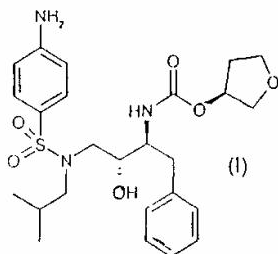


Згідно з винаходом запропоновані фармацевтичні композиції, що містять інгібітори ВІЧ-протеази, особливо такі, що включають естер тетрагідро-3-фуранілу та 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-амінофрніл)сульфоніл](2-метилпропіл)аміно]-2-гідрокси-1-фенілметилпропіл]карбамінової кислоти (відомий як VX478 чи 141W94) і токоферол, а також їх використання у терапії людини.

Винахід відноситься до фармакології, зокрема, прийому ліків, особливо інгібіторів ВІЧ-протеази.

Інгібітори ВІЧ-протеази виявляють потужну дію проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЧ), який спричинює синдром набутого імунодефіциту (СНІД) і відноситься до таких станів, як СНІД-споріднений синдром (ССС). Приклади сполук, що інгібують протеазу, включають розкриті в WO94/05639, WO95/24385, WO94/13629, WO92/16501, WO95/16688, WO/US94/13085, WO/US94/12562, US93/59038 EP541168, WO94/14436, WO95/09843, WO95/32185, WO94/15906, WO94/15608, WO94/04492, WO92/08701, WO95/32185, а також патенті США 5256783, зокрема, монометансульфонат(S)-N-((.альфа.S)-((1R)-2((3S,4aS,8aS)-3-(т-бутилкарбомойл)октагідро-2-(1H)-ізохіноліл)-1-гідроксиетил)фенетил)-2-хінальдаміносукцинамиду (саквінавір), N-2(R)-гідрокси-1(S)інданіл)-2(R)-(фенілметил)-4(S)-гідрокси-5-[1-[4-(3-піридилметил)-2(S)-(N-т-бутилкарбомойл)піперазиніл]]пентанамід (індинавір), естер 5-тіазолілметилу та 10-гідрокси-2-метил-5-(1-метилетил)-1-[2-(1-метилетил)-4-тіазоліл]-3,6-діоксо-8,11-біс(фнілметил)-2,4,7,12-тетраазатридекан-13-ової кислоти (ритонавір); монометансульфонат(N-(1,1-диметил)декагідро-2-[2-гідрокси-3-[(3-гідрокси-2-метилбензоіл)-аміно]-4-(фенілтіо)бутил]-3-ізохінолінкарбоксамиду (нелфінавір), а також споріднені сполуки.

Зокрема, естер тетрагідро-3-фуранілу та 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-амінофеніл)сульфоніл](2-метилпропіл)аміно]-2-гідрокси-1-фенілметилпропіл]карбамінової кислоти; 3-(S)-N-(3-тетрагідрофуранілоксикарбоніл)-аміно-1-(M,M-ізобутил-4-амінобензолсульфоніл)аміно-2-(5)-гідрокси-4-фенілбутан; 4-аміно-N-(2(R)-гідрокси-4-феніл-3-(S)-(тетрагідрофуран-3-(S)-ілоксикарбоніламіно)-бутил)-N-ізобутилбензолсульфонамід (відомий інакше як VX 478 чи 141W94), структура якого показана формулою (I)



Було виявлено, що сполука формули (I), яку розкрито у WO 94/05639, що включено як посилання, особливо ефективна як інгібітор ВІЧ-1 та ВІЧ-2. Найкращою є сполука формули (I). Може статися, що інгібітор ВІЧ-протеази матиме високу ефективність проти ВІЧ, але, безумовно, суттєво, щоб при застосуванні пацієнтом інгібітори ВІЧ-протеази досягали місця дії у кількості та протягом часу, що достатні для досягнення терапевтичного впливу, але не були у надлишку і не викликали неминучої токсичної дії. Тому у сполученні з іншими лікувальними засобами біопридатність інгібітору ВІЧ-протеази визначають так, щоб визначити необхідну кількість лікувального засобу при застосуванні пацієнтом для узгодження з вищевказаними критеріями.

Визначення „біопридатність” можна знайти у Pharmaceutical Sciences, Remington, 17th Ed., n. 1424, що цитовано нижче.

„Біопридатність - абсолютний термін, що визначає вимір часу (швидкість) та загальної кількості (величина) лікувального засобу, що досягає загального поширення при застосуванні дозованої форми”.

