



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107351** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 9/00

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2011 14122**
(22) Дата подання заявки: **30.04.2010**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.12.2014**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/174,299, 61/289,254**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **30.04.2009, 22.12.2009**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.02.2012, Бюл.№ 4**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.12.2014, Бюл.№ 24**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2010/033075, 30.04.2010**

(72) Винахідник(и):
Кетрон Натаніель (US),
Фікс Майкл (US),
Фішер Крістіна (US),
Хейт Ентоні Р. (US),
Хімстра Кетрін (US),
Санзгірі Єшвант (US),
Шмітт Ерік (US),
Тун Пін (US),
Чжан Джефф (US),
Чжоу Делян (US)
(73) Власник(и):
ЕББВІ ІНК.,
North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, United States of America (US)
(74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2007/027135 A1, 01.02.2007
CHEOL-MIN PARK ET AL: "Discovery of an orally bioavailable small molecule inhibitor of prosurvival B-cell lymphoma 2 proteins"
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 21, 13 November 2008 (2008-11-13), pages 6902-6915
Anonymous: "Phosal(TM) 53 MCT"[Online]
February 2007 (2007-02), XP002601344
Phospholipid GmbH - American Lecithin
Retrieved from the Internet:
URL:http://www.americanlecithin.com/TDS/TDS_53MCT.PDF> [retrieved on 2010-09-17]
TSE CHRISTIN ET AL: "ABT-263: A potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor"
CANCER RESEARCH, vol. 68, no. 9, May 2008 (2008-05), pages 3421-3428

(54) СТАБІЛІЗОВАНА ЛІПІДНА ПРЕПАРАТИВНА ФОРМА ПРОМОТОРУ АПОПТОЗУ

(57) Реферат:

UA 107351 C2

Фармацевтична композиція, що доставляється перорально, містить сполуку, яка інгібує білок сімейства Bcl-2, наприклад, АВТ-263, антиоксидант на основі важкого халькогену і по суті неводного ліпідного носія, де вказана сполука і вказаний антиоксидант знаходяться в розчині в носії. Композиція підходить для перорального введення індивіду, що її потребує, для лікування захворювання, що характеризується надекспресією одного або більше антиапоптотичних білків сімейства Bcl-2, наприклад, раку.

Дана заявка запитує пріоритет згідно з попередніми заявками на патент США № 61/174299, поданої 30 квітня 2009 р., і № 61/289254, поданої 22 грудня 2009 р.

Перехресне посилання робиться на наступну спільно подану заявку на патент США, що містить об'єкт винаходу, який стосується даної заявки: № 12/770,122, озаглавленої "Ліпідна препаративна форма промотору апоптозу", яка запитує пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент США № 61/174245, поданою 30 квітня 2009 р.; № 12/770,345, озаглавленою "Сіль АВТ-263 і його форми в твердому стані", яка запитує пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент США № 61/174274, поданою 30 квітня 2009 р.; і № 12/770,299, озаглавленою "Препаративна форма для перорального введення промотору апоптозу", яка запитує пріоритет згідно з вказаними вище попередніми заявками на патент США № 61/174299 і 61/289254, а також № 61/174318, поданою 30 квітня 2009 р., № 61/185105, поданої 8 червня 2009 р., № 61/185130, поданою 8 червня 2009 р., № 61/218281, поданої 18 червня 2009 р., і № 61/289289, поданою 22 грудня 2009 р.

Повний опис кожної із вказаних вище заявок включений в даний опис шляхом посилання.

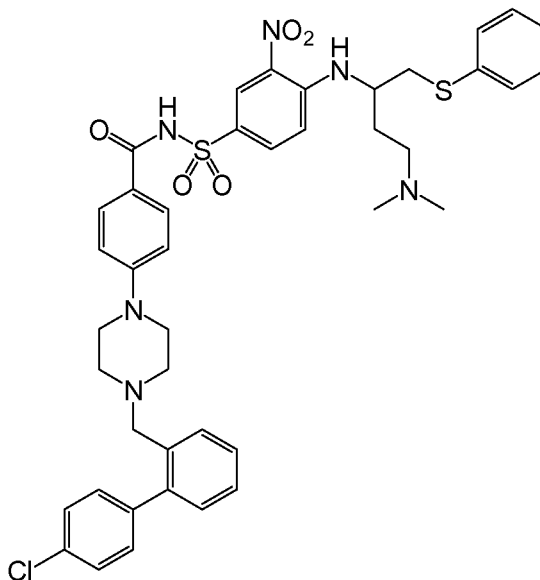
Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять засіб, стимулюючий апоптоз, і способів їх застосування для лікування захворювань, що характеризуються надекспресією антиапоптотичних білків сімейства Bcl-2. Конкретніше, винахід стосується таких композицій, які виявляють поліпшену пероральну біодоступність і хімічну стійкість стимулюючого апоптоз засобу, і схем перорального введення такої композиції пацієнту, який цього потребує.

Рівень техніки

Ухилення від апоптозу являє собою відмітну ознаку онкологічних захворювань (Hanahan & Weinberg (2000) Cell 100:57-70). Злоякісні клітини повинні подолати постійне бомбардування клітинними стресами, такими як пошкодження ДНК, активація онкогенів, протікання аберантного клітинного циклу і жорсткі умови мікросередовища, які можуть викликати апоптоз нормальних клітин. Одним з первинних засобів, за допомогою якого злоякісні клітини уникають апоптозу, є стимуляція антиапоптотичних білків сімейства Bcl-2.

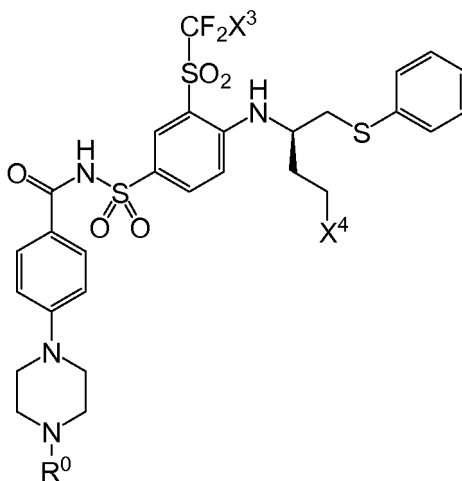
Сполуки, які займають борозенку зв'язування ВНЗ білків Bcl-2, були описані, наприклад, Bruncko et al. (2007) J. Med. Chem. 50:641-662. Дані сполуки включали N-(4-(4-((4'-хлор-(1,1'-біфеніл)-2-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(диметиламіно)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно-3-нітробензолсульфонамід, інакше відомий як АВТ-737, який має формулу:



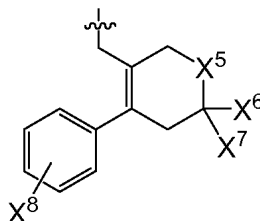
ABT-737 зв'язується з високою афінністю (<1 нМ) з білками сімейства Bcl-2 (зокрема, Bcl-2, Bcl-X_L і Bcl-w). Він виявляє активність при застосуванні як єдиний засіб проти дрібноклітинного раку легень (SCLC) і лімфоїдних злоякісних захворювань і потенціює про-апоптотичні ефекти інших хіміотерапевтичних засобів. АВТ-737 і споріднені сполуки і способи отримання таких сполук описані в публікації заявки на патент США № 2007/0072860 Bruncko et al.

Пізніше, були ідентифіковані інші групи сполук, що мають високу афінність зв'язування з білками сімейства Bcl-2. Дані сполуки і способи їх отримання описані в публікації заявки на патент США № 2007/0027135 Bruncko et al. (в даному описі позначеної як "публікація "135"), повністю включеній в даний опис шляхом посилання, і по їх формулі (представленій нижче формулі I) видно, що вони структурно пов'язані з АВТ-737.

У сполуках формули I:

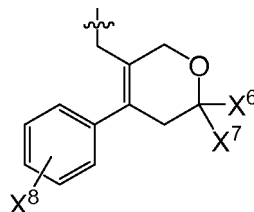


- 10 X^3 представляє хлор або фтор; і
 (1) X^4 представляє азепан-1-іл, морфолін-4-іл, 1,4-оксазепан-4-іл, піролідін-1-іл, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-іл або 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил; і R^0 представляє



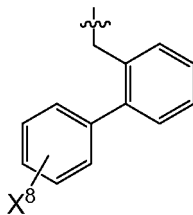
15

- де
 X^5 представляє CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ;
 обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і
 20 X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод; або
 (2) X^4 представляє азепан-1-іл, морфолін-4-іл, піролідін-1-іл, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ або 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-іл; і R^0 представляє



25

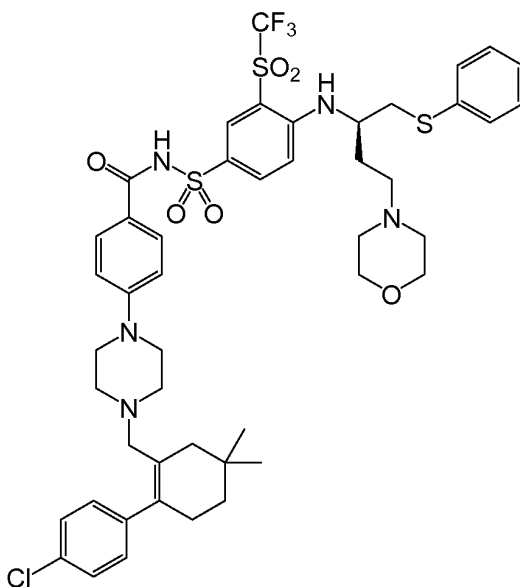
- де X^6 , X^7 і X^8 такі, як указано вище; або
 (3) X^4 представляє морфолін-4-іл або $N(CH_3)_2$; і R^0 представляє



де X^8 такий, як указано вище.

У публікації "135" указано, що раніше відомі інгібітори білків сімейства Bcl-2 можуть мати високу клітинну ефективність або сильний системний вплив після перорального введення, але вони не мають обох цих властивостей. Типовим показником клітинної ефективності сполуки є концентрація, що викликає 50 % клітинний ефект (EC_{50}). Типовим показником системного впливу після перорального введення сполуки є площа під кривою (AUC) в результаті побудови графіка залежності концентрації сполуки в плазмі від часу, що пройшов після перорального введення. У публікації "135" указано, що раніше відомі сполуки мають низьке відношення AUC/EC_{50} , означаючи, що вони не є ефективними при пероральному введенні. Указано, що сполуки формули I, навпаки, демонструють поліпшені властивості відносно клітинної ефективності і системного впливу після перорального введення, приводячи до відношення AUC/EC_{50} , значно вищого, ніж таке раніше відомих сполук.

Одна сполука, ідентифікована як "Приклад 1" в публікації "135", являє собою N-(4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно-3-((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід, інакше відомий як АВТ-263. Дана сполука має молекулярну масу 974,6 г/моль і має формулу:



АВТ-263 зв'язується з високою афінністю (<1 нМ) з Bcl-2 і Bcl- X_L , і вважається, що воно має таку ж високу афінність до Bcl-w. У публікації "135" повідомляється, що відношення AUC/EC_{50} становить 56, що на порядок більше, ніж величина, про яку повідомлялося для АВТ-737 (4,5). Для визначення AUC відповідно до публікації "135", кожен сполуку вводили щурам через рот в одній дозі 5 мг/кг у вигляді розчину з концентрацією 2 мг/л в носії 10 % DMSO (диметилсульфоксиді) в PEG-400 (поліетиленгліколі зі середньою молекулярною масою приблизно 400).

У публікації "135" не повідомляється про пероральну біодоступність (виражену, наприклад, AUC після перорального введення у вигляді процентної частки AUC після внутрішньовенного введення), але з неї можна зробити висновок, що пероральна біодоступність суттєво вища для АВТ-263, ніж для АВТ-737. Однак було б переважне подальше поліпшення пероральної біодоступності. У даній галузі були запропоновані різні розв'язання проблеми низької пероральної біодоступності. Наприклад, в патенті США № 5645856, виданому Lacy et al.,

запропоноване включення в склад гідрофобного лікарського засобу з (а) маслом, (b) гідрофобною поверхнево-активною речовиною (ПАР) і (с) ліофільною ПАР, що по суті знижує інгібіторний ефект гідрофільної ПАР на ліполіз масла *in vivo*, причому вважають, що ліполіз є фактором, сприяючим біодоступності лікарського засобу. Серед численних класів гідрофільних

5 ПАР, перераховані фосфоліпіди, такі як лецитини.

Патент США № 6267985, виданий Chen & Patel, нарівні з іншими аспектами, стосується фармацевтичної композиції, що містить (а) тригліцерид, (b) носій, що містить щонайменше дві ПАР, одна з яких є гідрофільною, і (с) терапевтичний засіб, здатний солюбілізуватися в тригліцериді, носії або обох сполуках. У вказаному документі вказано, що тригліцерид і ПАР

10 повинні бути присутніми в кількостях, що забезпечують отримання прозорої водної дисперсії, коли композиція змішується з водним розчином в певних умовах. Серед обширних списків ілюстративних інгредієнтів, як тригліцерид згадується "гліцерил трикаприлат/капрат" і фосфоліпіди, включаючи фосфатидилхолін як ПАР.

У патенті США № 6451339, виданому Patel & Chen, вказані недоліки присутності тригліцеридів в таких композиціях і запропоновані аналогічні композиції, які по суті не містять

15 тригліцеридів, але які аналогічним чином забезпечують отримання прозорих водних дисперсій.

У патенті США № 6309663, виданому Patel & Chen, запропоновані фармацевтичні композиції, що містять комбінацію ПАР, які, як вказано, посилюють біоабсорбцію гідрофільного терапевтичного засобу. Фосфоліпіди, такі як фосфатидилхолін, знову перераховані серед

20 ілюстративних ПАР.

У патенті США № 6464987, виданому Fanara et al., запропонована рідка фармацевтична композиція, що містить поверхнево-активну речовину, від 3 % до 55 % мас. фосфоліпіду, від 16 % до 72 % мас. розчинника і від 4 % до 52 % мас. жирної кислоти. Зокрема, ілюструються композиції, що містять Phosal 50 PG™ (що насамперед включає фосфатидилхолін і пропіленгліколь), в деяких випадках, разом з Phosal 53 MCT™ (насамперед включаючим

25 фосфатидилхолін і середньоланцюжкові тригліцериди). Вказано, що такі композиції мають властивість негайно застигати в присутності водної фази і забезпечують можливість контрольованого вивільнення поверхнево-активної речовини.

У патенті США № 5538737, виданому Leonard et al., запропонована капсула, що містить емульсію вода-в-маслі, в якій сіль розчинного у воді лікарського засобу розчинена у водній фазі емульсії, і де масляна фаза містить масло і емульгуючий агент. Серед вказаних масел, вказані середньоланцюжкові тригліцериди; серед емульгуючих агентів вказані фосфоліпіди, такі як фосфатидилхолін. Повідомляється, що Phosal 53 MCT™, який містить фосфатидилхолін і середньоланцюжкові тригліцериди, використовується відповідно до приведених в ньому різних

35 прикладів.

У патенті США № 5536729, виданому Waranis & Leonard, запропонована пероральна препаративна форма, що містить рапаміцин в концентрації від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/мл, в носії, що містить розчин фосфоліпідів. У патенті вказано, що переважна препаративна форма може бути отримана з використанням Phosal 50 PG™ як розчину фосфоліпіду. Згаданий

40 альтернативний розчин фосфоліпідів являє собою Phosal 50 MCT™.

У патенті США № 5559121, виданому Harrison et al., запропонована пероральна препаративна форма, що містить рапаміцин в концентрації від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/мл, в носії, що містить N, N-диметилацетамід і розчин фосфоліпідів. У прикладах більш переважних варіантів здійснення показано, що препаративні форми отримують з використанням

45 Phosal 50 PG™. Вказаний альтернативний розчин фосфоліпідів являє собою Phosal 50 MCT™.

У публікації заявки на патент США № 2007/0104780 Lipari et al. вказано, що низькомолекулярний лікарський засіб (визначений в описі як маючий молекулярну масу, виключаючи протиіони у випадку солей, не більшу ніж приблизно 750 г/моль, звичайно, не більшу ніж приблизно 500 г/моль), що має низьку розчинність у воді, може бути включено в композицію у вигляді розчину в по суті неводному носії, що містить щонайменше один фосфоліпід і фармацевтично прийнятний солюбілізуючий агент. Вказано, що розчин при змішуванні з водною фазою утворює не застигаючу, по суті непрозору рідку дисперсію. У документі ілюстративно описані препаративні форми N-(4-(3-аміно-1H-індазол-4-іл)феніл)-N'-(2-фтор-5-метилфеніл)сечовини (інгібітору протеїн-тирозинкінази АВТ-869), що містять Phosal 53

55 MCT™ і інші інгредієнти.

Реакції окиснення представляють важливий шлях розпаду фармацевтичних засобів, особливо при включенні до складу в розчині. Є велика кількість інформації по окиснювальних механізмах, але була виконана відносно невелика кількість досліджень з певними лікарськими засобами. Novorka & Schoneich (2001) J. Pharm. Sci. 90:253-269 вказали, що дана відсутність

60 фармацевтично релевантних даних приводить до слабкої прогностичної здатності відносно

окиснення лікарського засобу між виготовленням і введенням препаративної форми окислювального лікарського засобу і, отже, до не інформованого, значною мірою емпіричного використання антиоксидантів в препаративних формах.

Окиснення може відбуватися рядом шляхів, включаючи некаталізоване автоокиснення субстрату молекулярним киснем, фотолітичну ініціацію, гемолітичне термічне розщеплення і каталіз металами. Різні функціональні групи виявляють певну чутливість до окиснення. Зокрема, тіоефіри можуть розпадатися через відщеплення водню в α -положенні до атома сірки або пряме приєднання α -пероксильного радикала або за допомогою процесу перенесення одного електрона, який трансформує сульфід в сульфін, сульфен або сульфоксид (Novotka & Schoneich, див. вище).

Видно, що (фенілсульфаніл)метильна група сполук формули I має тіоефірний зв'язок, який сприйнятливий до окиснення, наприклад, в присутності кисню або реакціоздатних частинок кисню, таких як супероксид, пероксид водню або гідроксильні радикали. Приведена вище публікація "135" включає антиоксиданти в обширному списку ексципієнтів, які, як указано, можуть застосовуватися для введення сполуки формули I.

Певним типом захворювання, з приводу якого потрібні поліпшені способи лікування, є неходжкінська лімфома (NHL). NHL являє собою шостий найпоширеніший тип нового онкологічного захворювання в США і виникає насамперед у пацієнтів у віці 60-70 років. NHL - це не одне захворювання, а сімейство споріднених захворювань, які класифікуються на основі декількох характеристик, включаючи клінічні симптоми і гістологію.

Один спосіб класифікації розподіляє різні гістологічні підтипи на дві основні категорії на основі природного протікання захворювання, тобто, залежно від того, або є захворювання в'ялопротікаючий або агресивним. Загалом, в'ялопротікаючі підтипи ростуть повільно і є загалом невиліковними, тоді як агресивні підтипи ростуть швидко і є потенційно виліковними. Фолікулярні лімфоми являють собою найбільш поширений в'ялопротікаючий підтип, а дифузні крупноклітинні лімфоми становлять найпоширеніший агресивний підтип. Онкопротеїн Bcl-2 був спочатку описаний при неходжкінській В-клітинній лімфомі.

Лікування фолікулярної лімфоми звичайно складається з біологічно основаної або комбінованої хіміотерапії. Звичайно застосовується комбінована терапія ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином і преднізоном (R-CHOP), як і комбінована терапія ритуксимабом, циклофосфамідом, вінкристином і преднізоном (RCVP). Застосовується також монотерапія ритуксимабом (націлена на CD20, фосфопротеїн, рівномірно експресований на поверхні В-клітин) або флударабіном. Додавання ритуксимабу до схем хіміотерапії може забезпечити підвищену частоту реакції і збільшене виживання без прогресування захворювання.

Засоби радіоімунотерапії, високодозова хіміотерапія і трансплантати стовбурових клітин можуть застосовуватися для лікування рефракторної або рецидивуючої неходжкінської лімфоми. У даний час немає затвердженої схеми лікування, яка забезпечує лікування, і сучасний посібник рекомендує лікування пацієнтів в контексті клінічного випробування, навіть при використанні першої лінії лікування.

Лікування першої лінії пацієнтів з агресивною лімфомою з великих В-клітин звичайно складається з ритуксимабу, циклофосфаміду, доксорубіцину, вінкристину і преднізону (R-CHOP), або підібраної дози етопозиду, преднізону, вінкристину, циклофосфаміду, доксорубіцину і ритуксимабу (DA-EPOCH-R).

Більшість лімфом спочатку реагують на будь-яку зі вказаних схем лікування, але пухлини звичайно рецидивують і зрештою стають рефракторними. По мірі збільшення числа схем лікування, які отримують пацієнти, захворювання стає більш стійким до хіміотерапії. Середня реакція на лікування першої лінії становить приблизно 75 %, 60 % на лікування другої лінії, 50 % на лікування третьої лінії і приблизно 35-40 % на лікування четвертої лінії. Частоти реакції, що наближаються до 20 %, при лікуванні одним засобом при множинній рецидивуючій формі захворювання вважаються позитивними і виправдовують подальше дослідження.

Сучасні хіміотерапевтичні засоби викликають свою протипухлинну реакцію, викликаючи апоптоз за допомогою різноманітних механізмів. Однак, багато пухлин зрештою стають стійкими до вказаних засобів. Було відомо, що Bcl-2 і Bcl-X_L додають стійкості до хіміотерапії в короткочасних аналізах виживання *in vitro* і, пізніше, *in vivo*. Це свідчить про те, що якщо можна розробити поліпшені способи лікування, спрямовані на пригнічення функції Bcl-2 і Bcl-X_L, то можна успішно подолати таку стійкість до хіміотерапії.

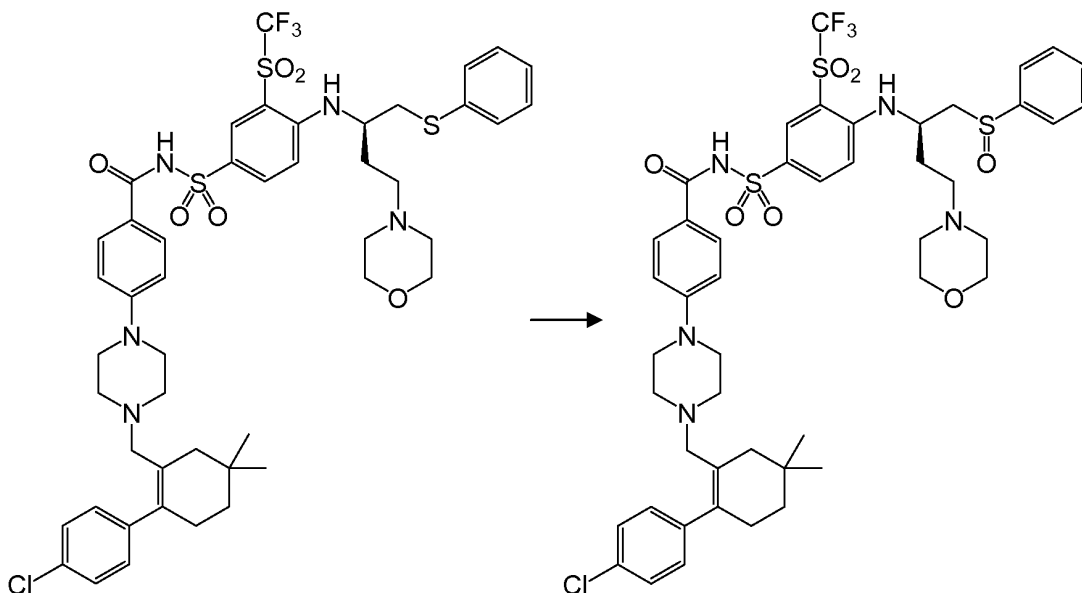
Стимулюючи апоптоз лікарські засоби, які націлені на білки сімейства Bcl-2, такі як Bcl-2 і Bcl-X_L, найкращим чином вводяться відповідно до схеми, яка забезпечує безперервне, наприклад, щоденне, заповнення концентрації в плазмі для підтримання концентрації в терапевтично

ефективному діапазоні. Це може бути досягнуте щоденним парентеральним, наприклад, внутрішньовенним (i.v.) або внутрішньоочеревинним (i.p.) введенням. Однак, щоденне парентеральне введення часто непрактичне в клінічних умовах, особливо для амбулаторних пацієнтів. Для підвищення зручності клінічного застосування стимулюючого апоптоз засобу, наприклад, як хіміотерапевтичного агент у онкологічних пацієнтів, дуже бажана була б лікарська форма з хорошою пероральною біодоступністю. Така лікарська форма і схема її перорального введення представили б значний прогрес в лікуванні багатьох типів онкологічних захворювань, включаючи неходжкінську лімфому, і полегшили б можливість проведення комбінованих видів лікування іншими хіміотерапевтичними засобами.

