориться прозорий розчин. Після цього об'єм розчину доводять до 200мл за допомогою деіонізованої води і отриманий розчин ретельно перемішують і фільтрують крізь 0,22мкм фільтр. Прозорий фільтрат містить комплекс 20мг/мл сполуки I (еквівалент вільної основи) у 20% (маса/об'єм) SBE-CD розчині.