На біопридатність впливає багато факторів. До засвоєння ліки повинні спершу перейти у розчинений стан, а тому ключовим фактором є швидкість розчинення ліків. Типові класи лікувальних інгібіторів ВІЧ-протеази мають низькі фізичні характеристики - слабкі розчинність та змочуваність, а тому швидкість їх розчинення мала. Отже, прості композиції таких ліків для таблеток чи капсул матимуть низьку біопридатність і для досягнення терапевтичного ефекту їх треба вживати у значно більшій кількості.

Поточні композиції інгібіторів ВІЧ-протеази для перорального вживання представлені порошками чи таблетками. Однак, інгібітори ВІЧ-протеази у цих пероральних композиціях звичайно погано розчинні, а тому мають низьку біопридатність за вищевказаними критеріями. Наприклад, розчинність у воді сполуки формули (I) при кімнатній температурі лише 0,095мг/мл і від рН залежить слабо (Фіг.1). Крім того, сполука формули (I) погано змочується. Тому формування композицій з використанням звичайних способів важке і в усіх випадках призводить до композицій з низькою біопридатністю.

Отже, поліпшення біопридатності інгібіторів ВІЧ-протеази - важлива мета у пошуку багатьох таких переваг, як нижча кількість вживаних ліків при досягненні того ж терапевтичного ефекту, а також зменшення доз, що потрібно при зменшенні інтервалів, щоб посилити піддатливість пацієнта.

Для позбавлення від обмежень швидкістю розчинення та для поліпшення біопридатності ми ввели сполуку формули (I) у придатний для перорального вживання розчин. Було виявлено, що 10мг/мл сполуки формули (I) у розчині поліетиленгліколю 400 (ПЕГ400) має пероральну біопридатність 25-30% (Таблиця 1). Однак, при вищих концентраціях сполуки формули (I) у ПЕГ 400 (250мг сполуки формули (I)/г розчину) біопридатність зменшується наполовину від досягнутої при 10мг/мл, а максимальна досягнута концентрація (C_{макс}) також докорінно зменшена (Таблиця 1).

Несподівано було виявлено, що, коли сполуку формули (I) вживають як розчин з вмістом сукцинату d-альфа-токоферилполіетиленгліколю 1000 (вітамін Е-ТПГС), біопридатність сполуки формули (I) значно зростає.

Вітамін Е-ТПГС є водорозчинною формою вітаміну Е, його було визначено як допоміжний засіб для

емульгування ліпофільних речовин, що діє як неіоногенна ПАВ і посилює біопридатність деяких ліків.

У The Lancet, 1991, 338, 212-214 Socol et al. показали, що співживання вітаміну Е-ТПГС разом з циклоспорином поліпшує біопридатність останнього.

У WO95/31217 (Dumex Ltd) показано, що токоферолі можна застосовувати як розчинники та/або емульгатори практично нерозчинних у воді ліків, зокрема для виготовлення композицій для місцевого використання. Застосування вітаміну Е-ТПГС як емульгатору для використання у композиціях, що містять високі рівні α -токоферолу як ліпідну фазу, згадано на стор.7-8 та 12. Приклади, такі як 1-5, розкритих композицій для вживання за місцем, що включають вітамін Е-ТПГС, звичайно містять ліпідну фазу (α -токоферол), ліки та вітамін Е-ТПГС у кількості, меншій за 25% від маси композиції, як емульгатор. Посилань на композиції з інгібіторами ВІЧ-протеази нема.

У WO96/36316 (Abbott Laboratories), яку опубліковано після пріоритетної дати, але перед датою подачі цієї заявки, показано, що вітамін Е-ТПГС можна використовувати для посилення розповсюдження ліпофільних сполук, як самоемульгуючої концентрованої композиції, що включає а) ліпофільні ліки (особливо описано циклоспорин), б) вітамін Е-ТПГС та в) ліпофільну фазу. Типові приклади, такі як 2 та 4, розкритих композицій містять як емульгатор вітамін Е-ТПГС у кількості, меншій за 14% від маси композиції, ліпідну фазу та ліки. Посилань на композиції з інгібіторами ВІЧ-протеази нема.

Нами встановлено, що біопридатність інгібіторів ВІЧ-протеази можна значно посилити введенням у рідку композицію, що їх містить, водорозчинного похідного токоферолу, зокрема, вітаміну Е-ТПГС.