Ще бажаніше було б отримати таку лікарську форму, в якій була б знижена швидкість окиснювального розпаду, особливо у атома сірі (фенілсульфаніл)метильної групи сполуки формули I, забезпечуючи можливість прийнятної стійкості лікарської форми при зберіганні.

Суть винаходу

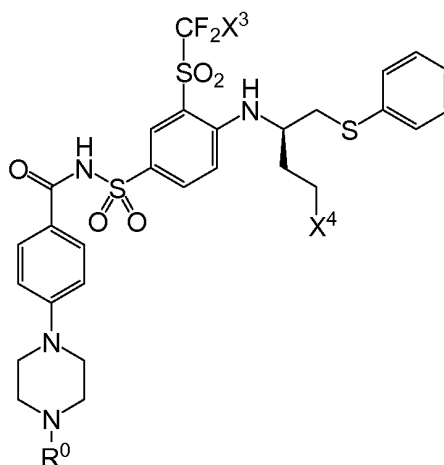
Було виявлено, що АВТ-263 при включенні до складу у вигляді розчину в системі ліпідного носія піддається суттєвому окиснювальному розпаду при зберіганні, навіть в умовах, в яких по суті усувається контакт з атмосферним киснем. Окиснювальні реакції у випадку АВТ-263 включають утворення сульфоксиду; реакція, що забезпечує даний продукт розпаду, може бути представлена таким чином:



Крім того, було виявлено, що не всі антиоксиданти в прийнятній мірі ефективні в інгібуванні вказаного окиснювального розпаду. Конкретніше, було виявлено, що клас антиоксидантів, відомих в цьому випадку як "антиоксиданти на основі важкого халькогену" або "НСА", виявляє перевершуючу ефективність в цьому відношенні в порівнянні з антиоксидантами, що більш широко використовуються в даній галузі. Халькоген являє собою елемент Групи 16 (раніше відомої як Група VIA) періодичної таблиці, що включає кисень, сірку, селен і телур. "Важкий халькоген" в даному описі означає халькоген, що має більшу атомну масу, ніж кисень, і зокрема, включає сірку і селен. "Антиоксидант на основі важкого халькогену" або "НСА" являє собою сполуку, що має антиоксидантні властивості, яка містить один або більш окислювальних атомів сірки або селену, найбільш конкретно, атомів сірки.

Отримання у вигляді розчину препаративної форми АВТ-263 або сполуки формули I разом з ефективною антиоксидантною кількістю фармацевтично прийнятного НСА в ліпідному носії не є просто питанням вибору прийнятного НСА. Повинна бути вибрана система носія, яка здатна підтримувати в розчині не тільки лікарський засіб в терапевтично корисній концентрації, але також ефективну антиоксидантну кількість НСА.

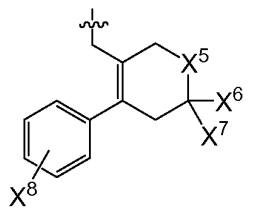
Відповідно, винахід стосується перорально фармацевтичної композиції, що доставляється, яка містить (а) сполуку формули I:



I ,

де X представляє хлор або фтор; і

- 5 (1) X^4 представляє азепан-1-іл, морфолін-4-іл, 1,4-оксазепан-4-іл, піролідін-1-іл, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-іл або 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил; і R^0 представляє



10

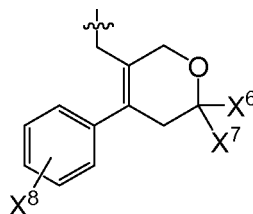
де

X^5 представляє CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ;

обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і

X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод; або

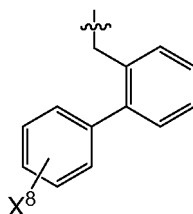
- 15 (2) X^4 представляє азепан-1-іл, морфолін-4-іл, піролідін-1-іл, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ або 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-іл; і R^0 представляє



20

де X^6 , X^7 і X^8 такі, як указано вище; або

- (3) X^4 представляє морфолін-4-іл або $N(CH_3)_2$; і R^0 представляє



25

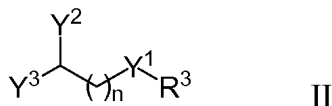
де X^8 такий, як указано вище;

або його фармацевтично прийнятну сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт; (b) фармацевтично прийнятний антиоксидант на основі важкого халькогену; і (c) по суті неводний

фармацевтично прийнятний носій, який містить один або більше ліпідів; де вказана сполука і антиоксидант знаходяться у вигляді розчину в носії.

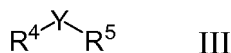
Крім того, винахід стосується перорально фармацевтичної композиції, що доставляється, яка містить (а) сполуку N-(4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно-3-((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід (ABT-263) або його сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт; (b) фармацевтично прийнятний антиоксидант на основі важкого халькогену; і (c) по суті неводний фармацевтично прийнятний носій, який містить один або більше ліпідів; де вказана сполука і антиоксидант знаходяться у вигляді розчину в носії. У ще більш конкретному варіанті здійснення сполуки представляє вільну основу ABT-263 або сіль біс-гідрохлорид ABT-263 (ABT-263 біс-HCl).

У деяких варіантах здійснення HCA представляє антиоксидантну сполуку формули II:



де
n дорівнює 0, 1 або 2;
Y¹ представляє S або Se;
Y² представляє NHR¹, OH або H, де R¹ представляє алкіл або алкілкарбоніл;
Y³ представляє COOR² або CH₂OH, де R² представляє H або алкіл; і
R³ представляє H або алкіл;
де алкільні групи незалежно необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з карбоксилу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, аміно і алкілкарбоніламіно; їх фармацевтично прийнятної солі; або, якщо Y¹ представляє S, і R³ представляє H, його -S-S-димер або фармацевтично прийнятну сіль такого димера.

У інших варіантах здійснення HCA представляє антиоксидантну сполуку формули III:



де
Y представляє S, Se або S-S; і
R⁴ і R⁵ незалежно вибрані з водню, алкілу і (CH₂)_nR⁶, де n=0-10 і R⁶ представляє арилкарбоніл, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, карбоксил або CHR⁷R⁸-заміщений алкіл, де R⁷ і R⁸ представляють незалежно CO₂R⁹, CH₂OH, водень або NHR¹⁰, де R⁹ представляє водень, алкіл, заміщений алкіл або арилалкіл, і R¹⁰ представляє водень, алкіл, алкілкарбоніл або алкоксикарбоніл.

У ще одних варіантах здійснення HCA представляє сполуку, слабкорозчинну в ліпідах, таким чином, в результаті введення HCA як водного вихідного розчину, носій відповідно до таких варіантів здійснення містить воду. Присутність дуже великої кількості води може загрожувати фізичній стабільності розчину на ліпідній основі і може також збільшити частоту утворення сульфоксиду, що нівелює сприятливий вплив додавання антиоксиданту. Тому, звичайно, носій відповідно до таких варіантів здійснення містить не більше ніж приблизно 1 % мас. води. (Такий носій все ж є "по суті безводним", як визначено в даному описі). Прийнятні слабкорозчинні в ліпідах сполуки включають сульфіти, бісульфіти, метабісульфіти і тіосульфати.

Винахід, крім того, стосується способу отримання композиції, як описано безпосередньо вище, що включає:

розчинення API (активного фармацевтичного інгредієнта), який складається по суті з ABT-263 або його солі, проліків, солі проліків або метаболіту щонайменше в фосфоліпіді і солюбілізуєму агенті для отримання ліпідного розчину,

необов'язково, змішування нефосфоліпідної ПАР з солюбілізуєчим агентом або ліпідним розчином,

розчинення слабкорозчинного в ліпідах антиоксиданту у воді для отримання водного вихідного розчину і

змішування водного вихідного розчину з ліпідним розчином для отримання перорально фармацевтичної композиції, що доставляється.

Крім того, винахід стосується способу лікування захворювання, що характеризується апоптотичною дисфункцією і/або надекспресією антиапоптотичного білка сімейства Bcl-2, що включає пероральне введення індивіду, що має захворювання, терапевтично ефективної кількості описаної вище композиції. Приклади такого захворювання включають багато неопластичних захворювань, включаючи онкологічні захворювання. Певним ілюстративним типом онкологічного захворювання, яке можна лікувати відповідно до даного способу, є неходжкінська лімфома. Іншим певним ілюстративним типом онкологічного захворювання, яке можна лікувати відповідно до даного способу, є хронічний лімфолейкоз. Ще одним певним ілюстративним типом онкологічного захворювання, яке можна лікувати відповідно до даного способу, є гострий лімфолейкоз, наприклад, у педіатричного пацієнта.

Крім того, винахід стосується способу підтримання в кровотоці у пацієнта, що страждають на онкологічні захворювання, наприклад, пацієнта, що має неходжкінську лімфому, хронічний лімфолейкоз або гострий лімфолейкоз, терапевтично ефективної концентрації в плазмі АВТ-263 і/або одному або більше його метаболітів, що включає введення індивіду фармацевтичної композиції, що містить систему лікарський засіб-носіїв, яка містить АВТ-263 або його фармацевтично прийнятну сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт (наприклад, вільна основа АВТ-263 або АВТ-263 біс-НСІ), в розчині по суті в неводному носії, який містить фармацевтично прийнятний антиоксидант на основі важкого халькогену і по суті неводний фармацевтично прийнятний носій, що містить фосфоліпідний компонент і фармацевтично прийнятний солюбілізує компонент, де АВТ-263 або його сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт і антиоксидант знаходяться в розчині в носії; в дозуванні, кількість якого еквівалентна від приблизно 50 до приблизно 500 мг АВТ-263 на день, при середньому інтервалі між введенням доз від приблизно 3 годин до приблизно 7 днів.

Додаткові варіанти здійснення винаходу, включаючи більш конкретні аспекти описаних вище варіантів здійснення, будуть знайдені в наступному детальному описі або стануть очевидні з нього.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 представляє схематичну фазову діаграму розчинів "ІРТ", описаних в прикладі 8. Заштрихована частина діаграми представляє область оптимізованої композиції препаративної форми.

Фіг. 2 представляє схематичну фазовий діаграму розчинів "ІСТ", описаних в прикладі 8. Заштрихована частина діаграми представляє область оптимізованої композиції препаративної форми.

Докладний опис

Система лікарський засіб-носіїв містить носій, в якому рівномірно розподілено щонайменше один лікарський засіб. У композиціях за даним винаходом лікарський засіб (сполука формули І або її сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт) і антиоксидант, як описано в даній заявці, в розчині в носії, і в деяких варіантах здійснення система лікарський засіб-носіїв складає по суті всю композицію. У інших варіантах здійснення система лікарський засіб-носіїв інкапсульована всередині оболонки капсули, яка підходить для перорального введення; в таких варіантах здійснення композиція містить систему лікарський засіб-носіїв і оболонку капсули.

Носій і система лікарський засіб-носіїв являють собою звичайно рідину, але в деяких варіантах здійснення носій і/або система лікарський засіб-носіїв може бути твердою або напівтвердою. Наприклад, система лікарський засіб-носіїв може бути ілюстративно отримана розчиненням лікарського засобу і антиоксиданту в носії при температурі вищій за температуру плавлення або точку текучості носія, і охолодженням отриманого розчину до температури нижчої за температуру плавлення або точку текучості для отримання твердої системи лікарський засіб-носіїв. Альтернативно або в доповнення, носій може містити тверду підкладку, де або на якій адсорбований розчин лікарського засобу і антиоксиданту, як описано в даній заявці.

Композиція за даним винаходом є "такою, що перорально доставляється", тобто, адаптованою для перорального введення; однак, така композиція може застосовуватися для доставки лікарського засобу потребуючому його індивіду іншими шляхами введення, включаючи без обмеження парентеральний, сублінгвальний, букальний, інтраназальний, легеневий, місцевий, трансдермальний, інтрадермальний, очний, вушний, ректальний, вагінальний, внутрішньошлунковий, внутрішньочерепний, внутрішньосиновіальний і внутрішньосуглобовий шляхи.

У даному описі терміни "пероральне введення" і "перорально введена" належать до введення індивіду per os (p.o.), тобто, введення, при якому композиція негайно проковтується, наприклад, за допомогою прийнятного об'єму води або іншої прийнятної рідини. У даному описі,

"пероральне введення" відрізняється від внутрішньоротового введення, наприклад, сублінгвального або букального введення, або місцевого введення у внутрішньоротові тканини, такі як періодонтальні тканини, що не передбачає негайного проковтування композиції.

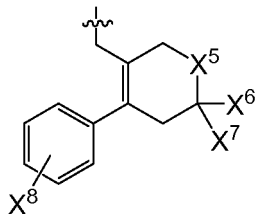
Терапевтично активні сполуки, включаючи їх солі, проліки, солі проліків і метаболіти, що використовуються в даному винаході, звичайно мають низьку розчинність у воді, наприклад, меншу ніж приблизно 100 мкг/мл, в більшості випадків, меншу ніж приблизно 30 мкг/мл. Даний винахід може мати особливі переваги для лікарських засобів, які по суті нерозчинні у воді, тобто, що мають розчинність меншу ніж приблизно 10 мкг/мл. Потрібно розуміти, що водна розчинність багатьох сполук залежить від рН; у випадку таких сполук, розчинність, що представляє інтерес в даному винаході, знаходиться при фізіологічно релевантному рН, наприклад, рН від приблизно 1 до приблизно 8. Так, в різних варіантах здійснення лікарський засіб має розчинність у воді щонайменше в одній точці в діапазоні рН від приблизно 1 до приблизно 8, меншу ніж приблизно 100 мкг/мл, наприклад, меншу ніж приблизно 30 мкг/мл, або меншу ніж приблизно 10 мкг/мл. Як ілюстрація, АВТ-263 має розчинність у воді при рН 2 меншу ніж 4 мкг/мл.

У одному варіанті здійснення композиція містить сполуку формули I, як визначено вище, або фармацевтично прийнятну сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт такої сполуки.

У ще одному варіанті здійснення сполука має формулу I, де X^3 представляє фтор.

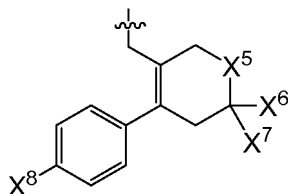
У ще одному варіанті здійснення сполука має формулу I, де X^4 представляє морфолін-4-іл.

У ще одному варіанті здійснення сполука має формулу I, де R^0 представляє



де X^5 представляє O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ; і обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод. Ілюстративно, відповідно до даного варіанту здійснення X^5 може представляти CH_2 або $C(CH_3)_2$, і/або кожний з X^6 і X^7 може представляти метил, і/або X^8 може представляти хлор.

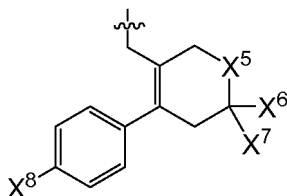
У ще одному варіанті здійснення сполука має формулу I, де R^0 представляє



де X^5 представляє O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ; і обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод. Ілюстративно, відповідно до даного варіанту здійснення X^5 може представляти CH_2 або $C(CH_3)_2$, і/або кожний з X^6 і X^7 може представляти метил, і/або X^8 може представляти хлор.

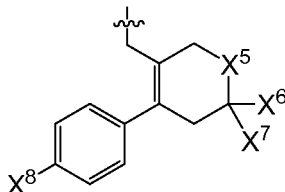
У ще одному варіанті здійснення сполука має формулу I, де X^3 представляє фтор, і X^4 представляє морфолін-4-іл.

У ще одному варіанті здійснення сполука має формулу I, де X^3 представляє фтор, а R^0 представляє



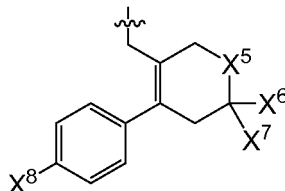
де X^5 представляє O , CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ; обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод. Ілюстративно, відповідно до даного варіанту здійснення X^5 може представляти CH_2 або $C(CH_3)_2$, і/або кожний з X^6 і X^7 може представляти метил, і/або X^8 може представляти хлор.

- 5 У ще одному варіанті здійснення сполука має формулу I, де X^4 представляє морфолін-4-іл, а R^0 представляє



- 10 де X^5 представляє O , CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ; обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод. Ілюстративно, відповідно до даного варіанту здійснення X^5 може представляти CH_2 або $C(CH_3)_2$, і/або кожний з X^6 і X^7 може представляти метил, і/або X^8 може представляти хлор.

- 15 У ще одному варіанті здійснення сполука має формулу I, де X^3 представляє фтор, X^4 представляє морфолін-4-іл, і R^0 представляє



- 20 де X^5 представляє O , CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ; обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод. Ілюстративно, відповідно до даного варіанту здійснення X^5 може представляти CH_2 або $C(CH_3)_2$, і/або кожний з X^6 і X^7 може представляти метил, і/або X^8 може представляти хлор.

- 25 Сполуки формули I можуть містити асиметрично заміщені атоми вуглецю в R- або S-конфігурації; такі сполуки можуть бути присутніми у вигляді рацематів або в надлишку однієї конфігурації відносно іншої, наприклад, в енантіомерному співвідношенні щонайменше приблизно 85:15. Сполука може бути по суті енантіомерно чистою, наприклад, маючим енантіомерне співвідношення щонайменше приблизно 95:5, або в деяких випадках щонайменше приблизно 98:2 або щонайменше приблизно 99:1.

- 30 Сполуки формули I можуть альтернативно або додатково містити подвійні зв'язки вуглець-вуглець або подвійні зв'язки вуглець-азот в Z- або E-конфігурації, причому термін "Z" означає конфігурацію, де більш великі замісники знаходяться з одного і того ж боку від такого подвійного зв'язку, а термін "E" означає конфігурацію, де великі замісники знаходяться на протилежних сторонах від подвійного зв'язку. Сполука може альтернативно бути присутньою у вигляді суміші Z- і E-ізомерів.

- 35 Сполуки формули I можуть альтернативно або додатково існувати у вигляді таутомерів або рівноважних сумішей, де протон зсувається від одного атома до іншого. Приклади таутомерів ілюстративно включають кето-енол, фенол-кето, оксим-нітрозо, нітро-аци, імін-енамін і тому подібні.

- 40 У деяких варіантах здійснення сполука формули I присутня в композиції в формі батьківської сполуки, окремо або разом з сольовою або пролікарською формою сполуки.

- 45 Сполука формули I може утворювати кислотно-адитивні солі, основно-адитивні солі або цвітеріони. Солі сполук формули I можуть бути отримані під час виділення або після очищення сполук. Кислотно-адитивні солі являють собою солі, отримані в результаті реакції сполуки формули I з кислотою. Наприклад, в композиції за винаходом можуть використовуватися солі сполуки формули I, включаючи ацетат, адипат, альгінат, бікарбонат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (бесилат), бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, форміат, фумарат, гліцерофосфат, глутамат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, лактобонат, лактат, малеат, меситиленсульфонат, метансульфонат,

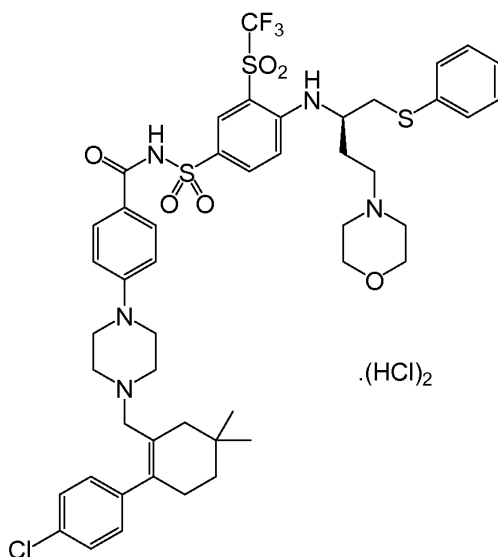
нафтиленсульфонат, нікотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, фосфат, пікрат, пропіонат, сукцинат, тарtrat, тиоціанат, трихлорацетат, трифторацетат, пара-толуолсульфонат і ундеканат. Аналогічним чином, можуть використовуватися основно-адитивні солі, включаючи солі, отримані в результаті реакції сполуки з бікарбонатом, карбонатом, гідроксидом або

фосфатом таких катіонів, як літій, натрій, калій, кальцій і магній.
Сполука формули I звичайно має більше ніж один протонований атом азоту і, отже, здатна утворювати кислотно-адитивні солі з більше ніж одним, наприклад, від приблизно 1,2 до приблизно 2, від приблизно 1,5 до приблизно 2 або від приблизно 1,8 до приблизно 2 еквівалентів кислоти на еквівалент сполуки.

ABT-263 може аналогічним чином утворювати кислотно-адитивні солі, основно-адитивні солі або цвітер-іони. Солі ABT-263 можуть бути отримані під час виділення або після очищення сполуки. Кислотно-адитивні солі, отримані з ABT-263 з кислотою, включають солі, перераховані вище. Можуть використовуватися основно-адитивні солі, включаючи солі, перераховані вище. ABT-263 має щонайменше дві протоновані атоми азоту і, отже, здатний утворювати кислотно-адитивну сіль з більше ніж одним, наприклад, від приблизно 1,2 до приблизно 2, від приблизно 1,5 до приблизно 2 або від приблизно 1,8 до приблизно 2 еквівалентів кислоти на еквівалент сполуки.

Ілюстративно, у випадку ABT-263, можуть утворюватися біс-солі, включаючи, наприклад, біс-гідрохлорид (біс-HCl) і біс-гідробромід (біс-HBr).

Наприклад, ABT-263 біс-HCl, який має молекулярну масу 1047,5 г/моль, і представлений формулою



може бути отриманий різноманітними способами, наприклад, способом, який можна описати таким чином.

Вільну основу ABT-263 ілюстративно отримують, як описано в прикладі 1 вказаної вище публікації "135, повний опис якої включений в даний опис шляхом посилання. Прийнятну масу вільної основи ABT-263 розчиняють етилацетатом. Розчин хлороводневої кислоти в етанолі (наприклад, приблизно 4,3 кг HCl в 80 г EtOH) додають до розчину ABT-263 в кількості, що забезпечує щонайменше 2 моля HCl на моль ABT-263, і достатню кількість EtOH (щонайменше приблизно 20 об.) для кристалізації отриманої солі ABT-263 біс-HCl. Розчин нагрівають до приблизно 45 °C при перемішуванні, і затравку додають у вигляді кашкоподібної суспензії в EtOH. Приблизно через 6 годин, отриману кашкоподібну суспензію охолоджують до приблизно 20 °C протягом приблизно 1 години і змішують при вказаній температурі протягом приблизно 36 годин. Суспензію фільтрують для витягання кристалічної твердої речовини, що являє собою етанолсольват ABT-263 біс-HCl. Сушіння даної твердої речовини у вакуумі і атмосфері азоту з легким перемішуванням протягом приблизно 8 днів дає білі десольватовані кристали ABT-263 біс-HCl. Даний матеріал придатний для отримання препаративної форми ABT-263 біс-HCl за даним винаходом.

Термін "вільна основа" використовується в даному описі для зручності для позначення батьківського сполуки, в той же час, визнаючи, що дана сполука, суворо кажучи, є цвітеріонною і, таким чином, не завжди поводить як істинна основа.

Як указано вище, вільна основа АВТ-263 може бути отримана способом, описаним в прикладі 1 приведеної вище публікації "135. Продукт даного способу являє собою аморфну, склоподібну тверду речовину. Порошок може бути отриманий з даного продукту, наприклад, технологіями ліофілізації або осадження. Такий порошок може використовуватися як АРІ при отриманні капсули за даним винаходом; однак, загалом виявляється, що переважне використання кристалічної форми вільної основи АВТ-263 як АРІ. Такі кристалічні форми включають сольвати і кристалічні форми, що не містять розчинника.

Сольвати вільної основи АВТ-263 можуть бути отримані, як описано нижче. Вихідний продукт може мати будь-яку форму твердого стану вільної основи АВТ-263, включаючи аморфну форму, отриману відповідно до публікації "135.

Виміряна кількість вільної основи АВТ-263 (як указано, може використовуватися будь-яка форма твердого стану) суспендують в будь-якому з ряду розчинників або сумішей розчинників, включаючи без обмеження 2-пропанол, 1-пропанол, етилацетат/етанол 1:3 об./об., метилацетат/гексани 1:1 об./об., хлороформ, метанол, 1,4-діоксан/гексани 1:2 об./об., толуол і бензол. Отриману суспензію перемішують при навколишній температурі, захищаючи від впливу світла. Після періоду часу, достатнього для забезпечення можливості сольвації вільної основи АВТ-263 в кожному випадку, кристали збирають фільтраційним центрифугуванням. Отримані сольвати можуть бути охарактеризовані порошковою дифракцією рентгенівських променів (PXRD), наприклад, з використанням дифрактометра G3000 (Inel Corp., Artenay, France), обладнаного зігнутим чутливим до положення детектором і паралельно-променевою оптикою. Дифрактометр приводиться в дію мідною анодною трубкою (тонкий фокус 1,5 кВт) при 40 кВ і 30 мА. Германієвий монохроматор з падаючим променем забезпечує монохроматичне випромінювання. Дифрактометр калібрують з використанням ослабленого прямого променя через одноградусні інтервали. Калібрування перевіряють з використанням силіконового порошкового лінійного стандарту еталонного положення (NIST 640c). Прилад контролюється комп'ютером з використанням програмного забезпечення Symphonix software (Inel Corp., Artenay, France), і дані аналізують з використанням програмного забезпечення Jade (версія 6.5, Materials Data, Inc., Livermore, CA). Зразок завантажують на алюмінієвий держатель зразка і сумішують з покривним склом.

Десольватація етилацетатного/етанольного сольвату, наприклад, сушінням повітрям, забезпечує отримання кристалічної форми вільної основи АВТ-263, що не містить розчинника. Піки PXRD для вільної основи Форми І АВТ-263 перераховані в Таблиці 1. Тип PXRD, що має піки, по суті як указано в даному описі, можуть використовуватися для ідентифікації кристалічної вільної основи АВТ-263, конкретніше, Форми І вільної основи АВТ-263. Фраза "по суті як указано" в даному контексті означає маючий піки, які не зсунуті більше ніж на приблизно 0,2° 2 θ від вказаного положення.

Таблиця 1

Перелік піків PXRD:
кристалічна поліморфна Форма І вільної основи АВТ-263, що не містить розчинника

Положення піка (°2 θ)
6,21
6,72
9,66
10,92
11,34
12,17
14,28
16,40
16,95
17,81
18,03
18,47
19,32
20,10
21,87

Десольватація більшості сольватів, включаючи сольвати 1-пропанолу, 2-пропанолу, метанолу, бензолу, толуолу, діоксану/гексану, метилацетату/гексанів і хлороформу, забезпечує отримання кристалічної форми вільної основи АВТ-263, що не містить розчинника, яка, як показано PXRD, ідентична кристалічній формі, отриманій десольватацією етилацетатного/етанольного сольвату.

Десольватація сольватів піридин і анізолу забезпечує отримання кристалічної форми вільної основи АВТ-263, що не містить розчинника, яка, як показано PXRD, відрізняється від форми, отриманої десольватацією етилацетатного/етанольного сольвату. Кристалічна форма, отримана в результаті десольватації сольвату піридину або анізолу, позначена як Форма II. Скан PXRD Форми II вільної основи АВТ-263 показаний на фіг. 2. Піки PXRD для Форми II вільної основи АВТ-263 перераховані в Таблиці 2. Тип PXRD, що має піки, по суті як вказано в таблиці 2, можуть використовуватися для ідентифікації кристалічної вільної основи АВТ-263, конкретніше, Форми II вільної основи АВТ-263.

Таблиця 2

Перелік піків PXRD:
кристалічна поліморфна Форма II вільної основи АВТ-263, що не містить розчинника

Положення піка ($^{\circ}2\theta$)
5,79
8,60
9,34
10,79
11,36
11,59
12,76
13,23
13,73
14,01
14,72
15,00
16,28
17,07
17,48
18,75
19,34
19,71
20,56
21,35

Піки PXRD, зокрема, діагностичні для Форми I вільної основи АВТ-263, зокрема, для диференціювання Форми I від Форми II, включають піки на 6,21, 6,72, 12,17, 18,03 і 20,10° 2 θ , в кожному випадку $\pm 0,2^{\circ}$ 2 θ . У одному варіанті здійснення Форма I вільної основи АВТ-263 характеризується щонайменше піком в будь-якому одному або більше із вказаних положень. У іншому варіанті здійснення Форма I вільної основи АВТ-263 характеризується щонайменше піком в кожному із вказаних положень. У ще одному варіанті здійснення Форма I вільної основи АВТ-263 характеризується піком в кожному з положень, показаних в таблиці 1.

Піки PXRD, особливо діагностичні для Форми II вільної основи АВТ-263, зокрема, для диференціювання Форми II від Форми I, включають піки на 5,79, 8,60, 12,76, 15,00 і 20,56° 2 θ , в кожному випадку, $\pm 0,2^{\circ}$ 2 θ . У одному варіанті здійснення Форма II вільної основи АВТ-263 характеризується щонайменше піком в будь-якому одному або більше із вказаних положень. У іншому варіанті здійснення Форма II вільної основи АВТ-263 характеризується щонайменше піком в кожному із вказаних положень. У ще одному варіанті здійснення Форма II вільної основи АВТ-263 характеризується піком в кожному з положень, показаних в таблиці 2.

Будь-яка з кристалічних форм вільної основи АВТ-263, включаючи сольватовані форми, може використовуватися як API для отримання капсули за даним винаходом. Однак форми, що не містять розчинник, такі як Форма I і Форма II, загалом переважні для цієї мети.

Сполуки формули I і способи отримання таких сполук описані в приведеній вище публікації "135 і/або в приведеній вище публікації заявки на патент США № 2007/0072860, кожна з яких повністю включена в даний опис шляхом посилання. Терміни для замісників, що використовуються в даному описі, визначені точно так само як у вказаних публікаціях.

5 Сполуки формули I, що мають частини -NH, -C(O)OH, -OH або -SH, можуть мати приєднані до них групи, що утворюють проліки, які можуть бути видалені метаболічними процесами *in vivo* для вивільнення батьківської сполуки, що має вільні групи -NH, -C(O)OH, -OH або -SH. Можуть також використовуватися солі проліків.

10 Без зв'язку з теорією, вважається, що терапевтична ефективність сполук формули I щонайменше частково пов'язана з їх здатністю зв'язуватися з білком сімейства Bcl-2, таким як Bcl-2, Bcl-X_L або Bcl-w, таким чином, який інгібує антиапоптотичну дію білка, наприклад, займанням борозенки зв'язування BH3 білка. Загалом, виявляється, що бажано вибрати сполуки, які мають високу афінність зв'язування з білком сімейства Bcl-2, наприклад K1 не більше ніж приблизно 5 нМ, переважно, не більше ніж приблизно 1 нМ.

15 Композиція за даним винаходом, що містить будь-яку визначену сполуку, описану в публікації "135, спеціально передбачена як варіант здійснення даного винаходу.

У більш конкретному варіанті здійснення композиція містить N-(4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно-3-((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід (ABT-20 263) або його сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт. У ще більш конкретному варіанті здійснення композиція містить батьківську сполуку ABT-263 (тобто, вільну основу) або її сіль, проліки або сіль проліків. У ще більш конкретному варіанті здійснення композиція містить вільну основу ABT-263 або її сіль, наприклад, біс-сіль. У ще більш конкретному варіанті здійснення композиція містить вільну основу ABT-263 або ABT-263 біс-HCl.

25 Лікарський засіб (тобто, сполука формули I або її сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт) присутній в композиції в кількості, яка може бути терапевтично ефективною, коли композиція вводиться індивіду, що її потребує, відповідно до доцільної схеми. Поки контекст не вимагає іншого, кількості дозування в даному описі виражені у вигляді кількостей, еквівалентних батьківській сполуці. Звичайно, стандартна доза (кількість, що вводиться в один час), яка може 30 вводиться з відповідною частотою, наприклад, два рази на день або один раз на тиждень, складає від приблизно 10 до приблизно 1000 мг, залежно від питання, що розглядається. Коли частота введення складає один раз на день (q.d.), то стандартна доза і добова доза є однаковими. Ілюстративно, наприклад, коли лікарський засіб являє собою ABT-263, то стандартна доза складає звичайно від приблизно 25 до приблизно 1000 мг, типовіше, від 35 приблизно 50 до приблизно 500 мг, наприклад, приблизно 50, приблизно 100, приблизно 150, приблизно 200, приблизно 250, приблизно 300, приблизно 350, приблизно 400, приблизно 450 або приблизно 500 мг. Коли композиція включає оболонку капсули, що містить систему лікарського засіб-носіїв, стандартна доза може доставлятися в одній капсулі або невеликій кількості капсул, найтипівше, від 1 до приблизно 10 капсул.

40 Чим вища стандартна доза, тим бажанішим стає вибір носія, який забезпечує відносно високу концентрацію лікарського засобу в його розчині. Звичайно, концентрація лікарського засобу в системі лікарський засіб-носіїв, становить щонайменше приблизно 10 мг/мл, наприклад, від приблизно 10 до приблизно 500 мг/мл, але в певних випадках можуть бути прийнятні або досяжні нижчі і вищі концентрації. Ілюстративно, наприклад, коли лікарський засіб являє собою 45 ABT-263, то концентрація лікарського засобу в різних варіантах здійснення становить щонайменше приблизно 10 мг/мл, наприклад, від приблизно 10 до приблизно 400 мг/мл, або щонайменше приблизно 20 мг/мл, наприклад, від приблизно 20 до приблизно 200 мг/мл, наприклад, приблизно 20, приблизно 25, приблизно 30, приблизно 40, приблизно 50, приблизно 75, приблизно 100, приблизно 125, приблизно 150 або приблизно 200 мг/мл.

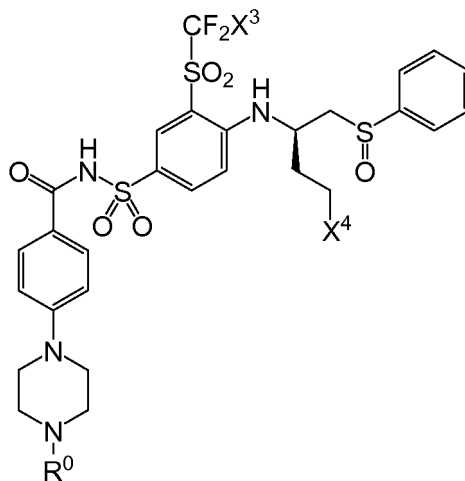
50 У композиції за винаходом лікарський засіб знаходиться "в розчині" в носії. Це потрібно розуміти як показуюче, що по суті весь лікарський засіб знаходиться в розчині, тобто, неістотна частина, наприклад, не більше ніж приблизно 2 % або не більше ніж приблизно 1 % лікарського засобу, знаходиться в твердій (наприклад, кристалічній) формі, або диспергованій, наприклад, в формі суспензії, або ні. З практичної точки зору це означає, що лікарський засіб повинен 55 звичайно включатися в склад в концентрації нижче його межі розчинності в носії. Потрібно розуміти, що межа розчинності може залежати від температури, таким чином, вибір прийнятної концентрації повинен враховувати діапазон температур, які ймовірно будуть впливати при звичайному зберіганні, транспортуванні і застосуванні.

60 Не тільки лікарський засіб, але також і антиоксидант знаходяться "в розчині", як визначено вище, в носії. Коли антиоксидант слабкорозчинний в ліпідах і повинен бути введений в носій або

систему лікарський засіб-носії у водному розчині, щоб уникнути розділення фаз може бути необхідна ПАР, конкретніше, нефосфоліпідна ПАР.

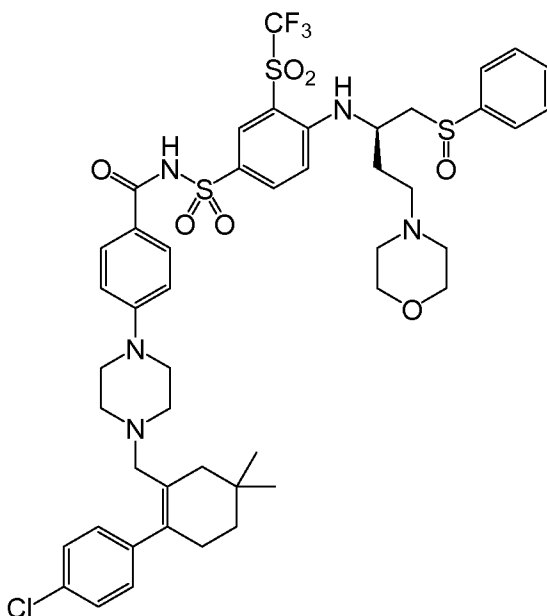
"Антиоксидант" або сполуки, що має "антиоксидантні" властивості, являє собою хімічну сполуку, яка запобігає, інгібує, знижує або затримує окиснення іншої хімічної речовини або самої себе. Антиоксиданти можуть поліпшити стійкість і подовжити термін зберігання ліпідної препаративної форми, як описано в даній заявці, наприклад, запобіганням, інгібуванням, зниженням або затримкою окиснення сполуки формули I в препаративній формі.

Збільшення стійкості або подовження терміну зберігання може оцінюватися, наприклад, моніторингом частоти появи або утворення сульфоксидів в препаративній формі. Моніторинг сульфоксидів загалом може здійснюватися повторним взяттям і аналізом проб; альтернативно, зразки можуть аналізуватися більш конкретно для виявлення сульфоксидного продукту розпаду сполуки формули I, тобто, сполуки, що має формулу



15

де X^3 , X^4 і R^0 такі, як указано вище; або сульфоксидний продукт розпаду АВТ-263, що має формулу



20

Посилання в даному описі на сульфоксидний продукт розпаду потрібно розуміти як включаючи обидва діастереомера біля стереоцентру атома сірки в сульфоксидній групі.

"Антиоксидантно ефективна кількість" антиоксиданту в даному описі являє собою кількість, яка забезпечує

(а) істотне зниження (наприклад, зниження щонайменше на приблизно 25 % щонайменше на приблизно 50 % щонайменше на приблизно 75 % щонайменше на приблизно 80 % щонайменше на приблизно 85 % або щонайменше на приблизно 90 %) вмісту в препаративній формі або накопичення продукту розпаду, наприклад, вказаного вище сульфоксидного продукту розпаду, і/або

(б) істотне збільшення (наприклад щонайменше на приблизно 30 щонайменше на приблизно 60 щонайменше на приблизно 90 або щонайменше на приблизно 180 днів) часу, необхідного для досягнення продуктом розпаду порогового рівня,

в препаративній формі, що містить антиоксидант, шляхом порівняння з в іншому аналогічною препаративною формою, що не містить антиоксидант. Дослідження стійкості при зберіганні для визначення ступеня (а) зниження утворення або накопичення продукту розпаду або (б) збільшення часу, необхідного для досягнення продуктом розпаду порогового рівня в препаративній формі, може проводитися при будь-якій прийнятній температурі або діапазоні температур. Ілюстративно, дослідження при температурі приблизно 5 °C може бути показовим для зберігання в умовах охолодження, дослідження при температурі приблизно 20-25 °C може бути показовим для стійкості при зберіганні в типових умовах навколишнього середовища, а дослідження при температурі приблизно 30 °C або вище може бути корисно при дослідженні прискореного старіння. Будь-який доцільний пороговий рівень продукту розпаду може бути вибраний як кінцева точка, наприклад, в діапазоні від приблизно 0,2 % до приблизно 2 % вихідної кількості присутньої сполуки формули I.

У різних ілюстративних варіантах здійснення антиоксидант включений в кількості, ефективній для утримання окиснювального розпаду лікарського засобу

(а) нижче приблизно 1 % протягом щонайменше приблизно 3 місяців;

(б) нижче приблизно 1 % протягом щонайменше приблизно 6 місяців;

(с) нижче приблизно 1 % протягом щонайменше приблизно 1 року;

(d) нижче приблизно 0,5 % протягом щонайменше приблизно 3 місяців;

(e) нижче приблизно 0,5 % протягом щонайменше приблизно 6 місяців; або

(f) нижче приблизно 0,5 % протягом щонайменше приблизно 1 року;

в препаративній формі при зберіганні в навколишніх умовах (наприклад, при приблизно 20-25 °C) в герметизованому контейнері, непроникному для ультрафіолетового світла, за даними вимірювання, наприклад, по кількості сульфоксидного продукту розпаду, присутнього в кінці вказаного періоду зберігання.

Антиоксиданти, що використовуються в фармацевтичних композиціях, найтипівіше являють собою агенти, які інгібують генерування окиснювальних частинок, таких як триплетний або синглетний кисень, супероксиди, пероксид і вільні гідроксильні радикали, або агенти, які акцептують такі окиснювальні частинки по мірі їх генерування. Приклади звичайно використовуваних антиоксидантів вказаних класів включають бутильований гідроксіанізол (ВНА), бутильований гідрокситолуол (ВНТ), ретинілпальмітат, токоферол, пропілгалат, аскорбінову кислоту і аскорбілпальмітат. Однак заявники виявили, що щонайменше деякі звичайно використовувані антиоксиданти неефективні для захисту АВТ-263 від надмірного утворення сульфоксиду в інкапсульованих рідких препаративних формах, як описано в даній заявці.

Наприклад, було виявлено, що ВНА, що додається в кількості 0,2 % мас. до 15 % мас. розчину вільної основи АВТ-263 в середовищі, що називається в даному описі "IPT-253" (20 % Imwitor 742™, 50 % Phosal 53 МСТ™, 30 % Tween™ 80), не здійснює ефекту на утворення сульфоксиду в 4-тижневому дослідженні стійкості при 40 °C без продування азотом вільного простору над продуктом в контейнері, як показано в таблиці 3. Повний звіт про дане дослідження можна знайти в прикладі 7 даного опису.

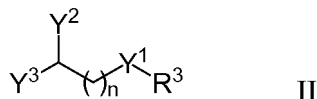
Таблиця 3

Вплив 0,2 % ВНА на утворення сульфоксиду АВТ-263 в розчині IPT-253

Час (тижні)	% загальної кількості сульфоксидів	
	Без оксиданту	0,2 % ВНА
0	не виявляється	0,06
1	0,26	0,29
2	0,47	0,49
3	0,56	0,58
4	0,67	0,68

Навпаки, антиоксиданти, які, як було виявлено, є ефективними, являють собою антиоксиданти на основі важкого халькогену, які, як вважають без зв'язку з теорією, функціонують насамперед як конкурентні субстрати, тобто, як "жертвні" антиоксиданти, які переважно атакуються окиснювальними частинками, за допомогою цього захищаючи лікарський засіб від надмірного розпаду.

У деяких варіантах здійснення HCA містить одну або більше антиоксидантних сполук формули II:



де n дорівнює 0, 1 або 2;

Y^1 представляє S або Se;

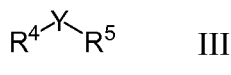
Y^2 представляє NHR^1 , OH або H, де R^1 представляє алкіл або алкілкарбоніл;

Y^3 представляє COOR^2 або CH_2OH , де R^2 представляє H або алкіл; і

R^3 представляє H або алкіл;

де алкільні групи необов'язково незалежно заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з карбоксилу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, аміно і алкілкарбоніламіно; їх фармацевтично прийнятну сіль; або, якщо Y^1 представляє S, і R^3 представляє H, їх -S-S- димер або фармацевтично прийнятну сіль такого димера.

У інших варіантах здійснення HCA являє собою антиоксидантну сполуку формули III:



де

Y представляє S, Se або S-S; і

R^4 і R^5 незалежно вибрані з H, алкілу і $(\text{CH}_2)_n$, де $n=0-10$, а R^6 представляє арилкарбоніл, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, карбоксил або CHR^7R^8 -заміщений алкіл, де R^7 і R^8 представляють незалежно CO_2R^9 , CH_2OH , водень або NHR^{10} , де R^9 представляє H, алкіл, заміщений алкіл або арилалкіл, і R^{10} представляє водень, алкіл, алкілкарбоніл або алкоксикарбоніл.

"Алкільний" замісник або частина замісника, що утворює "алкільну" або "алкокси" групу, відповідно до формули II або формули III являє собою замісник, що має від 1 до приблизно 18 атомів вуглецю, і він може складатися з прямого або розгалуженого ланцюга.

Частина замісника, що утворює "арильну" групу, відповідно до формули III являє собою фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більше гідрокси, алкокси або алькільними групами.

У деяких варіантах здійснення R^1 в формулі II являє собою C_{1-4} алкіл (наприклад, метил або етил) або $(\text{C}_{1-4}$ алкіл)карбоніл (наприклад, ацетил).

У деяких варіантах здійснення R^2 в формулі II представляє H або C_{1-18} алкіл, наприклад, метил, етил, пропіл (наприклад, н-пропіл або ізопропіл), бутил (наприклад, н-бутил, ізобутил або трет-бутил), октил (наприклад, н-октил або 2-етилгексил), додецил (наприклад, лаурил), тридецил, тетрадецил, гексадецил або октадецил (наприклад, стеарил).

R^3 звичайно представляє H або C_{1-4} алкіл (наприклад, метил або етил).

HCA може представляти, наприклад, натуральну або синтетичну амінокислоту або її похідне, таке як алкіловий ефір або N-ацильне похідне, або сіль такої амінокислоти або похідного. Коли амінокислота або її похідне отримано з натурального джерела, вона звичайно представлена в L-конфігурації; однак зрозуміло, що при необхідності можуть бути заміщені D-ізомери і суміші D, L-ізомерів.