Несподівано виявлено, що композиції, що включають (а) інгібітор ВІЧ-протеази та (б) водорозчинне похідне токоферолу у співвідношенні від 1:0,5 до 1:10 за масою, мають прийнятні властивості відносно біопридатності.

Як перший аспект винаходу запропоновано фармацевтичну композицію для перорального вживання, яка містить а) інгібітор ВІЧ-протеази та б) водорозчинне похідне токоферолу у співвідношенні від 1:0,5 до 1:10 за масою.

Крім того, виявлено, що композиції, які містять а) інгібітор ВІЧ-протеази та б) щонайменше 20% за масою такого водорозчинного похідного токоферолу, як вітамін Е-ТПГС, мають гарну біопридатність, навіть коли концентрація інгібітору ВІЧ-протеази висока.

Виявлено, що композиції інгібіторів ВІЧ-протеази та водорозчинних похідних токоферолу не потребують ліпофільної фази, що зменшує вартість та робить композиції зручнішими. Відсутність ліпофільної фази та здатність розчиняти інгібітор ВІЧ-протеази у значно вищій концентрації без шкідливого впливу на біопридатність означає, що можна створити дрібніші, зручніші, дешевші та легші у виробництві композиції.

Як подальший чи альтернативний аспект винаходу запропоновано фармацевтичну композицію для перорального вживання, яка містить а) інгібітор ВІЧ-протеази та б) щонайменше 20% за масою водорозчинного похідного токоферолу при відсутності ліпофільної фази.

Як подальший альтернативний аспект винаходу запропоновано фармацевтичну композицію для перорального вживання, яка містить а) інгібітор ВІЧ-протеази та б) щонайменше 20% за масою водорозчинного похідного токоферолу, і де співвідношення між (а) та (б) від 1:0,5 до 1:10 за масою.

Кращим водорозчинним похідним токоферолу є вітамін Е-ТПГС.

Кращі композиції згідно з винаходом містять 10-60% за масою водорозчинного похідного токоферолу, краще вітаміну Е-ТПГС, краще 20-50%, так, як 30-50%, наприклад, приблизно 30%.

Кращим інгібітором ВІЧ-протеази є сполука формули (I).

Краще співвідношення між інгібітором ВІЧ-протеази та водорозчинним похідним токоферолу складає від 1:0,5 до 1:3 за масою, наприклад, від 1:0,67 до 1:2,6, ще краще від 1:1,3 до 1:3.

Водорозчинні похідні токоферолу, зокрема, вітамін Е-ТПГС, при кімнатній температурі є воскоподібними. Інгібітор ВІЧ-протеази пацієнт може застосовувати лише з водорозчинним похідним токоферолу, але краще для поліпшення фізичних властивостей композиції додавати до неї фармацевтичні розріджувачі, наприклад, гідрофільні неводні розчинники, здатні змішуватися з водорозчинним похідним токоферолу для досягнення текучості рідини, що краще, наприклад, при заповненні композицією м'яких желатинових капсул. Крім того, виявлено, що додавання гідрофільного неводного, розчинника, здатного змішуватися з водорозчинним похідним токоферолу, збільшує розчинність інгібітору ВІЧ-протеази, що призводить до подальшого зменшення об'єму потрібної для постачання ефективної дози. Кращими фармацевтично прийнятними розчинниками є поліетилен- та пропіленгліколі, можна також використовувати полівінілпіролідон. Додавання поліетилен- чи пропіленгліколей до композиції інгібітору ВІЧ-протеази у вітаміні Е-ТПГС призводить до досягнення текучості рідини, яка робить її придатною для заповнення м'яких желатинових капсул, що являє собою краще втілення винаходу.

При сполученні сполуки формули (I) з вітаміном Е-ТПГС, ПЕГ400 та пропіленгліколем біопридатність сполуки формули (I) не погіршується у порівнянні з композицією з самим вітаміном Е-ТПГС.

Згідно з кращим втіленням винаходу запропоновано фармацевтичну композицію для перорального вживання, що містить (а) інгібітор ВІЧ-протеази, (б) водорозчинне похідне токоферолу та (в) гідрофільний неводний розчинник, здатний змішуватися з вказаним водорозчинним похідним токоферолу, і де співвідношення між (а) та (б) від 1:0,5 до 1:10 за масою.

Кращий гідрофільний неводний розчинник вибирають з поліетилен- та пропіленгліколю і полівінілпіролідону. Ще кращий гідрофільний неводний розчинник є сумішшю такого поліетиленгліколю, як ПЕГ400, та пропіленгліколю. Вміст гідрофільного неводного розчиннику у композиціях згідно з винаходом може бути у межах 15-95%, так, як 25-60%.

Згідно з кращим аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію для перорального вживання, що містить в основному (а) інгібітор ВІЧ-протеази, (б) вітамін Е-ТПГС, (в) поліетиленгліколь та (г) пропіленгліколь.

Згідно з подальшим кращим аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить в основному (а) естер тетрапро-3-фуранілу та $3S\text{-}[3R^*(1R^*,2S^*)]\text{-}[3-[(4\text{-амінофеніл)сульфоніл}](2-$

метилпропіл)аміно]-2-гідрокси-1-фенілметил)пропіл]карбамінової кислоти, 3-(S)-N-(3-тетрагідрофуранілоксикарбоніл)-аміно-1-(N,N-ізобутил-4-амінобензолсульфоніл)аміно-2-(S)-гідрокси-4-фенілбутан, (б) вітамін Е-ТПГС, (в) поліетиленгліколь та (г) пропіленгліколь.

Композиції згідно з винаходом краще формувати як капсули, ще краще - м'які желатинові капсули.

Включено до винаходу фармацевтично прийнятні солі, естери або солі таких естерів сполук, що інгібують ВІЧ-протеазу, особливо сполуки формули (I) або будь-якої іншої сполуки, яка при вживанні у безпечній та терапевтично діючій кількості на людину здатна забезпечити (прямо чи опосередковано) антивірусну активність свого метаболіту чи залишку.

Сполуки, що інгібують ВІЧ-протеазу, можна виготовити як розкрито у WO95/24385, WO94/13629, WO92/16501, WO95/16688, WO/94/13085, WO/US94/12562, US93/59038, EP541168, WO94/14436, WO95/09843, WO95/32185, WO94/15906, WO94/15608, WO94/04492, WO92/08701, WO95/32185, а також патентах США 5256783, 5475136, 5461067, 5484926, 5476874, 5475027, 5482947 та 5475013, що включено як посилання.

Сполуку формули (I) можна виготовити як розкрито у WO94/05639, що включено як посилання.

Водорозчинні похідні токоферолу можна виготовити прийнятними способами естерифікації, які добре відомі спеціалістам. Наприклад, вітамін Е-ТПГС можна виготовити естерифікуванням поліетиленгліколю 1000 кислотною групою кристалічного сукцинату d-альфа-токоферилової кислоти, як розкрито у патентах США 2680649 та 5234695.

Використаний термін "розчинник" означає розчинник чи співрозчинник, що є прийнятним у фармацевтичному та медичному плані і розчиняє сполуку, що інгібує ВІЧ-протеазу, з утворенням розчину і практично не руйнує стінку капсули.

Поліетиленгліколь, що містить 300-1000 поліетиленгліколевих мономерних фрагментів ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) можна переважно використовувати як розчинник, і поліетиленгліколь, що має середню молекулярну масу 300-1000 і містить 300-400 поліетиленгліколевих мономерних фрагментів також можна переважно використовувати як розчинник.

Інші також придатні розчинники та співрозчинники включають, але не обмежуються цим, пропіленгліколь, спирт, гліцерин та сорбіт. Придатні концентрації розчинників та спів-розчинників можуть знаходитися у межах 0,1-10%. Як співрозчинник можна використовувати 0-10% води.

Використаний термін "ліпofільна фаза" означає один чи більше таких гідрофобних компонентів, як, наприклад, естери жирних кислот чи гліцерину, а також рослинні олії.

Коли композиції згідно з винаходом представлено у капсулах, стінки останні/ можна виготовляти з желатину з включенням таких пластифікаторів, як анідрисорб, гліцерин чи сорбіт, воду, консерванти, забарвлюючі та замутнюючі засоби. Можна зробити посилання на Remington's Practice of Pharmacy, Martin and Cook, 12th Ed p.407 під заголовком "Еластичні капсули" до стор.469 з описом здатних до швидкого розчинення у шлунково-кишковому тракті желатинових капсул та їх виготовлення, що надані як посилання. Послатися можна також на патент США 2899361, а також 2928128 з описом м'яких желатинових капсул та їх виготовлення, обидва патенти включено як посилання. Послатися можна крім того на книгу "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lackman, Liberman and Kanig, (1970) ст.359-389, що видана Lee and Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, де обговорюється технологія виготовлення м'яких желатинових капсул, вказані стор.359-389 включено як посилання.