Необмежуючі приклади HCA, що використовуються в даному винаході, включають β -алкілмеркаптокетони, цистеїн, цистин, гомоцистеїн, метіонін, тіодигліколеву кислоту, тіодипропіонову кислоту, тіогліцерин, селеноцистеїн, селенометіонін і їх солі, складні ефіри, аміді і прості тіоефіри і їх комбінації. Конкретніше, один або більше HCA можуть бути вибрані з N-ацетилцистеїну, бутилового ефіру N-ацетилцистеїну, додецилового ефіру N-ацетилцистеїну, етилового ефіру N-ацетилцистеїну, метилового ефіру N-ацетилцистеїну, октилового ефіру N-ацетилцистеїну, пропілового ефіру N-ацетилцистеїну, стеарилового ефіру N-ацетилцистеїну,

тетрадецилового ефіру N-ацетилцистеїну, тридецилового ефіру N-ацетилцистеїну, N-ацетилметіоніну, бутилового ефіру N-ацетилметіоніну, додецилового ефіру N-ацетилметіоніну, етилового ефіру N-ацетилметіоніну, метилового ефіру N-ацетилметіоніну, октилового ефіру N-ацетилметіоніну, пропілового ефіру N-ацетилметіоніну, стеарилового ефіру N-ацетилметіоніну,
 5 тетрадецилового ефіру N-ацетилметіоніну, тридецилового ефіру N-ацетилметіоніну, N-ацетилселеноцистеїну, бутилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, додецилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, етилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, метилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, октилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, пропілового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, стеарилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, тетрадецилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну,
 10 тридецилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, N-ацетилселенометіоніну, бутилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, додецилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, етилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, метилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, октилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, пропілового ефіру N-ацетилселенометіоніну, стеарилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, тетрадецилового ефіру N-ацетилселенометіоніну,
 15 N-ацетилселенометіоніну, тридецилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, цистеїну, бутилового ефіру цистеїну, додецилового ефіру цистеїну, етилового ефіру цистеїну, метилового ефіру цистеїну, октилового ефіру цистеїну, пропілового ефіру цистеїну, стеарилового ефіру цистеїну, тетрадецилового ефіру цистеїну, тридецилового ефіру цистеїну, цистину, дибутилового ефіру цистину, ди(додецилового) ефіру цистину, діетилового ефіру цистину, диметилового ефіру цистину,
 20 діоктилового ефіру цистину, дипропілового ефіру цистину, дистеарилового ефіру цистину, ди(тетрадецилового) ефіру цистину, ди(тридецилового) ефіру цистину, N, N-діацетилцистину, дибутилового ефіру N, N-діацетилцистину, діетилового ефіру N, N-діацетилцистину, ди(додецилового) ефіру N, N-діацетилцистину, диметилового ефіру N, N-діацетилцистину, діоктилового ефіру N, N-діацетилцистину, дипропілового ефіру N, N-діацетилцистину, дистеарилового ефіру N, N-діацетилцистину, ди(тетрадецилового) ефіру N, N-діацетилцистину, (ди(тридецилового) ефіру N, N-діацетилцистину, дибутилтіодигліколяту, дибутилтіодипропіонату,
 25 ди(додецил)тіодигліколяту, ди(додецил)тіодипропіонату, діетилтіодигліколяту, діетилтіодипропіонату, диметилтіодигліколяту, диметилтіодипропіонату, діоктилтіодигліколяту, діоктилтіодипропіонату, дипропілтіодигліколяту, дипропілтіодипропіонату, дистеарилтіодигліколяту,
 30 дистеарилтіодипропіонату, ди(тетрадецил)тіодигліколяту, ди(тетрадецил)тіодипропіонату, гомоцистеїну, бутилового ефіру гомоцистеїну, додецилового ефіру гомоцистеїну, етилового ефіру гомоцистеїну, метилового ефіру гомоцистеїну, октилового ефіру гомоцистеїну, пропілового ефіру гомоцистеїну, стеарилового ефіру гомоцистеїну, тетрадецилового ефіру гомоцистеїну, тридецилового ефіру гомоцистеїну, метіоніну, бутилового ефіру метіоніну,
 35 додецилового ефіру метіоніну, етилового ефіру метіоніну, метилового ефіру метіоніну, октилового ефіру метіоніну, пропілового ефіру метіоніну, стеарилового ефіру метіоніну, тетрадецилового ефіру метіоніну, тридецилового ефіру метіоніну, S-метилцистеїну, бутилового ефіру S-метилцистеїну, додецилового ефіру S-метилцистеїну, етилового ефіру S-метилцистеїну, метилового ефіру S-метилцистеїну, октилового ефіру S-метилцистеїну, пропілового ефіру S-метилцистеїну, стеарилового ефіру S-метилцистеїну, тетрадецилового ефіру S-метилцистеїну, тридецилового ефіру S-метилцистеїну, селеноцистеїну, бутилового ефіру селеноцистеїну,
 40 додецилового ефіру селеноцистеїну, етилового ефіру селеноцистеїну, метилового ефіру селеноцистеїну, октилового ефіру селеноцистеїну, пропілового ефіру селеноцистеїну, стеарилового ефіру селеноцистеїну, тетрадецилового ефіру селеноцистеїну, тридецилового ефіру селеноцистеїну, селенометіоніну, бутилового ефіру селенометіоніну, додецилового ефіру селенометіоніну, етилового ефіру селенометіоніну, метилового ефіру селенометіоніну, октилового ефіру селенометіоніну, пропілового ефіру селенометіоніну, стеарилового ефіру селенометіоніну, тетрадецилового ефіру селенометіоніну, тридецилового ефіру селенометіоніну, тіодигліколевої кислоти, тіодипропіонової кислоти, тіогліцерину, їх
 45 ізомерів і сумішей їх ізомерів, і їх солей.

Солі сполук НСА можуть являти собою кислотно-адитивні солі, такі як ацетат, адипат, альгінат, бікарбонат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (бесилат), бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, форміат, фумарат, гліцерофосфат, глутамат, гемісульфат, гептаноат, гесаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, лактобіонат, лактат, малеат, меситиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, нікотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, фосфат, пікрат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, трихлорацетат, трифторацетат, пара-толуолсульфонат і ундеканоат. У конкретному варіанті здійснення гідрохлорид однієї із сполук, окремо вказаних вище, присутній в композиції в антиоксидантно ефективній кількості.

Без зв'язку з теорією, загалом вважається, що антиоксиданти на основі важкого халькогену, такі як сполуки, приведені вище як приклад, захищають активну сполуку, самотійно будучи легше окиснювальними і, тому, переважно окислюючись відносно сполуки лікарського засобу. Загалом, для даного типу дії, з метою забезпечення прийнятного ступеня захисту для сполуки

5 лікарського засобу, антиоксидант формули II або формули III повинен бути присутнім в істотній кількості, наприклад, в молярному відношенні до сполуки лікарського засобу щонайменше приблизно 1:10. У деяких варіантах здійснення молярне відношення антиоксиданту до сполуки

10 лікарського засобу складає від приблизно 1:10 до приблизно 2:1, наприклад, від приблизно 1:5 до приблизно 1,5:1. Іноді найкращі результати будуть отримані, коли молярне відношення становитиме приблизно 1:1, тобто, від приблизно 8:10 до приблизно 10:8.

Дана типова вимога відносно високої концентрації антиоксиданту в препаративній формі створює обмеження як по вибору антиоксиданту, так і по вибору інших компонентів препаративної форми. Зокрема, повинна бути вибрана система носія, яка здатна розчиняти не тільки активний засіб, але також і антиоксидант в антиоксидантно ефективній кількості. Фахівець

15 в даній галузі може вибрати прийнятний ліпідний носій, який може містити одну ліпідну сполуку або суміш двох або більше таких сполук, звичайним тестуванням розчинності на основі даного опису.

Незважаючи на антиоксидантну ефективність антиоксидантів формули II або формули III, що містять сірку, заявники виявили, що в молярних співвідношеннях приблизно 1:1, такі

20 антиоксиданти мають тенденцію до забезпечення отримання розчинів, каламутних після зберігання, коли АВТ-263 використовується в формі його вільної основи. Для розчинів, що містять АВТ-263 в формі його біс-гідрохлориду, дана тенденція відсутня або щонайменше менше виражена.

Однак в ще одному несподівано виявленому аспекті, вільна основа АВТ-263 була менш

25 сприйнятливою до утворення сульфоксиду, ніж АВТ-263 біс-НCl; при включенні в препаративну форму в ліпідному розчині (але за відсутності антиоксиданту), як показано в таблиці 6 (див. приклад 3 нижче в даному описі). Система розчинника в розчині А являє собою Phosal 53 МСТ™/етанол, 9:1 ОБ./ОБ.; і в розчині В являє собою Labrafil M 1944 CS™/олеїнова кислота/полісорбату 80, 30 %/40 %/30 % мас. (Labrafil M 1944 CS™ від компанії Gattefosse

30 містить гліцерилмоноолеат поліоксіетилену). Тритижневе дослідження проводили при 40 °C без продування азотом вільного простору над продуктом в контейнері.

Для використання переваги несподіваних даних про те, що АВТ-263 менш сприйнятливий до утворення сульфоксиду в формі його вільної основи, що сольова форма, заявники звернулися до іншого класу антиоксидантів, що містять сірку, а саме, до неорганічних антиоксидантів класів

35 сульфідів, бісульфідів, метабісульфідів і тіосульфатів. Ускладнює проблему те, що вказані антиоксиданти слабкорозчинні в ліпідах і повинні вводитися в носій або систему лікарський засіб-носій у водному розчині. Присутність води сприяє утворенню сульфоксиду в розчинах АВТ-263, тому самому ефекту, який, як вважають, повинен бути зведений до мінімуму. Для обмеження кількості води, що додається, слабкорозчинні в ліпідах антиоксиданти в одному

40 варіанті здійснення даного винаходу додаються в набагато нижчих концентраціях, ніж ті, які забезпечують молярні еквіваленти концентрації АВТ-263.

Коли використовується слабкорозчинний в ліпідах антиоксидант, такий як сульфідний, бісульфідний, метабісульфідний або тіосульфатний антиоксидант, він супроводжується в системі лікарський засіб-носій водою в кількості, що не перевищує приблизно 1 % мас.,

45 наприклад, від приблизно 0,2 % до приблизно 0,8 % мас. Кількість такого антиоксиданту, яку можна ввести в такий невеликій кількості води, звичайно не перевищує приблизно 0,2 % мас., і складає, наприклад, кількість від приблизно 0,02 % до приблизно 0,2 %, або від приблизно 0,05 % до приблизно 0,15 % мас. системи лікарський засіб-носій.

Для зведення до мінімуму кількості води, що додається до препаративної форми, бажано

50 надавання антиоксиданту в формі відносно концентрованого водного вихідного розчину, наприклад, що має щонайменше приблизно 10 % мас. антиоксиданту. Однак було виявлено, що, коли використовується надмірно концентрований основний розчин (наприклад, приблизно 20 % або вище), то це може привести до небажаного осадження твердих речовин в препаративній формі. Прийнятні концентрації антиоксиданту в основному розчині звичайно

55 становлять від приблизно 10 % до приблизно 18 %, ілюстративно, приблизно 15 % мас.

Сульфіді, бісульфіді, метасульфіді і тіосульфати натрію і калію являють собою корисні антиоксиданти відповідно до даного варіанту здійснення; конкретніше, метабісульфіді натрію і калію.

Для подальшої мінімізації утворення сульфоксиду, можливе додавання хелатоутворюючого

60 агента, такого як EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота), наприклад, в кількості від приблизно

0,002 % до приблизно 0,02 % мас. системи лікарський засіб-носіє. EDTA може додаватися у вигляді водного вихідного розчину таким же чином як антиоксидант. При необхідності, антиоксидант і EDTA можуть додаватися як компоненти одного і того ж основного розчину. Хелатоутворюючі агенти секвеструють іони металів, які можуть сприяти окиснювальному розпаду.

Несподівано, було виявлено, що при дуже низьких концентраціях антиоксиданту, передбачених в даному винаході (звичайно, молярне відношення слабкорозчинного в ліпідах антиоксиданту до АВТ-263 відповідно до даного варіанту здійснення складає не більше ніж приблизно 1:20), утворення сульфоксиду залишається в прийнятних межах, як ілюструється в прикладі 12 в даному описі.

Утворення сульфоксиду може бути додатково мінімізовано вибором інгредієнтів препаративної форми, що мають низьке пероксидне число. Пероксидне число являє собою добре встановлену властивість фармацевтичних ексципієнтів і загалом виражається (як і в цьому випадку) в одиницях, які відповідають міліеквівалентам пероксидів на кілограм ексципієнта (мекв/кг). Деяким ексципієнтам властиво низьке пероксидне число, але інші, наприклад, ті, які мають ненасичену жирну кислоту, таку як олеїлові частини і/або поліоксіетиленові ланцюги, можуть бути джерелами пероксидів. Наприклад, у випадку полісорбату 80 переважний вибір джерела полісорбату 80, що має пероксидне число не більше ніж приблизно 5, наприклад, не більше ніж приблизно 2. Прийнятні джерела включають Crillet 4NP™ і Super-Refined Tween 80™, обидва що випускаються компанією Croda.

Носії є "по суті неводним", тобто, що не має води, або має кількість води, яка досить мала, щоб з практичної точки зору по суті не завдавати шкоди реалізації або властивостям композиції. Звичайно, носії містять від нуля до менше ніж приблизно 5 % мас. води. Потрібно розуміти, що певні інгредієнти, які використовуються в даному винаході, можуть зв'язувати невеликі кількості води на або всередині їх молекул або супрамолекулярних структур; така зв'язана вода, якщо вона присутня, не впливає на "по суті неводний" характер носія, як визначено в даному описі. Крім того, як указано вище, використання слабкорозчинного в ліпідах антиоксиданту вимагає, щоб додавалася невелика кількість води (не більше ніж приблизно 1 % мас. системи лікарський засіб-носіє); і знову, це не впливає на "по суті неводний" характер носія, як визначено в даному описі.

У деяких варіантах здійснення носії містять одну або більше гліцеридних сполук. Прийнятні гліцеридні сполуки включають без обмеження від середньо- до довголанцюжкових моно-, ди- і тригліцеридів. Термін "середньоланцюжкові" в даному описі стосується гідрокарбильних ланцюгів, що окремо має не менше ніж приблизно 6 і менше ніж приблизно 12 атомів вуглецю, включаючи, наприклад, ланцюги від C₈ до C₁₀. Таким чином, гліцеридні сполуки, що містять каприлові і каприлові ланцюги, наприклад, каприлові/капринові моно-, ди- і/або тригліцериди, є прикладами "середньоланцюжкових" гліцеридних сполук в даному описі. У даному описі термін "довголанцюжкові" стосується гідрокарбильних ланцюгів, що окремо мають щонайменше приблизно 12, наприклад, від приблизно 12 до приблизно 18 атомів вуглецю, включаючи, наприклад, лаурильні, міристильні, цетильні, стеарильні, олеїльні, лінолеїльні і ліноленільні ланцюги. Від середньо- до довголанцюжких гідрокарбильних груп в гліцеридних сполуках можуть бути насиченими, моно- або поліненасиченими.

У одному варіанті здійснення носії містять середньоланцюжкову і/або довголанцюжкову тригліцеридну сполуку. Прийнятним прикладом середньоланцюжкової тригліцеридної сполуки є каприловий/каприновий тригліцеридний продукт, такий як, наприклад, Captex 355 EP™, що випускається компанією Abitec Corp., і продукти, по суті еквівалентні йому. Прийнятні приклади довголанцюжких тригліцеридів включають будь-яку фармацевтично прийнятну рослинну олію, наприклад, канолову, кокосову, кукурудзяну, насіння бавовни, насіння льону, оливкову, пальмову, арахісову, сафлорову, кунжутну, соєву і соняшникову олії і суміші таких олій. Можуть також використовуватися олії тваринного походження, зокрема, морської тварини, включаючи, наприклад, риб'ячий жир.

Система носія, яка може бути знайдена особливо корисною при солюбілізації як (а) терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, так і (b) антиоксидантно ефективної кількості антиоксиданту на основі важкого халькогену, містить два істотні компоненти: фосфоліпід і фармацевтично прийнятний солюбілізуєчий агент для фосфоліпиду. Потрібно розуміти, що посилення в однині на фосфоліпід, солюбілізуєчий агент або інший інгредієнт препаративної форми в даному описі включає множину; таким чином, очевидно, що даному винаході передбачаються комбінації, наприклад, суміші більше ніж одного фосфоліпиду або більше ніж одного солюбілізуєчого агента. Солюбілізуєчий агент або комбінація солюбілізуєчого агента і фосфоліпиду також солюбілізує лікарський засіб і антиоксидант, хоча

інші інгредієнти носія, такі як ПАР або спирт, такий як етанол, необов'язково присутні в носії, можуть при деяких обставинах забезпечити посилену солюбілізацію лікарського засобу і антиоксиданту.

Може використовуватися будь-який фармацевтично прийнятний фосфоліпід або суміш фосфоліпідів. У цілому, такі фосфоліпіди являють собою складні ефіри фосфорної кислоти, які отримуються після гідролізу фосфорної кислоти, жирної кислоти (кислот), спирту і азотистої основи. Фармацевтично прийнятні фосфоліпіди можуть включати без обмеження фосфатидилхоліни, фосфатидилсерини і фосфатидилетаноламіни. У одному варіанті здійснення композиція містить фосфатидилхолін, отриманий, наприклад, з натурального лецитину. Може використовуватися будь-яке джерело лецитину, включаючи тваринні джерела, такі як яєчний жовток, але загалом переважні рослинні джерела. Соя являє собою особливо багате джерело лецитину, яке може забезпечити фосфатидилхолін для використання в даному винаході.

Ілюстративно, прийнятна кількість фосфоліпиду складає від приблизно 15 % до приблизно 75 %, наприклад, від приблизно 30 % до приблизно 60 % мас. носія, хоча в конкретних ситуаціях можуть використовуватися більші і менші кількості.

Інгредієнти, які можуть використовуватися як компоненти солюбілізуючого агента, конкретно не обмежуються і, в деякій мірі, будуть залежати від конкретного лікарського засобу і антиоксиданту і бажаної концентрації кожного з них і фосфоліпиду. У одному варіанті здійснення солюбілізуючий агент містить одну або більше гліколевих, одну або більше гліколідних і/або одну або більше гліцеридних сполук.

Гліколі загалом підходять тільки для неінкапсульованих препаративних форм, або коли передбачається використання м'якої капсульної оболонки і є тенденція несумісності з твердими оболонками, такими як тверді желатинові оболонки. Прийнятні гліколі включають пропіленгліколь і поліетиленгліколі (PEG), що мають молекулярну масу від приблизно 200 до приблизно 1000 г/моль, наприклад, PEG-400, який має середню молекулярну масу приблизно 400 г/моль. Такі гліколі можуть забезпечити відносно високу розчинність лікарського засобу; однак потенціал окиснювального розпаду лікарського засобу може бути збільшений, коли він знаходиться в розчині в носії, що містить такі гліколі, наприклад, в зв'язку з тенденцією гліколів продукувати супероксиди, пероксиди і/або вільні гідроксильні радикали. Чим вищий вміст гліколю носія, тим більша може бути тенденція до розпаду хімічно нестабільного лікарського засобу. Тому в одному варіанті здійснення один або більше гліколів присутні в загальній кількості гліколю щонайменше приблизно 1 %, але менше ніж приблизно 50 %, наприклад, менше ніж приблизно 30 %, менше ніж приблизно 20 %, менше ніж приблизно 15 % або менше ніж приблизно 10 % мас. носія. У іншому варіанті здійснення носій по суті не містить гліколю.

Гліколіди являють собою гліколі, такі як пропіленгліколь або PEG, естерифікування однієї або більше органічними кислотами, наприклад, від середньо- до довголанцюжких жирними кислотами. Прийнятні приклади включають продукти у вигляді пропіленгліколю монокаприлату, пропіленгліколю монолаурату або пропіленгліколю дилаурату, такі як, наприклад, відповідно Carmul PG-8™, Carmul PG-12™ і Carmul PG-2L™, що випускаються компанією Abitec Corp., і продукти, по суті еквівалентні їм.

Прийнятні гліцеридні сполуки для використання разом з фосфоліпідом включають без обмеження ті, які вказані вище. Коли одну або більше гліцеридних сполук присутні як основний компонент солюбілізуючого агента, то прийнятна загальна кількість гліцеридів являє собою кількість, ефективну для солюбілізації фосфоліпиду і в комбінації з іншими компонентами носія ефективна для підтримки лікарського засобу і антиоксиданту в розчині. Наприклад, гліцеридні сполуки, такі як середньоланцюжкові і/або довголанцюжкові моно-, ди- і тригліцериди, типовіше, середньоланцюжкові моно-, ди- і тригліцериди, можуть бути присутніми в загальній кількості гліцеридів від приблизно 5 % до приблизно 70 %, наприклад, від приблизно 15 % до приблизно 60 % або від приблизно 25 % до приблизно 50 % мас. носія, хоча в конкретних ситуаціях можуть використовуватися більші або менші кількості. У одному варіанті здійснення інкапсульований ліпід містить від приблизно 7 % до приблизно 30 %, наприклад, від приблизно 10 % до приблизно 25 % мас. середньоланцюжкових тригліцеридів і від приблизно 7 % до приблизно 30 %, наприклад, від приблизно 10 % до приблизно 25 % мас. середньоланцюжкових моно- і ди-гліцеридів.

При бажанні, можуть бути включені додаткові солюбілізуючі агенти, які відрізняються від гліколів, гліколідів або гліцеридних сполук. Такі агенти, наприклад, N-заміщені амідні розчинники, такі як диметилформамід (DMF) і N, N-диметилацетамід (DMA), можуть, в певних випадках, сприяти підйому ступеня розчинності лікарського засобу в носії, за допомогою цього забезпечуючи можливість збільшення завантаження лікарського засобу. Однак носії, що

використовуються в даному винаході, загалом забезпечують адекватну розчинність низькомолекулярних лікарських засобів, що представляють для даного винаходу інтерес, без таких додаткових агентів.

Навіть коли достатня кількість гліколю, гліколіду або гліцеридної сполуки присутня для солюбілізації фосфоліпиду, отриманий розчин носія і/або система лікарський засіб-носій можуть бути досить в'язкими, і ними важко або незручно маніпулювати. У таких випадках, може бути виявлено бажаним включення в носій агента, що знижує в'язкість, в кількості, ефективній для забезпечення прийнятно низької в'язкості. Прикладом такого агента є спирт, конкретніше, етанол, який переважно вводиться в формі, яка по суті не містить воду, наприклад, 99 % етанол, дегідрований спирт по Фармакопеї США або абсолютний етанол. Однак загалом потрібно уникати надмірно високих концентрацій етанолу. Це, зокрема, справедливо, коли, наприклад, систему лікарський засіб-носій має бути вводити в желатиновій капсулі, оскільки тенденція високих концентрацій етанолу приводить до механічної неспроможності капсули. Загалом, прийнятні кількості етанолу складають від 0 % до приблизно 25 %, наприклад, від приблизно 1 % до приблизно 20 % або від приблизно 3 % до приблизно 15 % мас. носія. Гліколі, такі як пропіленгліколь або PEG, і середньоланцюжкові моно- і дигліцериди (наприклад, каприлові/капринові моно- і дигліцериди) можуть також сприяти зниженню в'язкості; коли систему лікарський засіб-носій треба інкапсулювати в тверду капсулу, таку як тверда желатинова капсула, в цьому відношенні особливо корисні середньоланцюжкові моно- і дигліцериди.

Необов'язково, носій, крім того, містить фармацевтично прийнятну нефосфоліпідну ПАР. Фахівець в даній галузі зможе вибрати прийнятну ПАР для використання в композиції за винаходом на основі інформації, представленої в даному описі. Така ПАР може служити виконанню різних функцій, включаючи, наприклад, посилення дисперсії інкапсульованої рідини після вивільнення з капсули у водному середовищі шлунково-кишкового тракту. Таким чином, в одному варіанті здійснення нефосфоліпідна ПАР являє собою диспергуючий і/або емульгуючий агент, який посилює диспергування і/або емульгування вмісту капсули в реальній або імітованій шлунково-кишковій рідині. Ілюстративно, ПАР, така як полісорбат (поліоксіетилен-сорбітановий складний ефір), наприклад, полісорбат 80 (що випускається, наприклад, у вигляді Tween 80™ компанією Uniqema), може бути включено в кількості від 0 % до приблизно 30 %, наприклад, від приблизно 7 % до приблизно 30 % або від приблизно 10 % до приблизно 25 % мас. носія. У деяких варіантах здійснення така ПАР включена в кількості від 0 % до приблизно 5 %, наприклад, від 0 % до приблизно 2 % або від 0 % до приблизно 1 % мас. носія.

Для зручності, є попередньо змішані продукти, що містять прийнятну комбінацію фосфоліпиду + солюбілізуючого агента, для використання в композиціях за даним винаходом. Продукти у вигляді попередньо змішаних фосфоліпиду + солюбілізуючого агента можуть мати перевагу у полегшенні отримання композицій за даним винаходом.

Ілюстративним прикладом продукту у вигляді попередньо змішаних фосфоліпиду + солюбілізуючого агента є Phosal 50 PG™, що випускається компанією Phospholipid GmbH, Germany, який містить не менше ніж 50 % мас. фосфатидилхоліну, не більше ніж 6 % мас. лізофосфатидилхоліну, приблизно 35 % мас. пропіленгліколю, приблизно 3 % мас. моно- і дигліцеридів з соняшникової олії, приблизно 2 % мас. соєвих жирних кислот, приблизно 2 % мас. етанолу і приблизно 0,2 % мас. аскорбілпальмітату.

Іншим ілюстративним прикладом є Phosal 53 MCT™, що також випускається компанією Phospholipid GmbH, який містить не менше ніж 53 % мас. фосфатидилхоліну, не більше ніж 6 % мас. лізофосфатидилхоліну, приблизно 29 % мас. середньоланцюжкових тригліцеридів, 3-6 % (звичайно, 5 %) мас. етанолу, приблизно 3 % мас. моно- і дигліцеридів з соняшникової олії, приблизно 2 % мас. олеїнової кислоти і приблизно 0,2 % мас. аскорбілпальмітату (еталонна композиція). Продукт, що має вказану вище або по суті еквівалентну композицію, або що продається під маркою Phosal 53 MCT™, або під іншою маркою, загалом називаються в даному описі "фосфатидилхолін + середньоланцюжкові тригліцериди 53/29". Продукт, що має "по суті еквівалентну композицію", в даному контексті означає той, що має композицію, досить схожу на еталонну композицію по переліку її інгредієнтів і відносних кількостях інгредієнтів для того, щоб не виявляти практичної відмінності властивостей відносно використання продукту в даному винаході.

Ще одним ілюстративним прикладом є Lipoid S75™, що випускається компанією Lipoid GmbH, який містить не менше ніж 70 % мас. фосфатидилхоліну в солюбілізуючій системі. Цей продукт може далі змішуватися зі середньоланцюжковими тригліцедами, наприклад, в суміші 30/70 мас./мас., для отримання продукту ("Lipoid S75™ MCT"), що містить не менше ніж 20 %

мас. фосфатидилхоліну, 2-4 % мас. фосфатидилетаноламіну, не більше ніж 1,5 % мас. лізофосфатидилхоліну і 67-73 % мас. середньоланцюжкових тригліцеридів.

Ще одним ілюстративним прикладом є Phosal 50 SA+™, що випускається компанією Phospholipid GmbH, який містить не менше ніж 50 % мас. фосфатидилхоліну і не більше ніж 6 % мас. лізофосфатидилхоліну в солюбілізуєчій системі, що містить соняшникову олію і інші інгредієнти.

Фосфатидилхоліновий компонент кожного із вказаних попередньо змішаних продуктів отриманий з лецитину сої. Продукти по суті еквівалентної композиції можуть бути отримані у інших постачальників.

Попередньо змішаний продукт, такий як Phosal 50 PG™, Phosal 53 MCT™, Lipoid S75™ MCT або Phosal 50 SA+™, може в деяких варіантах здійснення складати по суті всю систему носія (крім представленого в даному описі антиоксиданту). У інших варіантах здійснення присутні додаткові інгредієнти, наприклад, середньоланцюжкові моно- і/або дигліцериди, етанол (в доповнення до будь-якої кількості, яка може бути присутньою в попередньо змішаному продукті), нефосфоліпідна ПАР, така як полісорбат 80, поліетиленгліколь і/або інші інгредієнти. Такі додаткові інгредієнти, у випадку їх присутності, звичайно включені лише в невеликих кількостях. Ілюстративно, фосфатидилхолін + середньоланцюжкові тригліцериди 53/29 можуть бути включені в носій в кількості від приблизно 50 % до 100 %, наприклад, від приблизно 80 % до 100 % мас. носія.

Деякі попередньо змішані продукти, включаючи Phosal 50 PG™ і Phosal 53 MCT™, містять невелику кількість аскорбілпальмітату, антиоксидант, який не відповідає визначенню описаного в даній заявці антиоксиданту на основі важкого халькогену. Присутність аскорбілпальмітату або інший антиоксидант не на основі важкого халькогену загалом не надає шкідливого впливу, але, при бажанні, в даному винаході як носій може використовуватися попередньо змішаний продукт без такого антиоксиданту.

У деяких варіантах здійснення винаходу, система лікарський засіб-носій може диспергуватися у водній фазі для утворення не застигаючої, по суті непрозорої рідкої дисперсії. Фахівець в даній галузі може легко тестувати дану властивість, наприклад, додаванням 1 частини системи лікарський засіб-носій до приблизно 20 частин води при перемішуванні при навколишній температурі і оцінкою поведінки застигання і прозорості отриманої дисперсії. Композиції, що мають інгредієнти у відносних кількостях, як вказано в даному описі, загалом пройдуть такий тест, тобто, утворять рідку дисперсію, яка не застигає і є по суті непрозорою. У "незастигаючих" варіантах здійснення композиція не містить агента, який сприяє утворенню гелю, в ефективній кількості, сприяючій утворенню гелю. Якщо бажана поведінка застигання, то може додаватися такий агент. Вважається, що "по суті непрозора" дисперсія утворюється після змішування з водною фазою композиції за винаходом, що має будь-яку істотну кількість фосфоліпідного компонента. Однак для роз'яснення підкреслюється, що самі композиції за винаходом, будучи по суті неводними, загалом прозорі і світлопроникні. У цьому відношенні, зазначається, що фосфоліпіди мають тенденцію утворювати бі- і мультіламельярні агрегати при приміщенні у водне середовище, причому такі агрегати загалом досить великі для розсіювання світла, що передається і, за допомогою цього, забезпечують отримання непрозорої, наприклад, каламутної дисперсії. Наприклад, у випадку фосфатидилхоліну + середньоланцюжкових тригліцеридів 53/29, дисперсія у водному середовищі звичайно утворює не тільки мультіламельярні агрегати, але також грубі емульсії масло-в-воді. Присутність мультіламельярних агрегатів може бути часто підтверджена мікроскопічним дослідженням в присутності поляризованого світла, причому такі агрегати мають тенденцію виявляти подвійне заломлення, наприклад, генерують характерний тип "Мальтійського хреста".

Без зв'язку з теорією, вважається, що поведінка системи лікарський засіб-носій композиції за винаходом після змішування з водною фазою вказує на те, як композиція взаємодіє з шлунково-кишковою рідиною після перорального введення індивіду. Хоча утворення гелю може використовуватися для місцевої доставки лікарського засобу контрольоване вивільнення вважається, що застигання було б шкідливим для ефективного всмоктування в шлунково-кишковому тракті. З цієї причини, загалом переважні варіанти здійснення, описані вище, де система лікарський засіб-носій не застигає при змішуванні з водною фазою. Крім того, знову без зв'язку з теорією вважається, що утворення бі- і мультіламельярних агрегатів в шлунково-кишковій рідині, про що свідчить непрозорість дисперсії, утвореної після змішування системи лікарський засіб-носій з водною фазою, може являти собою важливий фактор в забезпеченні відносно високої біодоступності певних композицій за винаходом при пероральному введенні.

Ілюстративно, коли лікарський засіб являє собою АВТ-263, то інгредієнти носія і їх кількості вибираються для забезпечення розчинності лікарського засобу в носії щонайменше приблизно 10 мг/мл, наприклад, щонайменше приблизно 20 мг/мл, при температурі приблизно 25 °С.

Необов'язково, композиція за даним винаходом додатково містить хелатоутворюючий агент.

5 При деяких обставинах, хелатоутворюючий агент, такий як етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA або едетат), карведілол, лимонна кислота і її солі, цитрат холіну, винна кислота і її солі і тому подібні сполуки можуть додатково підвищити стійкість препаративної форми при зберіганні. Без зв'язку з теорією, вважається, що хелатоутворюючий агент може підвищити ефективність антиоксиданту секвестрацією іонів металів, які каталізують або іншим чином

10 сприяють окиснювальному розпаду сполуки лікарського засобу.

У одному варіанті здійснення необов'язкове додавання EDTA або її солі (наприклад, EDTA динатрію або EDTA кальцію динатрію), наприклад, в кількості від приблизно 0,002 % до приблизно 0,02 % мас. системи лікарський засіб-носії. EDTA може бути додана у вигляді водного вихідного розчину таким же чином як антиоксидант, слабкорозчинний в ліпідах. При бажанні, антиоксидант і EDTA можуть додаватися як компоненти одного і того ж основного розчину.

Несподівано було виявлено, що в дуже низьких концентраціях слабкорозчинного в ліпідах антиоксиданту, такого як метабісульфіт натрію (звичайно, молярне відношення такого антиоксиданту до АВТ-263 відповідно до даного варіанту здійснення складає не більше ніж

20 приблизно 1:20), утворення сульфоксиду залишається в прийнятних межах, як ілюструється в прикладі 12 даного опису.

Ілюстративно, система лікарський засіб-носії відповідно до даного варіанту здійснення містить:

25 від приблизно 5 % до приблизно 20 % мас. вільної основи АВТ-263,
від приблизно 15 % до приблизно 60 % мас. фосфатидилхоліну,
від приблизно 7 % до приблизно 30 % мас. середньоланцюжкових тригліцеридів,
від приблизно 7 % до приблизно 30 % мас. середньоланцюжкових моно- і дигліцеридов,
від приблизно 7 % до приблизно 30 % ПАР полісорбату 80,
від приблизно 0,02 % до приблизно 0,2 % мас. метабісульфіту натрію або калію,
30 від приблизно 0,003 % до приблизно 0,01 % EDTA або її солі, і
від приблизно 0,2 % до приблизно 0,8 % води.

Можлива присутність інших ексципієнтів в препаративній формі, доки вони в неприйнятній мірі не надають несприятливого ефекту на стійкість при зберіганні, безпеку або терапевтичну ефективність препаративної форми. Однак в більш конкретному варіанті здійснення система

35 лікарський засіб-носії складається по суті з інгредієнтів, перерахованих безпосередньо вище.
Для інкапсульованої препаративної форми, капсульна оболонка може бути з будь-якої фармацевтично прийнятної речовини, включаючи твердий або м'який желатин. Розмір капсульної оболонки вибирається відповідно до кількості підлягаючої інкапсуляції рідини. Наприклад, розмір 0 капсульної оболонки може використовуватися для інкапсуляції до

40 приблизно 600 мг рідини, а розмір капсульної оболонки 00 до приблизно 900 мг рідини.
Прототипічна капсула за даним винаходом містить оболонку твердої желатинової капсули розміру 0, що має інкапсульований в неї рідкий розчин, який містить:

приблизно 50 мг вільної основи АВТ-263,
приблизно 150 мг фосфатидилхоліну,
45 приблизно 75 мг середньоланцюжкових тригліцеридів,
приблизно 90 мг середньоланцюжкових моно- і дигліцеридів,
приблизно 90 мг ПАР полісорбату 80,
приблизно 0,25 мг метабісульфіту натрію або калію,
приблизно 0,025 мг EDTA або її солі, і
50 приблизно 2,5 мг води.

Термін "приблизно" в безпосередньо попередньому описі прототипної капсули потрібно розуміти як показуючий, що показані кількості можуть варіюватися в межах звичайних допусків при виробництві, прийнятих в фармацевтичній промисловості.

55 Система лікарський засіб-носії за винаходом є звичайно рідкою, але необов'язкове включення в неї твердої або напівтвердої підкладки, що має адсорбований в ній або на ній розчин лікарського засобу. Приклади таких підкладок включають розріджувачі у вигляді частинок, такі як лактоза, крохмаль, діоксид кремнію і т. д., і полімери, такі як поліакрилати, PEG з високою молекулярною масою або похідне целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC). Коли бажаний твердий розчин, то може бути включений

60 інгредієнт з високою точкою плавлення, такою як віск. Можлива інкапсуляція твердої системи

лікарський засіб-носій або, якщо потрібно, її доставка в формі таблетки. У деяких варіантах здійснення система лікарський засіб-носій може бути адсорбована на пристрої доставки лікарського засобу або імпрегнована в нього.

У певних варіантах здійснення інгредієнти препаративної форми і їх кількості вибрані для забезпечення посиленої біоабсорбції в порівнянні зі стандартним розчином лікарського засобу, наприклад, розчином в носії, що складається з 10 % DMSO (диметилсульфоксиду) в PEG-400, при пероральному введенні. Про таку посилену біоабсорбцію може свідчити, наприклад, фармакокінетичний (PK) профіль, що має одну або більше з вищої C_{\max} (максимальної концентрації) або посиленої біодоступності, за даними вимірювання з допомогою AUC (площі під кривою концентрації в динаміці), наприклад, AUC_{0-24} або $AUC_{0-\infty}$. Ілюстративно, біодоступність може бути виражена у вигляді процентної частки, наприклад, з використанням параметра F, який підраховує AUC для пероральної доставки композиції, що тестується у вигляді процентної частки AUC для внутрішньовенної (в/в) доставки лікарського засобу у відповідному розчиннику, з урахуванням будь-якої відмінності між пероральною і в/в дозами.

Біодоступність можна визначити PK дослідженнями у людей або будь-яких прийнятних модельних видів. Для даних цілей, загалом підходить модель на собаках. У різних ілюстративних варіантах здійснення, коли лікарський засіб являє собою АВТ-263, композиції за винаходом виявляють пероральну біодоступність щонайменше приблизно 30 % щонайменше приблизно 35 % або щонайменше приблизно 40 %, до приблизно 50 % і перевищуючи цей рівень, на моделі у собак при введенні у вигляді однієї дози від приблизно 2,5 до приблизно 10 мг/кг тваринам натщесерце або після їжі.

Даний винахід не обмежується способом, що використовується для отримання композиції, описаної в даній заявці. Може використовуватися будь-який прийнятний спосіб фармації. Ілюстративно, композиції за винаходом можуть бути отримані способом, що включає просте змішування вказаних інгредієнтів, де порядок додавання не має вирішального значення, для утворення системи лікарський засіб-носій. Однак потрібно зазначити, що якщо фосфоліпідний компонент використовується в його твердому стані, наприклад, в формі соєвого лецитину, загалом буде бажано спочатку солюбілізувати фосфоліпід з компонентом солюбілізуючого агента або його частиною. Потім, можуть додаватися інші інгредієнти носія, лікарський засіб і антиоксидант, якщо вони є, шляхом простого змішування при доцільності з активним перемішуванням. Як указано вище, використання попередньо змішаного продукту, що містить фосфоліпід і солюбілізуючий агент, може спростити отримання композиції. Необов'язково, може бути використана система лікарський засіб-носій у вигляді преміксу для заповнення капсули. Термін "заповнення", що використовується в даному описі відносно капсули, означає поміщення бажаної кількості композиції в капсульну оболонку і повинен сприйматися як такий, що означає, що весь простір в капсулі обов'язково зайнятий композицією.

Коли система лікарський засіб-носій містить слабкорозчинний в ліпідах сірковмісний антиоксидант, такий як метабісульфіт натрію або калію, то спосіб повинен підбиратися. Ілюстративний спосіб для отримання такої системи лікарський засіб-носій включає наступні стадії.

API, який складається по суті з вільної основи АВТ-263 або його фармацевтично прийнятною солі (наприклад, АВТ-263 біс-HCl) розчиняють в середовищі, що містить фосфоліпід і щонайменше частина солюбілізуючого агента, для отримання ліпідного розчину АВТ-263. Як відмічено вище, попередньо змішаний продукт, що містить фосфоліпід і солюбілізуючий агент, може використовуватися як середовище для розчинення API.

Коли АВТ-263 має бути включити в препаративну форму в формі його вільної основи, то будь-яка форма вільної основи АВТ-263 в твердому стані може служити в якості API. Однак загалом виявляється, що переважне використання в якості API кристалічної форми вільної основи АВТ-263, наприклад, сольватованої і не сольватованої кристалічної форми. У конкретному варіанті здійснення даного способу, не сольватована кристалічна форма, така як описані в даній заявці форма I або форма II кристалічного АВТ-263, використовується в якості API.

Нефосфоліпідна ПАР і, необов'язково, іншу кількість солюбілізуючого агента змішують з солюбілізуючим агентом (перед або одночасно з розчиненням API) або з ліпідним розчином (після розчинення API). Як відмічено вище, нефосфоліпідна ПАР являє собою ілюстративно полісорбат, такий як полісорбат 80. Інша кількість солюбілізуючого агента може являти собою таку ж речовину як частину солюбілізуючого агента, використану разом з фосфоліпідом для розчинення АВТ-263; альтернативно, він може являти собою інший матеріал. Наприклад, частина солюбілізуючого агента, використана разом з фосфоліпідом для розчинення АВТ-263, може містити один або більше середньоланцюжкових тригліцеридів, а інша кількість

солюбілізує агента, що змішується на даний стадії, може містити один або більше середньоланцюжковий моно- і/або дигліцерид, наприклад, каприловий/каприновий моно- і дигліцеридний продукт, такий як Imwitog 742™.

Окремо, слабкорозчинний в ліпідах сірковмісний антиоксидант розчиняють у воді для отримання водного початкового розчину. Виявляється, що загалом підходять початкові розчини в концентрації від приблизно 10 % до приблизно 18 % мас., як пояснюється вище.

Початковий водний розчин потім змішують з ліпідним розчином, звичайно після додавання нефосфоліпідного ПАР, з отриманням рідкого розчину для інкапсуляції.

Необов'язково, отриманий рідкий розчин інкапсулюють в капсульну оболонку будь-яким відомим способом інкапсуляції.

Композиції, охоплені даним описом, включаючи композиції, описані загалом або з конкретизацією в даній заявці, можуть застосовуватися для пероральної доставки індивіду лікарського засобу, тобто, сполуки формули I або його фармацевтично прийнятної солі, проліків або метаболіту. Відповідно, спосіб за винаходом для доставки такого лікарського засобу індивіду включає пероральне введення описаної вище композиції.

Індивід може являти собою людину або тварину (наприклад, сільськогосподарська, робоча або домашня тварина, тварина, яка утримується в зоопарку, або лабораторна тварина, що використовується як модель), але у важливому варіанті здійснення індивід являє собою людину-пацієнта, потребуючого лікарського засобу, наприклад, для лікування захворювання, що характеризується апоптотичної дисфункції і/або надекспресією антиапоптотичного білка сімейства Bcl-2. Людина може являти собою чоловіка або жінку будь-якого віку. Пацієнт звичайно є дорослою людиною, але спосіб за винаходом може застосовуватися для лікування онкологічного захворювання в дитячому віці, такого як лейкоз, наприклад, гострий лімфолейкоз у педіатричного пацієнта.

Композиція звичайно вводиться в кількості, що забезпечує терапевтично ефективну добову дозу лікарського засобу. У даному описі термін "добова доза" означає кількість лікарського засобу, що вводиться в день, незалежно від частоти введення. Наприклад, якщо індивід отримує стандартну дозу 150 мг два рази на день, то добова доза становить 300 мг. Потрібно розуміти, що використання терміну "добова доза" не має на увазі, що певна кількість дозування обов'язково вводиться один раз на день. Однак в певному варіанті здійснення частота введення складає один раз на день (q.d.), і в даному варіанті здійснення добова доза і стандартна доза є одним і тим же.

Те, що складає терапевтично ефективну дозу, залежить від конкретного сполуки, індивіда (включаючи вигляд і масу тіла індивіда), захворювання (тобто, конкретного типу онкологічного захворювання) що підлягає лікуванню, стадії і/або тягарям захворювання, індивідуальної стійкості індивіда до сполуки, від того, або вводиться сполуки при монотерапії або в комбінації з одним або більше іншими лікарськими засобами, наприклад, іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування онкологічних захворювань, і інших факторів. Таким чином, добова доза може варіюватися в широких межах, наприклад, від приблизно 10 до приблизно 1000 мг. Великі або менші добові дози можуть бути доцільні в певних ситуаціях. Потрібно розуміти, що посилення в даному описі на "терапевтично ефективну" дозу обов'язково вимагає, щоб лікарський засіб був терапевтично ефективним, якщо вводиться тільки одна така доза; звичайно, терапевтична ефективність залежить від композиції, що вводиться повторно, у відповідності зі схемою, що включає доцільну частоту і тривалість введення. Значно переважніше, щоб при достатності вибраної дози для забезпечення сприятливого ефекту з точки зору лікування онкологічного захворювання, її не повинно бути досить для виклику несприятливих побічних ефектів в неприйнятній або недопустимій мірі. Відповідна терапевтично ефективна доза може бути вибрана середнім лікарем або без непотрібного експериментування на основі даного опису і представленого в даній заявці аналізу попереднього рівня техніки з урахуванням таких факторів, як вказані вище. Лікар може, наприклад, почати лікування пацієнта зі злоякісним захворюванням курсовою терапією відносно низькою добовою дозою і титрувати дозу її підвищенням протягом періоду від декількох днів або тижнів, для зниження ризику несприятливих побічних ефектів.

Ілюстративно, прийнятні дози АВТ-263 складають загалом від приблизно 25 до приблизно 1000 мг/день, типовіше, від приблизно 50 до приблизно 500 мг/день або від приблизно 200 до приблизно 400 мг/день, наприклад, приблизно 50, приблизно 100, приблизно 150, приблизно 200, приблизно 250, приблизно 300, приблизно 350, приблизно 400, приблизно 450 або приблизно 500 мг/день, що вводяться при середньому інтервалі між введеннями від приблизно 3 годин до приблизно 7 днів, наприклад, від приблизно 8 годин до приблизно 3 днів, або від

приблизно 12 годин до приблизно 2 днів. У більшості випадків, підходить схема введення один раз на день (q.d.).

Термін "середній інтервал між введеннями доз" в даному описі визначається як проміжок часу, наприклад, один день або один тиждень, розділений на число стандартних доз, введених протягом даного проміжку часу. Наприклад, коли лікарський засіб вводиться три рази на день, близько 8 годин ранку, близько півдня і близько 6 годин вечора, то середній інтервал між введеннями доз становить 8 годин (24-часовий інтервал часу, ділений на 3). Якщо лікарський засіб включається в препаративну форму у вигляді дискретної лікарської форми, такої як таблетка або капсула, то множина (наприклад, від 2 до приблизно 10) лікарських форм, введених в один час, вважається стандартною дозою з метою визначення середнього інтервалу між введеннями доз.

Коли лікарське сполуки являє собою АВТ-263, наприклад, в формі вільної основи АВТ-263 або АВТ-263 біс-НСІ, то кількість добового дозування і інтервал між введеннями доз можуть в деяких варіантах здійснення бути вибрані для підтримки концентрації АВТ-263 в плазмі в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 10 мкг/мл. Таким чином, протягом курсу лікування АВТ-263 відповідно до таких варіантів здійснення рівноважна максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) не повинна загалом перевищувати 10 мкг/мл, а рівноважна мінімальна концентрація в плазмі (C_{min}) загалом не повинна падати нижче приблизно 0,5 мкг/мл. Крім того, бажано вибрати в межах діапазонів, вказаних вище, кількість добового дозування і середній інтервал між введеннями доз, ефективні для забезпечення відносини C_{max}/C_{min} не більше ніж приблизно 5, наприклад, не більше ніж приблизно 3, в рівноважному стані. Потрібно розуміти, що більш довгі інтервали між введеннями доз будуть мати тенденцію приводити до великих відносин C_{max}/C_{min} . Ілюстративно, даний спосіб може забезпечити цільову C_{max} в рівноважному стані від приблизно 3 до приблизно 8 мкг/мл і C_{min} від приблизно 1 до приблизно 5 мкг/мл. Величини C_{max} і C_{min} в рівноважному стані можуть бути встановлені в РК дослідженні у людей, що проводиться у відповідності зі стандартними протоколами, включаючи без обмеження дослідження, прийнятні для регуляторного відомства, такого як Адміністрація харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA).

Коли композиція представлена в формі неінкапсульованої рідини, то композиція може проковтуватися в чистому вигляді, але введення загалом зручніше і приємніше, якщо композиція спочатку розбавляється у прийнятній рідині. Прийнятні рідкі розріджувачі включають без обмеження будь-який водний напій, такий як вода, молоко, фруктовий сік (наприклад, яблучний сік, виноградний сік, апельсиновий сік і т. д.), газований напій, суміш для ентерального живлення, енергетичний напій, чай і кава. Коли має бути використання рідкого розріджувача, композиція повинна змішуватися з розріджувачем з використанням достатнього перемішування (наприклад, струшуванням і/або перемішуванням) для ретельного диспергування композиції в розріджувачем, і вводиться відразу після цього з тим, щоб композиція не відділялася від розріджувача перед проковтуванням. При бажанні, розріджувач може бути в формі частково замороженої кашкоподібної суспензії, такий як смузі. Може використовуватися будь-яка зручна міра розведення, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 100, або від приблизно 5 до приблизно 50 частин об'єму композиції на частину об'єму розріджувача.