Капсули згідно з винаходом можуть мати будь-яку форму, придатними є такі витягнуті форми, як еліпсоїдальна, овальна та циліндрична з заокругленими кінцями. Придатне завантаження - 10-1500мг сполуки формули (I). Кращі капсули вміщують 25, 50, 150, або 200мг сполуки формули (I). Зокрема, кожна капсула вміщує сполуку формули (I) у розчині з концентрацією 10-1000мг/мл, краще 25-500мг/мл. Концентрація означає масу сполуки формули (I) у мг/мл розчину. М'яку желатинову капсулу можна вибрати з різних промислових для збереження об'єму нижченаведених прикладів, щоб забезпечити постійність концентрації у подальшому. Кращі капсули розміру під №12 вдовжені або під №3 овальні, білі непрозорі м'які желатинові капсули, що вироблені R P Scherer, North Amenca.

Краща композиція згідно з винаходом включає сполуку, що інгібує ВІЧ-протеазу (краще сполуку формули (I)), у кількості 1-50% від маси усього розчину, вітамін Е-ТПГС у кількості 5-100% від маси усього розчину, поліетиленгліколь у кількості 15-95% від маси усього розчину та пропіленгліколь у кількості 0,1-10% від маси усього розчину. Як варіант, композиція може включати воду у кількості 0-10% від маси усього розчину.

Термін "терапевтично діюча кількість" сполуки формули (I) означає одну чи більше розкритих тут капсул, кожна з яких переважно містить 25, 50, 150, або 300мг сполуки формули (I). На початку лікування можна використовувати дозу 100-3000мг сполуки формули (I), а потім - 100-5000мг сполуки формули (I). Після цього можна використовувати дози 100-5000мг сполуки формули (I) в залежності від пацієнта. Придатним режимом дозування може, наприклад, бути 1200мг сполуки формули (I) двічі на добу.

Композиції згідно з винаходом можна представити різними формами, пристосованими для перорального вживання, включаючи рідкі, наприклад, сиропи, суспензії чи розчини. Композиції згідно з винаходом можуть включати інші придатні носії, що звичайно використовують у таких композиціях. Наприклад, сиропи можуть включати цукор, сорбіт чи гідровану глюкозу, або такі штучні підсолоджувачі, як аспартам, натрій-сахарин, ацесульфам К тощо. Суспензії можуть включати метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, натрій-кармелозу або дисперсну целюлозу. Розчини можуть включати глюкозу, левулозу чи ксиліт.

Композиції згідно з винаходом можна виготовити способами, що звичайно застосовують у фармацевтичній промисловості.

Композиції згідно з винаходом можна виготовити звичайними способами, наприклад, перемішуванням інгредієнтів в одній чи більше ємностях, інгредієнти можуть бути розчиненими чи суспендованими звичайними у фармацевтиці способами. Сполуку, що інгібує ВІЧ-протеазу, можна розчинити у зрідженій суміші емульгатора та розчинника, яку для полегшення розчинення нагрівають до 65°C. Після повного розчинення сполуки до утвореного розчину можна додати пропіленгліколь. Прозорою текучою рідиною кінцевого розчину між 28-35°C можна заповнити м'які желатинові капсули. Такі композиції при розчиненні у воді утворюють

прозорі розчини з посиленою біопридатністю.

Потрібна кількість сполуки формули (I) у композиціях згідно з винаходом залежатиме від ряду факторів, що включають тяжкість захворювання, а також вік та стан реципієнта, і визначається досвідом лікаря. Взагалі, однак, придатною ефективною дозою може бути 5-100мг/кг маси тіла, переважно - 8-70мг/кг маси тіла, а краще - 8-50мг/кг маси тіла. Краще, коли доза розділена на одну, дві, три, чотири чи більше піддоз у одиничній дозованій формі, яка, наприклад, містить 25-500мг активного інгредієнту на одиничну дозовану форму.

Композиції згідно з винаходом можна використовувати при лікуванні чи профілактиці ретровірусних інфекцій, включаючи ВІЧ-інфекцій, а також виникаючих внаслідок цих інфекцій клінічних станів наприклад, СНІД, ССС, прогресуючої генералізованої лімфаденопатії (ПГЛ) та ВІЧ-серопозитивних та СНІД-антитіло-позитивних станів.