Коли композиція представлена в формі капсули, то цілком може проковтуватися від однієї до декількох капсул, звичайно за допомогою води або іншої рідини для сприяння процесу проковтування. Прийнятні речовини капсульної оболонки включають без обмеження желатин (в формі твердих желатинових капсул йди м'яких еластичних желатинових капсул), крохмаль, карагінан і НРМС. Коли система лікарський засіб-носії є рідкою, то загалом переважні м'які еластичні желатинові капсули.

Для введення АВТ-263 відповідно до даного способу, лікарський засіб ілюстративно присутній в фармацевтичній композиції в формі вільної основи АВТ-263 або АВТ-263 біс-НСІ. Може застосовуватися будь-яка композиція АВТ-263 за даним винаходом, як повніше визначено вище.

Оскільки їжа звичайно надає лише невеликий ефект на композиції за даним винаходом, введення за даним винаходом може здійснюватися з їжею і без неї, тобто, в стані після їжі або натщесерце. Загалом, переважно введення композицій за даним винаходом пацієнту не натщесерце.

Композиції за винаходом підходять для застосування при монотерапії або при комбінованій терапії, наприклад, з іншими хіміотерапевтичними засобами або з іонізуючим випромінюванням. Особлива перевага даного винаходу полягає в тому, що воно забезпечує можливість перорального введення один раз на день, схеми, яка зручна для пацієнта, який зазнає лікування іншими перорально лікарськими засобами, що вводяться по схемі один раз на день.

Пероральне введення легко здійсненне самим пацієнтом (пацієнткою) або особою, що здійснює догляд за пацієнтом на будинку; це також зручний шлях введення для пацієнтів в стаціонарі або пансіонатах.

Комбіновані способи лікування включають введення композиції за даним винаходом, наприклад, такої композиції, що містить АВТ-263, одночасно з одним або більше бортезоміду, арбоплатину, цисплатину, циклофосфаміду, дакарбазину, дексаметазону, доцетакселу, доксорубіцину, етопозиду, флударабіну, гідроксидоксорубіцину, іринотекану, паклітакселу, рапаміцину, ритуксимабу, вінкрестину і тому подібних, наприклад, з політерапією, такою як СНОР (циклофосфамід + гідроксидоксорубіцин + вінкрестин + преднізон), RCVР (ритуксимаб + циклофосфамід + вінкрестин + преднізон), R-СНОР (ритуксимаб + СНОР) або DA-ЕРОСН-R (підібрані дози етопозиду, преднізону, вінкрестину, циклофосфаміду, доксорубіцину і ритуксимабу).

Композиція за винаходом, наприклад, композиція, що містить АВТ-263, може вводиться в комбінованій терапії з одним або більш терапевтичними засобами, які включають без обмеження інгібітори ангіогенезу, антипроліферативні засоби, інші стимулятори апоптозу (наприклад, інгібітори Bcl-X_L, Bcl-w і Bfl-1), активатори шляху рецептора смерті, антитіла BiTE (біспецифічний активатор Т-клітин), білки, що зв'язують подвійний варіабельний домен (DVD), інгібітори білків апоптозу (IAP), мікроРНК, інгібітори активованої мітогеном позаклітинної регульованої сигналами кінази, білки багатовалентного зв'язування, інгібітори полімерази поли-ADP (аденозин дифосфат)-рибози (PARP), дрібні інгібіторні рибонуклеїнові кислоти (siРНК), інгібітори кінази, інгібітори рецепторної тирозинкінази, інгібітори Аврора-кінази, інгібітори статеві-подібної кінази, інгібітори bcr-abl-кінази, інгібітори фактора росту, інгібітори COX-2, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID), антимітотичні засоби, алкілюючі агенти, антиметаболіти, інтеркаліруючі антибіотики, платиновмісні хіміотерапевтичні засоби, інгібітори фактора росту, іонізуюче випромінювання, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічних реакцій, імунологічний засоби, антитіла, гормональні види терапії, ретиноїди, дельтоїди, рослинні алкалоїди, інгібітори протеасоми, інгібітори HSP-90, інгібітори гістондеацетилази (HDAC), аналоги пурину, аналоги піримідину, інгібітори MEK, інгібітори CDK, інгібітори рецепторів ErbB2, інгібітори mTOR, а також інші протипухлинні засоби.

Інгібітори ангіогенезу включають без обмеження інгібітори EGFR (рецепторів епідермального фактора росту), інгібітори PDGFR (рецепторів тромбоцитарного фактора росту), інгібітори VEGFR (рецепторів судинного ендотеліального фактора росту), інгібітори TIE2, інгібітори IGF1R, інгібітори матричної металопротеїнази 2 (MMP-2), інгібітори матричної металопротеїнази 9 (MMP-9) і аналоги тромбоспондину.

Приклади інгібіторів EGFR включають без обмеження гефітініб, ерлотиніб, цетуксимаб, EMD-7200, ABX-EGF, HR³, IgA антитіла, TP-38 (IVAX), гібридні білки EGFR, EGF-вакцину, анти-EGFR імуноліпосоми і лапатиніб.

Приклади інгібіторів PDGFR включають без обмеження CP-673451 і CP-868596.

Приклади інгібіторів VEGFR включають без обмежень бевацизумаб, сорафеніб, CP-547632, акситиніб, вандетаніб, AEE788, AZD-2171, пастку VEGF, ваталаніб, пегаптаніб, IM862, пазопаніб, АВТ-869 і ангіозим.

Інгібітори білків сімейства Bcl-2, крім АВТ-263 або представлених в даному описі сполук формули I, включають без обмежень AT-101 (-)(госипол), антисмисловий олігонуклеотид Genasense™, мішенню якого є Bcl-2 (G3139 або облімерсен), IPI-194, IPI-565, АВТ-737, GX-070 (обатоклакс) і тому подібні.

Активатори шляху рецептора смерті включають без обмеження TRAIL, антитіла або інші агенти, які націлені на рецептори смерті (наприклад, DR⁴ і DR⁵), таку як апомаб, конатумумаб, ETR²-ST01, GDC0145 (лексатумумаб), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 і трастузумаб.

Приклади аналогів тромбоспондину включають без обмежень TSP-1, АВТ-510, АВТ-567 і АВТ-898.

Приклади інгібіторів аврора-кінази включають без обмежень VX-680, AZD-1152 і MLN-8054.

Приклад інгібітору поло-подібної кінази включає без обмеження BI-2536.

Приклади інгібіторів bcr-abl-кінази включають без обмеження іматиніб і дасатиніб.

Приклади платиновмісних агентів включають без обмежень цисплатин, карбоплатин, ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин і сатраплатин.

Приклади інгібіторів mTOR включають без обмеження CCI-779, рапаміцин, темсиролімус, еверолімус, RAD001 і AP-23573.

Приклади інгібіторів HSP-90 включають без обмеження гелданіміцин, радицикол, 17-AAG, KOS-953, 17-DMAG, CNF-101, CNF-1010, 17-AAG-nab, NCS-683664, ефунгумаб, CNF-2024, PU3, PU24FC1, VER-49009, IPI-504, SNX-2112 і STA-9090.

Приклади інгібіторів HDAC включають без обмеження субероіланілідгідроксамову кислоту (SAHA), MS-275, вальпроєву кислоту, TSA, LAQ-824, трапоксин і депсипептид.

Приклади інгібіторів MEK включають без обмеження PD-325901, ARRY-142886, ARRY-438162 і PD-98059.

5 Приклади інгібіторів CDK включають без обмеження флавопіридол, MCS-5A, CVT-2584, селицикліб ZK-304709, PHA-690509, BMI-1040, GPC-286199, BMS-387032, PD-332991 і AZD-5438.

10 Приклади інгібіторів COX-2 включають без обмеження целекоксиб, парекоксиб, деракоксиб, АВТ-963, еторикоксиб, лумиракоксиб, BMS-347070, RS 57067, NS-398, валдекоксиб, рофекоксиб, SD-8381, 4-метил-2-(3,4-диметилфеніл)-1-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол, Т-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, СТ-3 і SC-58125.

Приклади NSAID включають без обмеження салсалат, дифлунісал, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, піроксикам, напроксен, диклофенак, індометацин, суліндак, толметин, етодолак, кеторолак і оксапрозин.

15 Приклади інгібіторів ErbB2 рецепторів включають без обмеження CP-724714, канертиніб, трастузумаб, петузумаб, ТАК-165, іонафаміб, GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER², APC-8024, анти-HER/2neu біспецифічне антитіло B7.heR₂IgG3 і HER² трифункціональні біспецифічні антитіла mAB AR-209 і mAB 2B-1.

20 Приклади алкілюючих агентів включають без обмеження N-оксид азотистого іприту, циклофосфамід, іфосфамід, трофосфамід, хлорамбуцил, мелфалан, бусульфат, мітобронітол, карбоксон, тіотепу, ранімусти, німусти, CloretazineTM (ларомусти), AMD-473, алтретамін, AP-5280, апазиксон, бросталіцин, бендамусти, кармусти, естрамусти, фотемусти, глуфосфамід, KW-2170, мафосфамід, мітолактол, ломусти, треосульфат, дакарбазин і темозоломід.

25 Приклади антиметаболітів включають без обмеження метотрексат, 6-меркаптопурин, рибозид, меркаптопурин, 5-фторурацил (5-FU) окремо або в комбінації з лейковорином, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, цитарабін, цитарабін оксфосфат, еноцитабін, S-1, пеметрексед, гемцитабін, флударабін, 5-азацитидин, капецитабін, кладрибін, клофарабін, децитабін, ефлорнітин, етенілцитидин, цитозинарабінозид, гідроксисечовину, TS-1, мелфалан, 30 неларабін, нолатрексед, динамій пеметрексед, пентостатин, пелітрексол, ралітрексед, триапін, триметрексед, видарабін, мікофенольну кислоту, оксфосфат, пантостатин, тіазофури, рибавірин, EICAR, гідроксисечовину і дефероксамін.

35 Приклади антибіотиків включають без обмеження інтеркалюючі антибіотики, акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анаміцин, адріаміцин, блеоміцин, даунорубіцин, доксорубіцин (включаючи ліпосомальний доксорубіцин), елсамітруцин, епірубіцин, гларубіцин, ідарубіцин, мітоміцин C, неморубіцин, неокарзиностатин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, стимуламер, стрептозоцин, валрубіцин, зиностатин і їх комбінації.

40 Приклади агентів, що інгібують топоізомеразу, включають без обмеження акларубіцин, амонафід, белотекан, камптотецин, 10-гідроксикамптотецин, 9-аміокамптотецин, амсакрин, дексразоксан, дифломотекан, іринотекан HCl, едотекарин, епірубіцин, етопозид, ексатекан, бекатекарин, гіматекан, луртотекан, оратецин, BN-80915, мітоксантрон, пірарбуцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид і топотекан.

45 Приклади антитіл включають без обмеження ритуксимаб, цетуксимаб, бевацизумаб, трастузумаб, CD40-специфічні антитіла і IGF1R-специфічні антитіла, chTNT-1/B, денозумаб, едреколомаб, WX G250, заноліумаб, лінтузумаб і тициліумаб.

50 Приклади видів гормональної терапії включають без обмеження севеламер карбонат, рилостан, люліберин, модростан, екземестан, лейпролід ацетат, бусерелін, цетрорелікс, деслорелін, гістрелін, анастрозол, фосрелін, гoserелін, дегарелікс, доксеркальциферол, фадрозол, форместан, тамоксифен, арзоксифен, бікалутамід, абарелікс, трипторелін, фінастерид, фулвестрант, тореміфен, ралоксифен, трилостан, лазофоксифен, лертрозол, флутамід, мегестерол, міфепристон, нілутамід, дексаметазон, преднізон і інші глюкокортикоїди.

Приклади ретиноїдів або дельтоїдів включають без обмеження сеокальцитол, лексакальцитол, фенретилід, аліретиноїн, третиноїн, бексаротен і LGD-1550.

55 Приклади рослинних алкалоїдів включають без обмеження вінкрестин, вінбластин, віндезин і вінорелбін.

Приклади інгібіторів протеасоми включають без обмеження бортезоміб, MG-132, NPI-0052 і PR-171.

60 Приклади імунологічних засобів включають без обмеження інтерферони і численні інші засоби, що посилюють імунітет. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гамма-1a, інтерферон гамма-1b,

інтерферон гамма-п1 і їх комбінації. Інші засоби включають філграстим, лентинан, сизофілан, жива вакцина БЦЖ, убенімекс, WF-10 (терахлордекаоксид або TCDO), алдеслейкін, алемтузумаб, BAM-002, дакарбазин, даклізумаб, денілейкін, гемтузумаб озогаміцин, ібритумомаб, іміквімод, ленограстим, вакцина проти меланоми, молграмостим, саргарамостим, тасонермін, теклейкін, тималасин, тозитумомаб, імунотерапевтичний засіб Virulizin™, що випускається компанією Lorus Pharmaceuticals, Z-100 (специфічна речовина від компанії Maruyama або SSM), Zevalin™ (90Y-ібритумомаб тіуксетан), епратузумаб, мітумомаб, ореговомаб, пемтумомаб, Provenge™ (сипулейцел-Т), тецелейкін, Therocys™ (БЦЖ), антитіла проти антигенна 4 цитотоксичних лімфоцитів (CTLA4) і засобу, здатні блокувати CTLA4, такі як MDX-010.

Приклади модифікаторів біологічної реакції являють собою засоби, які модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні реакції, такі як виживання, зростання або диференціація тканинних клітин для напряду їх на наявність протиопухлинної активності. Такі засоби включають без обмеження хрестин, лентинан, сизофуран, піцибаніл, PF-3512676 і убенімекс.

Приклади аналогів піримідину включають без обмеження 5-фторурацил, флоксурин, доксифлуридин, ралтітрексед, цитарабін, цитозин арабінозид, флударабін, триацетилуридин, троксацитабін і гемцитабін.

Приклади аналогів пурину включають без обмеження меркаптопурин і тіогуанін.

Приклади антимітотичних засобів включають без обмеження N-(2-((4-гідроксифеніл)аміно)піридин-3-іл)-4-метоксибензолсульфонамід, паклітаксел, доцетаксел, ларотаксел, епотилон D, PNU-100940, батабулін, іксабепілон, патупілон, XRP-9881, вінфлунін і ZK-EPO (синтетичний епотилон).

Приклади променевої терапії включають без обмеження зовнішню пучкову променеву терапію (XBRT), телетерапію, брахітерапію, променеву терапію герметизованим джерелом і променеву терапію не герметизованим джерелом.

ВіТЕ антитіла являють собою біспецифічні антитіла, які спрямовують Т-клітини для атаки ракових клітин одночасним зв'язуванням двох клітин. Потім Т-клітини атакують злоякісні клітини-мішені. Приклади ВіТЕ антитіл включають без обмеження адекатумомаб (Micromet MT201), блінатумомаб (Micromet MT103) і тому подібні. Без обмеження теорією, один з механізмів, за допомогою яких Т-клітини викликають апоптоз злоякісних клітин-мішеней, являє собою екзоцитоз цитолітичних гранулярних компонентів, які включають перфорин і гранзим В. В цього зв'язку було показано, що Bcl-2 зменшує індукцію апоптозу перфорином і гранзимом В. Ці дані свідчать про те, що інгібування Bcl-2 може посилити цитотоксичні ефекти, викликані Т-клітинами при націленні на злоякісні клітини (Sutton et al. (1997) J. Immunol. 158:5783-5790).

сіРНК являють собою молекули, що мають основи ендегенної РНК або хімічно модифіковану нуклеотиди. Модифікації не усувають клітинну активність, але швидше додають збільшену стійкість і/або збільшену клітинну активність. Приклади хімічних модифікацій включають фосфортіоатні групи, 2'-деоксинуклеотиди, що 2'-ОСН₃-містять рибонуклеотиди, 2'-F-рибонуклеотиди, 2'-метоксиетил рибонуклеотиди, їх комбінації і тому подібні. сіРНК можуть мати довжини (наприклад, 10-200 пар основ), що варіюються і структури (наприклад, "шпильки", одиночні/подвійні нитки, петлі, односторонні розриви/пропуск, помилкові спаровування основ) і обробляються в клітках для забезпечення активного генного сайленсингу. Двониткові сіРНК (dsРНК) можуть мати однакове число нуклеотидів на кожній нитці (тупі кінці) або асиметричні кінці ("липкі" кінці ДНК). Зв'язання 1-2 нуклеотидів може бути присутнім на смисловій і/або антисмисловій нитці, а також бути присутнім на 5'- і/або 3'-кінцях даної нитки. Наприклад, було показано, що сіРНК, націлені на Mcl-1, посилюють активність АВТ-263 (Tse et al. (2008) Cancer Res. 68:3421-3428 і посилання у вказаній публікації).

Мультивалентні зв'язувальні білки являють собою зв'язувальні білки, що містять два або більше зв'язувальних антигенні сайтів. Отримані методами білкової інженерії мультивалентні зв'язувальні білки мають три або більш зв'язувальних антигенні сайтів і загалом є антитілами, що природно не зустрічаються. Термін "мультиспецифічний зв'язувальний білок" означає зв'язувальний білок, здатний зв'язувати дві або більш споріднених або неспоріднених мішені. Білки, зв'язувальні подвійну варіабельний домен (DVD), являють собою чотиривалентні або мультивалентні зв'язувальні білки, що містять два або більш зв'язувальних антигенні сайтів. Такі DVD можуть бути моноспецифічними (тобто, здатними зв'язувати один антиген) або мультиспецифічними (тобто, здатними зв'язувати два або більше антигени). Зв'язувальні DVD білки, що містять два DVD поліпептиди важких ланцюгів і два DVD поліпептиду легких ланцюгів називаються DVD імуноглобулінами. Кожна половина DVD Ig містить DVD поліпептид важкого ланцюга, DVD поліпептид легкого ланцюга і два зв'язувальних антигени сайту. Кожний

зв'язувальний сайт містить варіабельний домен важкого ланцюга і варіабельний домен легкого ланцюга при загальному числі 6 CDR, що беруть участь в зв'язуванні антигену на сайт зв'язування антигену.

Інгібітори PARP включають без обмеження ABT-888, олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 і тому подібні.

Додатково або альтернативно, композиція за даним винаходом може вводитися при комбінованій терапії з одним або більше протипухлинними засобами, вибрану з ABT-100, N-ацетилколхінол-О-фосфат, ацитретин, АЕ-941, аглікон протопанаксادیол, арглабін, триоксид миш'яку, адсорбована ад'ювантом AS04 вакцина проти HPV, L-аспарагіназа, атаместан, атрасентан, AVE-8062, босентан, канфосфамід, Canvaxin™, катумаксомаб, SeaVac™, целмолейкін, комбрестатин А4Р, контусуген ладеновек, Cotara™, ципротерон, деоксикоформіцин, дексразоксан, N, N-діетил-2-(4-(фенілметил)фенокси)етанамін, 5,6-диметилксантенон-4-оцтову кислоту, докозагексаєноєву кислоту/паклітаксел, дискодермолід, ефапроксирал, ензастаурин, епотилон В, етинілурацил, екзисулід, фалімарев, Gastrimmune™, вакцину GMK, GVAX™, галофугінон, гістамін, гідроксикарбамід, ібандронову кислоту, ібритумомаб тіуксетан, IL-13-PE38, іналімарев, інтерлейкін 4, KSB-311, ланреотид, леналідомід, лонафарніб, ловастатин, 5,10-метилентетрагідрофолат, міфамуртид, мілтефозин, мотексафін, облімерсен, OncoVAX™, Osidem™, стабілізовані альбуміном наночистинки паклітакселу, паклітаксел поліглумекс, памідронат, панітумумаб, пегінтерферон альфа, пегаспаргазу, феноксодіол, полі(І)-полі(С12U), прокарбазин, ранпірназу, ребімастат, рекомбінантну чотиривалентну вакцину проти вірусу папіломи людини, скваламін, стауроспорин, вакцину STn-KLH, Т4 ендонуклазу V, тазаротен, 6,6',7,12-тетраметокси-2,2'-диметил-1β-бербаман, талідомід, TNFerade™, 131І-тозитумумаб, трабектедин, триазон, фактор некрозу пухлини, Ukrain™, вакцина проти коров'ячої оспи-MUC-1, L-валін-L-боропролін, Vitaxin™, вітеспен, золедронову кислоту і зорубіцин.

У одному варіанті здійснення композиція за винаходом, наприклад, така композиція, яка містить ABT-263, вводиться в терапевтично ефективній кількості потребуючому неї індивіду для лікування захворювання, при якому надмірно експресований один або більше з антиапоптотичного білка Bcl-2, антиапоптотичного білка Bcl-X_L і антиапоптотичного білка Bcl-w.

У іншому варіанті здійснення композиція за винаходом, наприклад, така, яка містить ABT-263, вводиться в терапевтично ефективній кількості потребуючому неї індивіду для лікування захворювання, пов'язаного з аномальним клітинним зростанням, і/або порушенням регуляції апоптозу.

Приклади таких захворювань включають без обмеження раку, мезотеліому, рак сечового пузиря, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови і шиї, шкіряну або внутрішньоочну меланому, рак яєчників, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, рак кісток, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак шлунково-кишкової системи (шлунка, товстої і прямої кишки і/або 12-перстної кишки), хронічний лімфолейкоз, гострий лімфолейкоз, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак надниркових залоз, саркому м'якої тканини, раку уретри, раку статевого члена, раку сім'яників, печінковоклітинного раку (печінки і/або жовчних протоків), первинну або повторну пухлину центральної нервової системи, первинну або повторну пухлину мозку, хворобу Ходжкіна, хронічний або гострий лейкоз, хронічний мієлолейкоз, лімфоцитарну лімфому, лімфобластичний лейкоз, фолікулярну лімфому, лімфоїдні злоякісні захворювання Т-клітинного або В-клітинного походження, меланому, множинну мієлому, рак ротової порожнини, недрібноклітинний рак легенів, рак передміхурової залози, дрібноклітинний рак легенів, рак нирки і/або сечоводу, печінковоклітинну карциному, карциному ниркоподібної миски, новоутворення центральної нервової системи, первинної лімфому центральної нервової системи, неходжкінську лімфому, пухлини спінальної осі гліому стовбура мозку, аденому гіпофізу, рак кори надниркових залоз, жовчного міхура, рак селезінки, холангіокарциному, фібросаркому, нейробластоми, ретинобластоми або їх комбінацію.

У більш конкретному варіанті здійснення композиція за винаходом, наприклад, така як композиція, що містить ABT-263, водиться в терапевтично ефективній кількості індивіду, що її потребує, для лікування раку сечового пузиря, раку мозку, раку молочної залози, раку кісткового мозку, раку шийки матки, хронічного лімфолейкозу, гострого лімфолейкозу, раку ободової і прямої кишки, раку стравоходу, печінковоклітинного раку, лімфобластичного лейкозу, фолікулярної лімфому, лімфоїдні злоякісні захворювання Т-клітинного або В-клітинного походження, меланому, мієлогенний лейкоз, мієлому, рак ротової порожнини, рак яєчників,

недрібноклітинний рак легенів, рак передміхурової залози, дрібноклітинний рак легенів або рак селезінки.

Відповідно до будь-яких варіантів здійснення композиція вводиться при монотерапії або комбінованій терапії з одним або більше додатковими терапевтичними засобами.

Наприклад, спосіб лікування мезотеліоми, раку сечового міхура підшлункової залози раку шкіри, раку голови і шиї, шкірної або внутрішньоочної меланоми, раку яєчників, раку молочної залози, раку матки, карциноми фаллопієвих труб, карциноми ендометрію, карциноми шийки матки, карциноми піхви, карциноми вульви, раку кісток, раку ободової кишки, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунка, раку шлунково-кишкової системи (шлунка, товстої і прямої кишки і/або 12-палої кишки), хронічного лімфолейкозу, гострого лімфолейкозу, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку ендокринної системи, раку щитовидної залози, раку паразитовидної залози, раку надниркових залоз, раку м'яких тканин, раку уретри, раку статевого члена, раку сім'яників, печінковоклітинного раку (печінки і/або жовчних протоків), первинної або вторинної пухлини центральної нервової системи, первинної або вторинної пухлини мозку, хвороби Ходжкіна, хронічного або гострого лейкозу, хронічного мієлолейкозу, лімфоцитарної лімфоми, лімфобластичного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, множинної мієломи, раку ротової порожнини, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легенів, раку нирки і/або сечоводу, печінковоклітинної карциноми, карциноми ниркоподібної миски, новоутворень центральної нервової системи, первинної лімфоми центральної нервової системи, неходжкінської лімфоми, пухлин спінальної осі, гліоми стовбур мозку, аденоми гіпофізу, раку кори надниркових залоз, раку жовчного міхура, раку селезінки, холангіокарциноми, фібросаркоми, нейробластоми, ретинобластоми або їх комбінацію, включає введення індивіду терапевтично ефективних кількостей (а) композиції за винаходом, такої як композиція, що містить АВТ-263, і (b) одного або більше з етопозиду, вінкристину, СНОР, ритуксимабу, рапаміцину, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R або бортезомібу.

У конкретних варіантах здійснення композиція за винаходом, наприклад, така композиція, яка містить АВТ-263, вводиться в терапевтично ефективній кількості індивіду, який її потребує, при монотерапії або комбінованій терапії з етопозидом, вінкристином, СНОР, ритуксимабом, рапаміцином, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R або бортезомібом в терапевтично ефективній кількості для лікування лімфоїдних злоякісних захворювань, таких як В-клітинна лімфома або неходжкінська лімфома.

У інших конкретних варіантах здійснення композиція за винаходом, наприклад, така композиція, яка містить АВТ-263, вводиться в терапевтично ефективній кількості індивіду, який її потребує, при монотерапії або комбінованій терапії з етопозидом, вінкристином, СНОР, ритуксимабом, рапаміцином, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R або бортезомібом в терапевтично ефективній кількості для лікування хронічного лімфолейкозу або гострого лімфолейкозу.

Даний винахід також стосується способу підтримки в кровотоці у пацієнта, що страждає на онкологічне захворювання, терапевтично ефективної концентрації в плазмі АВТ-263 і/або одному або більше його метаболітів, що включає введення індивіду фармацевтичної композиції, що містить систему лікарський засіб-носії, яка містить АВТ-263 або його фармацевтично прийнятну сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт, в розчині по суті в неводному носії, який містить фосфоліпідний компонент і фармацевтично прийнятний солюбілізує компонент, в кількості дозування, еквівалентній кількості від приблизно 50 до приблизно 500 мг АВТ-263 в день, через середній інтервал між введеннями від приблизно 3 годин до приблизно 7 днів.

Те, що складає терапевтично ефективну концентрацію в плазмі, залежить, нарівні з іншими аспектами, від конкретного онкологічного захворювання, що є у пацієнта, його стадії, тяжкості і агресивності онкологічного захворювання і шуканого виходу (наприклад, стабілізації, зниження росту пухлини, скорочення об'єму пухлини, зниженого ризику метастазування і т. д.). Особливо переважно, щоб при концентрації в плазмі, достатній для забезпечення сприятливого ефекту з точки зору лікування онкологічного захворювання, вона не була достатньою для виклику несприятливого побічного ефекту в неприйнятній або недопустимій мірі.

Для лікування онкологічних захворювань загалом і лімфоїдних злоякісних захворювань, таких як лімфома Ходжкіна, зокрема, концентрація АВТ-263 повинна в більшості випадків підтримуватися в діапазоні від приблизно 0,5 до приблизно 10 мкг/мл. Таким чином, під час курсу терапії АВТ-263, рівноважна C_{\max} не повинна загалом перевищувати приблизно 10 мкг/мл, а рівноважна C_{\min} не повинна загалом падати нижче приблизно 0,5 мкг/мл. Додатково, було б бажано в межах представлених вище діапазонів кількості добового дозування і середніх інтервалів між введеннями доз вибрати такі, які ефективні для забезпечення відношення C_{\max}/C_{\min} не більше ніж приблизно 5, наприклад, не більше ніж приблизно 3, в рівноважному

стані. Потрібно розуміти, що більш тривалі інтервали між введеннями будуть мати тенденцію приводити до великих відношень C_{\max}/C_{\min} . Ілюстративно, спосіб за даним винаходом може бути націлений на досягнення в рівноважному стані C_{\max} АВТ-263 від приблизно 3 до приблизно 8 мкг/мл і C_{\min} від приблизно 1 до приблизно 5 мкг/мл.

Відповідно до даного варіанту здійснення кількість добового дозування, ефективна для підтримки терапевтично ефективного рівня АВТ-263 в плазмі, від приблизно 50 до приблизно 500 мг. У більшості випадків, прийнятна кількість добового дозування складає від приблизно 200 до приблизно 400 мг. Ілюстративно, кількість добового дозування може становити, наприклад, приблизно 50, приблизно 100, приблизно 150, приблизно 200, приблизно 250, приблизно 300, приблизно 350, приблизно 400, приблизно 450 або приблизно 500 мг.

Відповідно до даного варіанту здійснення середній інтервал між введеннями доз, ефективний для підтримки терапевтично ефективного рівня АВТ-263 в плазмі, складає від приблизно 3 годин до приблизно 7 днів. У більшості випадків, прийнятний середній інтервал між введеннями складає від приблизно 8 годин до приблизно 3 днів або від приблизно 12 годин до приблизно 2 днів. Часто підходить схема введення один раз на день (q.d.).

Для даного варіанту здійснення АВТ-263 ілюстративно присутній в фармацевтичній композиції в формі вільної основи АВТ-263 або АВТ-263 біс-НСІ. Може використовуватися будь-яка композиція АВТ-263 за даним винаходом, як більш детально визначено вище.

Як і в інших варіантах здійснення, введення відповідно до даного варіанту здійснення може здійснюватися з їжею або без неї в стані насичення або натщесерце. Загалом, переважно вводити пацієнту композиції за даним винаходом не натщесерце.

Додаткова релевантна інформація відносно даного винаходу є в недавно опублікованій статті Tse et al. (2008) Cancer Res. 68:3421-3428, дані, додаткові до неї, є на сайті Cancer Research Online (cancerres.aacrjournals.org/). Вказана стаття і її додаткові дані повністю включені в даний опис шляхом посилання.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади ілюструють винахід або проблеми, що долається винаходом, але не розглядаються як обмежувальні. Характеристика конкретного варіанту здійснення як несприятливого або не вибраного для отримання прототипічної препаративної форми необов'язково значить, що такий варіант здійснення повністю не функціональний або не входить в об'єм винаходу. Фахівець в даній галузі на основі представленого повного опису може отримати прийнятні препаративні форми, навіть використовуючи інгредієнти, які показані як недостатньо оптимальні.

Приклад 1: Розчинність батьківського АВТ-263 і його біс-гідрохлориду в ліпідних розчинниках. Розчинність батьківського АВТ-263 (вільна основа, кристалічна Форма І) і солі біс-НСІ АВТ-263 тестували в різноманітних ліпідних розчинниках і сумішах розчинників в умовах навколишнього середовища. Поки немає представленої вище в даному описі ідентифікації розчинники, що мають торгові марки в даному дослідженні, являють собою наступні (при бажанні, по суті еквівалентні продукти від інших виробників можуть бути замінені):

Miglyol 810™ від компанії Sasol: каприлові/капринові тригліцериди;
Carmul MCM™ від компанії Abitec: гліцерил каприлат/капрат;
Captex 300™ від компанії Abitec: каприлові/капринові тригліцериди;
Labrafil M 2125 CS™ від компанії Gattefosse: гліцериллінолеат поліоксietилу;
Tween 20™ від компанії Uniqema: полісорбат 20;

Labrasol™ від компанії Gattefosse: гліцерилкаприлат/капрат поліоксietилу;
Cremophor RH40™: гідрогенізована рицинова олія поліоксietилу (40).

"PE-91" являє собою Phosal 53 MCT™ + етанол, 9:1 по об'єму. "LOT-343" являє собою Labrafil M 1944 CS™ + олеїнова кислота + Tween 80™, 30:40:30 по масі.

Дана розчинність представлена в таблиці 4. В деяких випадках, вказаних в таблиці 4 зірочкою (*), розчинність була спочатку високою, але після відстоювання відбувалося осадження.

Таблиця 4

Розчинність (мг/г) батьківського ABT-263 і солі біс-НСІ в ліпідних розчинниках

Розчинник	Батьківська (Форма І)	Сіль біс-НСІ
кукурудзяна олія	<86	<104
кунжутна олія	<75	<80
рицинова олія	*	>78,8
Miglyol 810™	<76	<84
Lipoid S75™ MCT	150 200	48,9
Phosal 53 MCT™	>300	n.d.
олеїнова кислота	>514	<498
Imwitor 742™	*	>245
Carmul MCM™	*	>321
Carmul PG-8™	*	<43
Carmul PG-12™	*	<39
Captex 300™	*	<52
Labrafil M 1944 CS™	>265	<45
Labrafil M 2125 CS™	>290	<44
PEG-400	>200	>278
пропіленгліколь	*	>337
Tween 20™	>256	>176
Tween 80™	>256	>125
Labrasol™	>242	>292
Cremophor RH40™	>226	n.d.
полоксамер 124	>231	<41
PE-91	>250	89
LOT-343	>479	n.d.

n.d. не визначалося

Приклад 2: Змішуваність потрійних систем ексципієнтів з батьківським ABT-263 і сіллю біс-НСІ

- 5 Потрійні системи, що складаються з двох розчинників і ПАР, оцінювали на змішуваність і розчинність лікарського засобу з використанням 20 % мас. вільної основи ABT-263 або 10 % мас. біс-НСІ солі ABT-263. Оцінювані розчинники включали Labrafil M 1944 CS™, Imwitor 742™, олеїнову кислоту, Carmul PG-8™, Carmul PG-12™, Lauroglycol 90™ (пропіленгліколь монолаурилат, що випускається компанією Gattefosse) і Phosal 53 MCT™. Оцінювані ПАР
- 10 включали Tween 80™, Cremophor RH40™, Gelucire 44/14™ (гліцериллаурат поліоксіетилену, що випускається компанією Gattefosse) і Labrasol™. Дані представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Змішуваність потрійних систем і розчинність батьківського ABT-263 і біс-НСІ солі

Потрійна система	% мас.	Змішуваність ексципієнтів	Розчинність ABT-263	
			10 % сіль	20 % вільна основа
Labrafil M 1944 CS™	30:45:25	√	√	×
Imwitor 742™	40:35:25	√	√	×
Tween 80™	30:40:30	√	√	×
(LIT системи)	40:30:30	√	√	×
Labrafil M 1944 CS™	30:45:25	√	√	√
олеїнова кислота	40:35:25	√	√	√
Tween 80™	30:40:30	√	√	√
(LOT системи)	40:30:30	√	√	√

Продовження таблиці 5

Capmul PG-8™	45:30:25	√	×	×
Labrafil M 1944 CS™	35:40:25	√	×	×
Tween 80™	40:30:30	√	×	×
(C8LT системи)	30:40:30	√	×	×
Capmul PG-12™	45:30:25	√	√	√
Labrafil M 1944 CS™	35:40:25	√	√	√
Tween 80™	40:30:30	√	√	√
(C12LT системи)	30:40:30	√	√	√
Imwitor 742™ Labrafil M 1944 CS™ Cremophor RH40™ (ILC системи)	45:30:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	35:40:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:30:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
	30:40:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
	60:30:10	√	√	×
	50:40:10	√	√	×
	50:30:20	√	√	×
Labrafil M 1944 CS™ олеїнова кислота Cremophor RH40™ (LOC системи)	40:40:20	√	√	×
	30:45:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:35:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	30:40:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:30:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
	30:60:10	√	√	√
	40:50:10	√	√	√
Capmul PG-8™ Labrafil M 1944 CS™ Cremophor RH40™ (C8LC системи)	30:50:20	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:40:20	×	N/A (носії незмішуваний)	
	45:30:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	35:40:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:30:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
	30:40:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
	60:30:10	√	×	×
Capmul PG-12™ Labrafil M 1944 CS™ Cremophor RH40™ (C12LC системи)	50:40:10	√	×	×
	50:30:20	√	×	×
	40:40:20	√	×	×
	45:30:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	35:40:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:30:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
	30:40:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
Lauroglycol 90™ Labrafil M 1944 CS™ Cremophor RH40™ (LLC системи)	60:30:10	√	√	√
	35:40:25	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:30:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
	30:40:30	×	N/A (носії незмішуваний)	
Imwitor 742™ Labrafil M 1944 CS™ Gelucire 44/14™ (ILG системи)	60:30:10	×	N/A (носії незмішуваний)	
	50:40:10	×	N/A (носії незмішуваний)	
	50:30:20	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:40:20	×	N/A (носії незмішуваний)	
олеїнова кислота Labrafil M 1944 CS™ Gelucire 44/14™ (OLG системи)	60:30:10	×	N/A (носії незмішуваний)	
	50:40:10	×	N/A (носії незмішуваний)	
	50:30:20	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:40:20	×	N/A (носії незмішуваний)	
Capmul PG-8™ Labrafil M 1944 CS™ Gelucire 44/14 (C8LG системи)	60:30:10	×	N/A (носії незмішуваний)	
	50:40:10	×	N/A (носії незмішуваний)	
	50:30:20	×	N/A (носії незмішуваний)	
	40:40:20	×	N/A (носії незмішуваний)	

Продовження таблиці 5

Lauroglycol 90™	60:30:10	×	N/A (носій незмішуваний)	
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	×	N/A (носій незмішуваний)	
Gelucire 44/14™	50:30:20	×	N/A (носій незмішуваний)	
(LLG системи)	40:40:20	×	N/A (носій незмішуваний)	
Imwitor 742™	60:30:10	✓	✓	×
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	✓	✓	×
Labrasol™	50:30:20	✓	✓	×
(ILL системи)	40:40:20	✓	✓	×
олеїнова кислота	60:30:10	✓	✓	✓
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	✓	✓	✓
Labrasol™	50:30:20	✓	✓	✓
(OLL системи)	40:40:20	✓	✓	✓
Capmul PG-8	60:30:10	✓	×	×
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	✓	×	×
Labrasol™ (C8LL системи)	50:30:20	✓	×	×
	40:40:20	✓	✓	✓
Lauroglycol 90™	60:30:10	✓	✓	×
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	✓	✓	×
Labrasol™	50:30:20	✓	✓	✓
(LLL системи)	40:40:20	✓	✓	✓

5 Все перевірені потрібні ексципієнти, що містять 10-20 % Gelucire 44/14™, виявляли незмішуваність. Більшість перевірених систем, що містять більше ніж 20 % Cremophor RH40™, також виявили незмішуваність. Тільки в деяких системах ексципієнти були змішуваними з ABT-263 в формі вільної основи або з сіллю біс-HCl в тестованих концентраціях.

Дані по інших потрібних системах, що містять ексципієнти на основі фосфатидилхоліну, представлені в прикладі 8, таблицях 10 і 11.

Приклад 3: Хімічна стійкість вільної основи і солі біс-HCl ABT-263 в ліпідному розчині

10 Попередні дослідження стійкості проводили для забезпечення можливості порівняння біс-о-біс ліпідних розчинів ABT-263 в формі солі біс-HCl і вільної основи. ABT-263 розчиняли в двох окремих наборах ліпідних носіїв, Phosal 53 MCT™/етанол (9:1 по об'єму; "PE-91") і Labrafil M 1944 CS™/олеїнова кислота/Tween 80™ (30:40:30 по масі; "LOT-343"). Антиоксиданти не включали в склад і не виконували продування азотом вільного простору над продуктом в контейнері. Після старіння зразків при 40 °C (стресова умова) протягом терміну до 3 тижнів, аналіз загальної кількості сульфоксидів указав на те, що вільна основа була значно стійкішою, ніж сіль біс-HCl, в тестованих розчинах (таблиця 6). Загальний вміст продуктів розпаду також показав аналогічну тенденцію (дані не показані). Збільшення рівня продуктів розпаду супроводжувалося зміною кольору. Розчини солі біс-HCl після старіння виявили виражене потемніння кольору, тоді як розчини вільної основи виявляли дуже невелику зміну кольору.

Таблиця 6

Утворення сульфоксиду в ліпідних розчинах вільної основи і солі біс-HCl ABT-263

Час (тижні)	% мас./мас. загальної кількості сульфоксидів			
	Розчин А		Розчин В	
	Вільна основа 25 мг/мл	Сіль біс-HCl 25 мг/мл	Вільна основа 100 мг/мл	Сіль біс-HCl 100 мг/мл
0	0,05	0,07	2,49	2,24
1	0,27	0,79	3,70	7,15
2	0,53	1,90	4,11	37,52
3	0,84	3,44	немає даних	немає даних

Приклад 4: Хімічна стійкість вільної основи ABT-263 в різних ліпідних розчинах

Хімічну стійкість вільної основи АВТ-263 в розчині в різних ліпідних ексципієнтах оцінювали проведенням двотижневого стресового тесту при 40 °С без антиоксидантів і продування азотом. Результати представлені в таблиці 7.

Таблиця 7

Утворення сульфоксиду в ліпідних розчинах вільної основи АВТ-263

Ліпідний розчинник	Концентрація (мг/г)	Загальна кількість сульфоксидів у % мас./мас.		
		Вихідна	1 тиждень	2 тижні
Lipoid S75™ MCT	100	0,21	0,33	0,51
Imwitor 742™	25**	0,25	0,20	0,14
Capmul PG-8™	25**	0,21	0,25	0,19
Tween 80™	100	0,20	0,59	0,84
Crillet 4HP™	100	0,18	0,44	0,64
Plurol Oleique CC497™***/Lipoid S75™ MCT 50:50 об./об.	50**	0,31	2,41	6,26
Labrafil M 1944 CS™	100	0,30	5,86	9,16
олеїнова кислота (надочищена)	100	0,04	0,18	0,29
Phosal 53 MCT™/етанол 9:1 об./об.	50	n.d.	0,14	0,18

* сульфоксид аналізували у вигляді максимального % відносно такого АВТ-263

** нижчу концентрацію використовували через низьку розчинність лікарського засобу в ліпідному носії

*** полігліцерил олеат, що випускається компанією Gattefosse

n.d. що не виявляється

5

Можна зробити наступне узагальнення з приведенного вище дослідження.

- Дуже невелике або лише незначне зростання вмісту сульфоксидів спостерігалось в ліпідних ексципієнтах на основі фосфатидилхоліну, таких як Phosal 53 MCT™ або Lipoid S75™ MCT.

10 - Дуже невелике або лише незначне зростання вмісту сульфоксидів спостерігалось в Imwitor 742™, Capmul PG-8™ в олеїновій кислоті (надочищеного сорту).

- Помірне зростання кількості сульфоксиду спостерігалось в Tween 80™. Розпад сповільнювався, коли використали чистіші сорти полісорбату 80 (Crillet 4HP™).

- Labrafil M 1944 CS™ і Plurol Oleique CC497™ були пов'язані зі значним розпадом АВТ-263.

15 Обидва вказані ексципієнти містять олеїнову кислоту в своїй структурі, і відомо, що ненасичена природа олеїнової кислоти сприяє реакції окиснення. Це може бути причиною хімічної нестійкості лікарського засобу у вказаних ексципієнтах.

Приклад 5: Хімічна стійкість вільної основи АВТ-263 в системах потрібних ліпідних розчинів

20 Хоча виявилось, що АВТ-263 стійкий в надочищеній олеїновій кислоті протягом двотижневого стресового тесту прикладу 4, подальший тест з використанням багатокомпонентних носіїв показав, що розчини лікарського засобу, які містять олеїнову кислоту, вели до зміни кольору після стояння. Порівняльне дослідження зберігання проводили при навколишній температурі з використанням розчинів АВТ-263 в Imwitor 742™/олеїнової кислоті/Tween 80™ (30:40:30 по масі; "IOT-343") і Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/Tween 80™ (40:40:20 по масі; "IPT-442"). Сам носій IOT-343 був безбарвним, і додавання вільної основи АВТ-263 в кількості 10 % мас. до носія робило його лише трохи жовтуватим, але колір отриманого в результаті АВТ-263 значно темнів після зберігання. Це відрізнялося від розчину вільної основи АВТ-263 в кількості 10 % мас. в розчині IPT-442, який спочатку мав жовтий колір, але лише трохи темнів після зберігання. Аналіз ВЕРХ двох розчинів лікарського засобу після зберігання в умовах навколишнього середовища протягом 3 місяців підтвердив, що зміна кольору корелювалось з розпадом (загальний вміст сульфоксиду становив 1,3 % для системи IOT-343 і 0,5 % для системи IPT-442). Тому, олеїнова кислота була виключена з ліпідних ексципієнтів, що підлягають використанню для препаративної форми АВТ-263 у вигляді капсул, що заповнюються рідиною.

Подальше стресове дослідження ліпідних розчинів вільної основи ABT-263 з використанням різних потрійних ліпідних комбінацій показало, що Labrafil M 1944 CS™ був також пов'язаний зі значним окиснювальним розпадом ABT-263. Як показано результатами тритижневого стресового тесту, представленими в таблиці 8, препаративні форми, що містять Labrafil M 1944 CS™, показали значне наростання кількості сульфоксиду після зберігання при 40 °C без антиоксиданту і продування азотом. З іншого боку, розчин ABT-263 в Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/Tween 80™ (20:50:30 по масі; "IPT-253"), який не містив ні олеїнову кислоту, ні Labrafil M 1944 CS™, виявив набагато підвищену хімічну стійкість, в порівнянні з іншими тестованими препаративними формами, а саме, Labrafil M 1944 CS™/олеїнова кислота/Tween 80™ (30:40:30 по масі; "LOT-343") і Labrafil M 1944 CS™/Imwitor 742™/Tween 80™ (40:30:30 по масі; "LIT-433"). Тому, і Labrafil M 1944 CS™, а також і олеїнова кислота були виключені з ліпідних ексципієнтів, що підлягають використанню для препаративної форми ABT-263 у вигляді капсул, що заповнюються рідиною.

Таблиця 8

Утворення сульфоксиду в потрійних ліпідних розчинах вільної основи ABT-263

Потрійна система ліпідного розчинника	Концентрація (мг/г)	3 % мас./мас. загальної кількості сульфоксидів*			
		Вихідна	1 тиждень	2 тижні	3 тижні
LOT-343	100	2,49	3,70	4,11	немає даних
LIT-433	100	0,21	3,20	5,13	немає даних
LIT-433	150	0,23	2,28	3,61	3,80
IPT-253	150	n.d.	0,26	0,47	0,56

* сульфоксид аналізували в вигляді максимального % відносно такого ABT-263
n.d. що не виявляється

Приклад 6: Тестування антиоксидантів для вільної основи ABT-263 в системах ліпідних розчинів

Ефективність різних антиоксидантів в інгібуванні окиснювального розпаду оцінювали в ліпідних розчинах, що містять вільну основу ABT-263 в концентрації 100 мг/г в двох різних системах ліпідних розчинів: (1) Lipoid S75™ MCT і (2) потрійній ліпідній системі (LIT-433; див. вище). Остання була навмисно вибрана як система, що сприяє значному розпаду за короткий час, як скринінг антиоксидантів. Утворення сульфоксиду протягом двотижневого стресового тесту при 40 °C при продуванні азотом показано в таблиці 9.