Композиції згідно з винаходом можна використовувати у терапії у комбінації з такими іншими придатними для лікування ВІЧ-інфекцій терапевтичними засобами, як нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, зидовудин, залцитабін, ламівудин, диданозин, ставудин, 5-хлор-2',3'-дидеокси-3'-флуороуридин, та (2R,5S)-5-флуоро-1-[2-(гідроксиметил)-1,3-оксатіолан-5-іл]цитозин, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, невірапін, ТІВО та α -АРА; інгібітори ВІЧ-протеази, наприклад саквінавір, індінавір та ритонавір; інші анти-ВІЧ-засоби, наприклад, розчинний CD4, імуномодулятори, наприклад, інтерлейкін II, еритропоєтин, тукаресол; а також інтерферони, наприклад, α -інтерферон.

Компоненти такої комбінованої терапії можна вживати одночасно, окремо, або у різний час, наприклад, у такій послідовності, щоб досягти комбінованого ефекту.

Фіг.1 показує розчинність сполуки формули (I) при різних рН.

Наступні приклади ілюструють винахід, але не обмежують його рамок.

Приклад 1. Рідку композицію виготовили так

1) Композиція

Інгредієнт	мг/капсулу
сполука формули (I)	150,0
вітамін Е-ТПГС	400,0
поліетиленгліколь 400 NF	200,5
пропіленгліколь USP	39,5

2) Спосіб виготовлення

4кг вітаміну Е-ТПГС (отриманого від Eastment Chemical Company) нагріли до 50°C до зрідження. До зрідженого вітаміну Е-ТПГС додали 2,005кг поліетиленгліколю 400 (ПЕГ400) (з низьким вмістом альдегідів $<10\text{млн}^{-1}$, отриманого від Union Carbide або Dow Chemical Company), нагрітого до 50°C, і перемішували до гомогенного розчину. Утворений розчин нагрівали до 65°C і розчиняли у ньому 1,5кг сполуки формули (I), потім при кімнатній температурі додавали 0,395кг пропіленгліколю і перемішували до гомогенного розчину. Розчин охолоджували до 28-35°C і дегазовували. Суміш переважно капсулювали при 28-35 С, заповнюючи білі непрозорі м'які видовжені капсули розміру 12 масою; що еквівалентна 150мг вільної сполуки, на заповнюючому пристрої. Стінки капсул сушили до постійної вологості 3-6% води та твердості стінок 7-10Н і розміщали у придатному контейнері.

Приклад 2. Фармакокінетика сполуки формули (I) у пацюків та гончаків

Фармакокінетику сполуки формули (I) після внутрішньовенного та перорального введення доз 10, 24,1 та 50мг/кг у розчині ПЕГ400 досліджували на пацюках Hsd: Sprague Dawley SD. Фармакокінетику також дослідили з ПЕГ1000-сукцинатом D-альфа-токоферилу (ТПГС) та сумішшю вітаміну Е-ТПГС, ПЕГ400 та пропіленгліколю на пацюках Hsd та гончаках.

Фармакокінетика на пацюках

Сполуки формули (I) застосовували індивідуально до груп з чотирьох канюльованих пацюків внутрішньовенним введенням доз 10, 24,1 та 50мг/кг у розчині ПЕГ400. Чотири інші тварини отримували індивідуальні капсули, що містили сполуку формули (I) у розчині ПЕГ400 та вітаміну Е-ТПГС у середній дозі 11мг/кг. Зразки крові відбирали через проміжки часу від 2 хвилин до 7 годин після дози. Головні фармакокінетичні параметри сполуки формули (I) наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Фармакокінетика сполуки формули (I) на пацюках для різних композицій

% за масою у композиції/доза	шлях увед.	$C_{\text{макс}}$ μM	$T_{\text{макс}}$, год.	$\mu\text{M}\cdot\text{год}$	F(%)
10мг/мл(I) у ПЕГ400/10мг/кг	вн.-венн.	42,6 \pm 12,2	2хв. ^a	9,0 \pm 1,0	29
	перорал.	2,6 \pm 1,3	0,4 \pm 0,2	2,6 \pm 1,3	
10мг/мл(I) у ПЕГ400/50мг/кг	вн.-венн.	107 \pm 11	2хв. ^a	71,5 \pm 43	25
	перорал.	7,91 \pm 3,4	0,9 \pm 0,2	18,2 \pm 8,6	
250мг/мл(I) у ПЕГ400/24,1мг/кг	перорал.	0,81 \pm 0,3	2,5 \pm 2,2	2,5 \pm 0,8	11,6 ^b
21,8%(I),63,3%Е-ТПГС, 14,9% буфер/11мг/кг	перорал.	1,4 \pm 0,7	2,3 \pm 2,3	2,6 \pm 1,2	26,3 ^b
25%(I),60,75%Е-ТПГС, 14,25% буфер/11мг/кг	перорал.	2,7 \pm 1,4	2,7 \pm 2,0	5,2 \pm 2,5	27,5 ^b
23,2%(I),44,8%Е-ТПГС,27,2%	перорал.	2,8 \pm 1,1	1,1 \pm 0,6	4,2 \pm 1,6	42,4 ^b

ПЕГ400,4,8%проп.-гл./11мг/кг					
------------------------------	--	--	--	--	--

Усі наведені величини середні \pm стандартне відхилення
^араніше визначені концентрації не екстраполюються до вихідної
^бвеличина F нормалізована з даними для 10мг/кг внутрішньовенно
С_{макс}: максимальну концентрацію розраховували з індивідуально визначених рівнів
Т_{макс}: час максимальної концентрації розраховували з індивідуально визначених рівнів
μМ·год: площу під кривою концентрація-час визначали для окремих тварин
F: біопридатність визначали як μМ·год_{перор.}/μМ·год_{вн.венн.}
Фармакокінетика на гончаках
Головні фармакокінетичні параметри сполуки формули (I) у гончак наведено у таблиці 2

Таблиця 2

Фармакокінетика сполуки формули (I) на гончаках
Різні композиції 150мг сполуки формули (I) на капсулу

% за масою у композиції	С _{макс} μМ	Т _{макс} год	μМ год	доза мг/кг
21,8%(I),63,3%Е-ТПГС, 14,9% буфер	11,1 \pm 1,8	1,6 \pm 0,9	29,3 \pm 5,3	15,3
23,2%(I),44,8%Е-ТПГС,27,2%ПЕГ400,4,8%проп.-гл.	13,6 \pm 2,3	1,1 \pm 0,6	32,9 \pm 7,4	15,3
20,0%(I),39,0%Е-ТПГС,39,0%ПЕГ400,2%проп.-гл.	13,1 \pm 4,4	0,6 \pm 0,4	30,5 \pm 11,2	15,3

Усі наведені величини середні \pm стандартне відхилення
^араніше визначені концентрації не екстраполюються до вихідної
^бвеличина F нормалізована з даними для 10мг/кг внутрішньовенно
С_{макс}: максимальну концентрацію розраховували з індивідуально визначених рівнів
Т_{макс}: час максимальної концентрації розраховували з індивідуально визначених рівнів

Таблиця 3

Оцінки фармакокінетичних параметрів (середня величина \pm стандартне відхилення; n=3) після перорального вживання сполуки формули (I) (300мг) гончаками

Композиція	С _{макс} μг/мл	Т _{макс} (год.)	Т1/2(год.)	год. μг/мл
сухе заповнення	0	0	0	0
суспензія ПВП ^а	0,03 \pm 0,01 ^б	3,0 \pm 0	1,2 \pm 0,1	0,12 \pm 0,04 ^б
ПЕГ400	3,85 \pm 1,25	1,1 \pm 0,9	4,2 \pm 1,7	12,2 \pm 1,46
25% Е-ТПГС	5,41 \pm 0,69	1,7 \pm 0,6	3,6 \pm 0,8	22,1 \pm 4,52
25% Е-ТПГС	5,03 \pm 0,44	1,7 \pm 0,6	2,0 \pm 0,8	20,6 \pm 4,85
25% Е-ТПГС	8,12 \pm 0,12	1,3 \pm 0,6	2,0 \pm 0,7	23,5 \pm 4,97
25% Е-ТПГС	6,92 \pm 0,94	1,7 \pm 0,6	1,9 \pm 0,6	2,4 \pm 4,55
25% Е-ТПГС	7,63 \pm 1,46	1,7 \pm 0,6	2,5 \pm 1,3	26,8 \pm 8,27

A(n=1)

б нормалізовано до дози 300мг

Залежність розчинності від рН для кристалічної сполуки формули (I)