Таблиця 9

Вплив антиоксидантів на утворення сульфоксиду в розчинах вільної основи ABT-263

Антиоксидант	Концентрація антиоксиданту	3 % мас./мас. загальної кількості сульфоксидів*					
		В Lipoid S75™ MCT			В LIT-433		
		Вихідна	1 тиждень	2 тижні	Вихідна	1 тиждень	2 тижні
немає		0,06	0,42	0,68	0,21	3,20	5,13
аскорбілпальмітат	100 % молярний**	n.d.	n.d.	n.d.	0,31	1,37	2,07
ВНА	100 % молярний**	0,13	0,26	0,30	0,43	2,25	3,66
ВНТ	100 % молярний**	0,08	0,17	0,27	0,37	2,07	3,40
метабісульфіт Na***	0,1 % (мас./мас.)	каламутний розчин			0,18	1,95	3,07
тіосульфат Na***	0,1 % (мас./мас.)	каламутний розчин			0,18	2,64	4,31

Продовження таблиці 9

тіогліцерин	100 % молярний**	0,08	0,09	0,13	0,33	0,50	0,56
α-токофероли	145 % молярний**	0,20	0,27	0,50	0,41	3,99	9,23

n.d. не визначалося (аскорбілпальмітат не міг розчинитися при 100 % відносній молярній концентрації в даному розчиннику)

* сульфоксид аналізували в вигляді максимального % відносно такого АВТ-263

** молярна концентрація відносно АВТ-263

*** водний вихідний розчин 15 % мас./об. отримували для додавання антиоксиданту.

Вільна основа АВТ-263 розкладалася в набагато меншій мірі в носії Lipoid S75™ MCT, ніж в системі носія LIT-433. Тіогліцерол забезпечував ефективне інгібування окиснення лікарського засобу в обох системах носіїв. У системі носія LIT-433, аскорбіл пальмітат, бутильований гідроксіанізол (ВНА), бутильований гідрокситолуол (ВНТ), метабісульфіт натрію і тіосульфат натрію в деякій мірі інгібували окиснювальний розпад в тестованих концентраціях але α-токофероли були неефективні. Потрібно зазначити, що концентрації метабісульфіту натрію і тіосульфату натрію були набагато нижчими, ніж концентрації, що забезпечували молярну еквівалентність АВТ-263. Навіть при низьких використаних концентраціях, додавання води із вказаними антиоксидантами вело до утворення каламутних розчинів. Концентрації аскорбілу пальмітату, ВНА і ВНТ були набагато вищим, ніж звичайно використовувані в антиоксидантних цілях.

Приклад 7: ВНА як антиоксидант для вільної основи АВТ-263 в потрібних системах ліпідних розчинів

У зв'язку з його сприятливою ліпофільною природою і широким використанням в ліпідній системі як антиоксиданту, антиоксидантну ефективність ВНА тестували в концентрації, більш типовій для ВНА, в двох додаткових потрібних системах носіїв, IPT-253 і LIT-433, що містять АВТ-263 в концентрації 150 мг/м. Тестування проводили в стресових умовах при 40 °C без продування азотом. Як показано в таблиці 10, в обох системах додавання 0,2 % мас./мас. ВНА не забезпечувало ніякого інгібування утворення сульфоксиду. Був зроблений висновок, що, як представляється, антиоксидант типу акцептор вільних радикалів, такий як ВНА і ВНТ, некорисний в захисті АВТ-263 від окиснювального розпаду в ліпідних розчинах.

Таблиця 10

Вплив ВНА на утворення сульфоксиду в розчинах вільної основи АВТ-263

Потрібна система	Антиоксидант	3 % мас./мас. загальної кількості сульфоксидів				
		Вихідна	1 тиждень	2 тижні	3 тижні	4 тижні
IPT-253	немає	n.d.	0,26	0,47	0,56	0,67
	0,2 % мас./мас. ВНА	0,06	0,29	0,49	0,58	0,68
LIT-433	немає	0,23	2,28	3,61	3,86	4,19
	0,2 % мас./мас. ВНА	0,24	2,22	3,54	3,80	4,19

n.d. - не визначається

Приклад 8: Системи фосфоліпідних розчинів для вільної основи АВТ-263

На основі описаних вище досліджень, був зроблений висновок, що ексципієнти Phosal 53 MCT™ і Lipoid S75™ MCT, які містять фосфатидилхолін, забезпечують хорошу хімічну стійкість і розчинність лікарського засобу для вільної основи АВТ-263. Однак ці попередньо змішані ексципієнти не підходять для використання окремо як носія для рідкого АВТ-263, що заповнює капсулу, через або високу в'язкість (Phosal 53 MCT™), або недостатню розчинність лікарського засобу (Lipoid S75™ MCT). Полісорбат 80 міг використовуватися для підвищення розчинності лікарського засобу в носії. Такі ексципієнти, як Carmul PG-8™ або Imwitor 742™, могли використовуватися для зниження в'язкості ліпідного розчину. Було показано, що обидва ексципієнти хімічно порівнянні з АВТ-263. Imwitor 742™ був переважнішим, ніж Carmul PG-8™, на основі попереднього досвіду в лікарських продуктах, затверджених FDA.

Отже, при розробці прототипу рідиною капсули, що заповнюється, увага була зосереджена на таких ексципієнтах, як Phosal 53 MCT™, Lipoid S75™ MCT, полісорбат 80 (причому переважні більш чисті форми, такі як Crillet 4HP™ з надочищений Tween 80™) і Imwitor 742™.

Дві потрібні ліпідні системи носіїв, що містять або системи Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/Tween 80™ (що скорочено позначаються як "IPT"), або системи Imwitor 742™/Lipoid S75™ MCT/Tween 80™ (що скорочено позначаються як "IST") в різних співвідношеннях ексципієнтів досліджували в скринінгу для пошуку препаративних форм прототипічної капсули. Рівень Imwitor 742™ в потрібній суміші був обмежений не більше ніж 40 %, а рівень полісорбату 80 - не більше ніж 20 %. Трицифровий суфікс після "IPT" або "IST" стосується відповідних процентних частинок трьох інгредієнтів ексципієнтів, в кожному випадку опускаючи кінцевий нуль.

Вибір прототипічних препаративних форм був оснований на змішуваності носія, розчинність вільної основи ABT-263 в носії, в'язкість отриманого розчину (про яку судять по ступеню тягучості при стіканні з крапельниці) і властивості автодиспергування розчину лікарського засобу (при лікарському завантаженні 10 % мас.), як підсумовано в таблицях 11 і 12 для систем IPT і IST, відповідно. Схематичні фазові діаграми для систем IPT і IST (фіг. 1 і 2) додатково ілюструють процес відбору.

Як видно з таблиць 11 і 12 і фазових діаграм на Фіг. 1 і 2, системи IPT загалом забезпечували кращу змішуваність носія, розчинність лікарського засобу і диспергованість, ніж прийнятні системи IST. IPT-262 і IST-262 (пізніше заміщена IST-172) були вибрані як прототипічних системи носія на основі наступних міркувань.

Розчинник на основі фосфатидилхоліну (наприклад, в формі Phosal 53 MCT™ або Lipoid S75™ MCT) потрібен для забезпечення і хімічної стійкості (і біодоступності - див. нижче) капсульної препаративної форми. Кількість такого розчинника по суті необмежено внаслідок низької токсичності і високої переносимості лецитину, що використовується в продуктах, які приймаються перорально.

Полісорбат 80 (зокрема, сорту високої чистоти) потрібен для сприяння розчинності лікарського засобу в носії для підвищення автодиспергованості ліпідної препаративної форми. На основі типової добової дози ABT-263 (наприклад, 200-250 мг) і максимальної добової дози полісорбату 80 (418 г), доцільне обмеження рівня полісорбату 80 до рівня не більше ніж 20 % в носії для прототипічної препаративної форми з 10 % лікарським завантаженням. Вищі рівні полісорбату 80 також несприятливі в зв'язку з міркуваннями хімічної стійкості.

У системах IPT, Imwitor 742™ потрібен для зниження в'язкості кінцевого розчину лікарського засобу до рівня, який забезпечує можливість машинного заповнення капсул. У системі IST, Imwitor 742™ також потрібен для підвищення змішуваності системи носія, оскільки Lipoid S75™ MCT і полісорбат 80 не змішуються у всіх співвідношеннях. Однак, кількість Imwitor 742™ обмежується рівнем не більше ніж 20 % в обох прототипічних системах.

Потрібно відмітити з таблиці 12, що система IST-172 виявляє слабку змішуваність з носієм. Однак було виявлено, що після додавання вільної основи ABT-263, змішуваність всієї системи була прийнятною; таким чином, препаративна форма IST-172 стала прийнятною прототипічною рідиною для інкапсуляції.

Таблиця 11

Властивості препаративної форми систем IPT, що містять 10 % вільної основи ABT-263

Носій	Змішуваність з носієм	Розчинність лікарського засобу	Тягучість рідини при витіканні*	Диспергованість (опис)
IPT-190	√	√	++	Диспергується при енергійному струшуванні
IPT-280	√	√	++	Диспергується при енергійному струшуванні
IPT-370	√	√	++	Диспергується при легкому струшуванні
IPT-460	√	√	+	Диспергується при легкому струшуванні

Продовження таблиці 11

IPT-091	√	√	+++	Диспергується при енергійному струшуванні
IPT-181	√	√	++	Диспергується при енергійному струшуванні
IPT-271	√	√	+	Диспергується при енергійному струшуванні
IPT-361	√	√	+	Диспергується при енергійному струшуванні
IPT-451	√	√	–	Диспергується при легкому струшуванні
IPT-082	√	√	+++	Диспергується при енергійному струшуванні
IPT-172	√	√	++	Диспергується при легкому струшуванні
IPT-262	√	√	+	Диспергується при легкому струшуванні
IPT-352	√	√	+	Диспергується при легкому струшуванні
IPT-442	√	√	–	Диспергується при легкому струшуванні

√ змішуваний з носієм, або лікарський засіб повністю розчинився в носії

* Тягучість рідини при витіканні: +++ дуже виражена; ++ значна; + незначна; - відсутня

Таблиця 12

Властивості препаративних форм систем 10 % вільної основи IST

Носій	Змішуваність з носієм	Розчинність лікарського засобу	Тягучість рідини при витіканні*	Диспергованість (опис)
IST-190	√	√	–	Краплини олії розтікались, але не диспергувались до енергійного струшування
IST-280	√	√	–	Краплини олії розтікались, але не диспергувались до енергійного струшування
IST-370	√	×	n/a	n/a
IST-460	√	×	n/a	n/a
IST-091	×	√	n/a	n/a
IST-181	×	√	-	Диспергувались при легкому струшуванні
IST-271	√	√	-	Диспергувались при легкому струшуванні
IST-361	√	×	n/a	n/a
IST-451	√	×	n/a	n/a

IST-082	×	n/a	n/a	n/a
IST-172	×	√	++	Швидко диспергувалися при легкому струшуванні
IST-262	√	√	+	Швидко диспергувалися при легкому струшуванні
IST-352	√	√	+	Диспергувалися при легкому струшуванні
IST-442	√	×	n/a	n/a

√ змішуваний з носієм або лікарський засіб повністю розчинявся в носії

× не змішуваний з носієм або змішуваний, але помутнінням або присутністю залишкових твердих речовин (внаслідок наявності нерозчиненого лікарського засобу або осаждення)

n/a розчин не отриманий внаслідок незмішаного носія, або тест диспергованості не виконаний внаслідок нерозчиненого лікарського засобу

* Тягучість рідини при витіканні: +++ дуже виражена; ++ значна; + незначна; - відсутня

Приклад 9: Вибір антиоксиданту для розчинів вільної основи ABT-263 на основі фосфоліпиду

На основі первинного скринінгу антиоксидантів (див. Приклад 6), далі були проведені прискорені дослідження стійкості на двох прототипічних препаративних формах з використанням або метабісульфіту натрію (NaMTBS), або тіогліцерину як антиоксиданту, разом з 0,01 % EDTA.

Оцінювали розчинність чистого NaMTBS в розчинах IPT-262 і IST-262, що містять 10 % вільну основу ABT-263 і 0,01 % EDTA (у вигляді кальцію динатрію едетату). Після 5 днів роторного змішування в умовах навколишньої температури, тверді речовини залишалися у всіх розчинах при так низьких концентраціях твердого NaMTBS як досягаючи 0,05 % мас./мас. (або приблизно молярну концентрацію 2 % відносно ABT-263).

Внаслідок слабкої розчинності NaMTBS в ліпідах, альтернативним шляхом введення його в ліпідний розчин є додавання концентрованого водного вихідного розчину NaMTBS до ліпідного розчину. Наприклад, прозорий розчин був отриманий, коли рівень NaMTBS в розчині вільної основи 50 мг/мл в Phosal 53 MCT™/етанолі 9:1 об./об. різко підвищувався додаванням 15 % мас./об. розчину NaMTBS до кінцевої концентрації NaMTBS 9,67 мг/мл (або молярної концентрації 100 % відносно ABT-263). Однак в міру того як кінцева концентрація NaMTBS збільшувалася до відносної молярної концентрації 150 % або вище з використанням основного розчину 15 % мас./об., ліпідний розчин виявлявся каламутним. Використання основного розчину в концентрації більше ніж 20 % також приводить до каламутності розчину, вказуючи на те, що і надмірні кількості води, і NaMTBS можуть привести до отримання каламутного розчину.

Приклад 10: утворення сульфоксиду в препаративних формах на основі фосфоліпиду, що містять антиоксидант

Результати двотижневого прискореного дослідження стійкості (в умовах стресу: 40 °C, продуванням азотом), як показано в таблиці 13, указали на те, що тіогліцерин не так ефективний як NaMTBS в інгібуванні утворення сульфоксиду в обох прототипічних препаративних формах.

Однак результати дослідження також показали, що вода, додана з NaMTBS, може здійснити негативний вплив на хімічну розчинність розчину лікарського засобу, і було показано, що це має місце, незалежно від форми ABT-263 (вільна основа або сіль біс-HCl) або системи використовуваного носія (див. таблицю 14, двотижневе дослідження при 40 °C, з продуванням азотом). З цієї причини, була вибрана кінцева концентрація NaMTBS 0,05 % (мас./мас.), і концентрація основного розчину MTBS повинна також підтримуватися нижче приблизно 15 % мас./об. щоб уникнути каламутності.

Таблиця 13

Утворення сульфоксиду в прототопічних рідинах АВТ-263 для інкапсуляції

Носій	Антиоксидант	% доданої води*	Загальний вміст сульфоксидів в % мас./мас.		
			Вихідний	1 тиждень	2 тижні
IST-172	немає	0	0,06	0,34	0,54
IST-172	0,05 % NaMTBS+0,01 % EDTA	0,32	0,19	0,28	0,22
IST-172	0,55 % тіогліцерин + 0,01 % EDTA	0	0,22	0,27	0,55
IPT-262	немає	0	0,14	0,41	0,55
IPT-262	0,05 % NaMTBS+0,01 % EDTA	0,32	0,43	0,31	0,23
IPT-262	0,55 % тіогліцерин + 0,01 % EDTA	0	0,11	0,26	0,42

* вода у вигляді % препаративної форми, складеної з використанням основного розчину, що містить 15 % мас./об. NaMTBS

Таблиця 14

Утворення сульфоксиду в ліпідних розчинах АВТ-263: впливи NaMTBS і води

Носій	Форма АВТ-263	Концентрація АВТ-263	Антиоксидант	Вода в %	Загальний вміст сульфоксидів в % мас./мас.
PE-91	вільна основа(Форма I)	50 мг/мл	немає	0	0,47
PE-91	вільна основа(Форма I)	50 мг/мл	немає	3,00	0,66
PE-91	біс-гідрохлорид	50 мг/мл	немає	0	1,90
PE-91	біс-гідрохлорид	50 мг/мл	0,05 % NaMTBS+0,01 % EDTA	0,32	0,53
PE-91	біс-гідрохлорид	50 мг/мл	0,1 % NaMTBS+0,01 % EDTA	0,61	0,84
PE-91	біс-гідрохлорид	50 мг/мл	0,2 % NaMTBS+0,01 % EDTA	1,17	0,97
IST-172	вільна основа(Форма I)	100 мг/г	немає	0	0,54
IST-172	вільна основа(Форма I)	100 мг/г	0,05 % NaMTBS+0,01 % EDTA	0,32	0,22
IST-172	вільна основа(Форма I)	100 мг/г	0,1 % NaMTBS+0,01 % EDTA	0,61	0,22
IST-172	вільна основа(Форма I)	100 мг/г	0,2 % NaMTBS+0,01 % EDTA	1,17	0,58
IPT-262	вільна основа(Форма I)	100 мг/г	немає	0	0,55

IPT-262	вільна основа(Форма I)	100 мг/г	0,05 % NaMTBS+0,01 % EDTA	0,32	0,23
IPT-262	вільна основа(Форма I)	100 мг/г	0,1 % NaMTBS+0,01 % EDTA	0,61	0,37
IPT-262	вільна основа(Форма I)	100 мг/г	0,2 % NaMTBS+0,01 % EDTA	1,17	0,58

Приклад 11: Фармакокінетика in vivo капсул, заповнених прототипічною рідиною

Дві прототипічні препаративні форми у вигляді капсул, заповнених рідкою вільною основою АВТ-263 в дозі 100 мг/г, вводили собакам (одна доза, без голодування) для оцінки їх фармакокінетики in vivo, в порівнянні з пероральними розчинами, що містять 50 мг/л вільної основи і біс-гідрохлориду АВТ-263 в Phosal 53 МСТ™/етанолі 9:1 об./об. з 0,01 % EDTA.

Кожну препаративну форму в дозі 50 мг/собака оцінювали в групі з шести собак. Препаративні форми А (IPT-262) і В (IST-262) вводили одній і тій же групі собак послідовно, препаративні форми С і D вводили окремій групі собак послідовно. Собаки голодували протягом ночі перед введенням, але корм був наданий їм за 30 хвилин до введення. Величини концентрації в плазмі батьківського лікарського засобу визначали ВЕРХ-МС/МС (високоєфективною рідинною хроматографією-мас спектрометрією) при завершенні кожного дослідження. Результати представлені в таблиці 15.

Максимальна концентрація (C_{max}) препаративної форми А в плазмі була трохи нижча, ніж концентрація препаративної форми В, але АUC препаративної форми А була трохи вища, ніж препаративної форми В, очевидно, внаслідок повільнішого всмоктування. Препаративна форма В виявила більш узгоджене, але коротше T_{max} , що становило 2-3 години після введення. Капсула, заповнена рідкою препаративною формою А, забезпечила величини C_{max} , АUC в плазмі і біодоступності (F%), порівнянні з такими розчинів для перорального введення (препаративних форм С і D). На основі даних результатів, прототип IPT-262 (препаративна форма А) був вибраний як рідка препаративна форма для заповнення капсул для клінічних досліджень у людей.

Таблиця 15

Фармакокінетика препаративних форм у вигляді капсул,
заповнених прототипічною рідиною (препаративних форм (А і В),
в співставленні з порівняльними рідкими препаративними формами (С і D)

Препаративна форма	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (год.)	AUC (мкг.ч/мл)	F%
A	9,8	4,7	98,6	41,9
B	11,0	2,5	76,8	31,8
C	11,3	6,0	107,8	42,5
D	11,9	4,5	94,1	37,7

Приклад 12: Стійкість при зберіганні прототипічних препаративних форм з NaMTBS і без нього

Попередні результати дослідження фізичної і хімічної стійкості були отримані на двох партіях лабораторного масштабу препаративної форми у вигляді капсул, заповнених прототипічною рідиною АВТ-263. Єдина відмінність між двома партіями полягає в присутності або відсутності антиоксиданту (метабісульфіту натрію). Композиція двох партій показана в таблиці 16.

Таблиця 16

Композиція прототипічної рідини для капсул, використовуваних в дослідженні стійкості

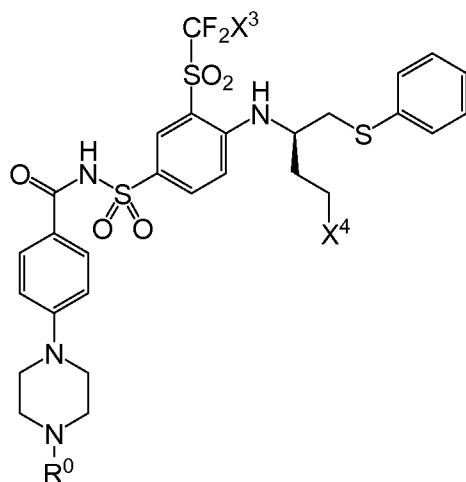
Компонент	Партія 1 (з антиоксидантом)		Партія 2 (без антиоксиданту)	
	мг на капсулу	% мас./мас.	мг на капсулу	% мас./мас.
Вільна основа АВТ-263	50,0	10,0	50,0	10,0
Метабісульфіт натрію	0,25	0,05	—	—
Кальцію динатрію едетат	0,025	0,005	0,025	0,005
вода*	2,48	0,50	0,23	0,05
Phosal 53 МСТ™	268,35	53,67	269,85	53,97
Моно- і дикаприлові/капринові гліцериди	89,45	17,89	89,95	17,99
Полісорбат 80	89,45	17,89	89,95	17,99
Всього	500,0	100,0	500,0	100,0

* включає воду, додану тільки з метабісульфітом натрію і кальцію динатрію едетатом

З таблиці 17 видно, що додавання антиоксиданту метабісульфіту натрію значно інгібувало утворення загальної кількості сульфоксидів, особливо в стресових умовах збереження при 40 °С відносної вологості 75 %.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

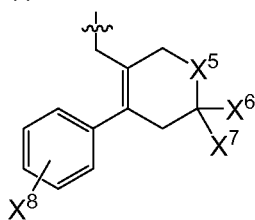
1. Пероральна фармацевтична композиція, що доставляється, яка містить (а) сполуку формули I:



I

де X представляє хлор або фтор; і

(1) X⁴ представляє азепан-1-іл, морфолін-4-іл, 1,4-оксазепан-4-іл, піролідин-1-іл, N(CH₃)₂, N(CH₃)(CH(CH₃)₂), 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-іл або 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил; і R⁰ представляє



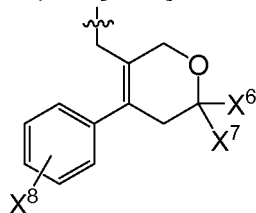
де

X⁵ представляє CH₂, C(CH₃)₂ або CH₂CH₂;

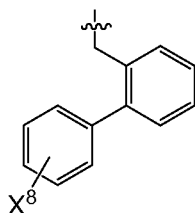
обидва X⁶ і X⁷ представляють водень або метил; і

X⁸ представляє фтор, хлор, бром або йод; або

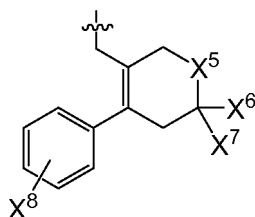
(2) X^4 представляє азебран-1-іл, морфолін-4-іл, піролідин-1-іл, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ або 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-іл; і R^0 представляє



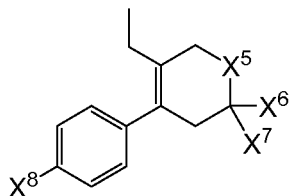
- 5 де X^6 , X^7 і X^8 такі, як вказано вище; або
(3) X^4 представляє морфолін-4-іл або $N(CH_3)_2$; і R^0 представляє



- 10 де X^8 такий, як вказано вище;
або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт; (b) фармацевтично прийнятний антиоксидант на основі важкого халькогену; і (c) по суті неводний фармацевтично прийнятний ліпідний носій; де вказана сполука й антиоксидант знаходяться у вигляді розчину в ліпідному носії.
2. Композиція за п. 1, де в сполучі формули I X^3 представляє фтор.
3. Композиція за п. 1 або 2, де в сполучі формули I X^4 представляє морфолін-4-іл.
4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, де в сполучі формули I R^0 представляє



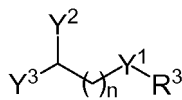
- 15 де
 X^5 представляє O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ;
обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і
 X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод.
20 5. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, де в сполучі формули I R^0 представляє



- 25 де
 X^5 представляє O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ або CH_2CH_2 ;
обидва X^6 і X^7 представляють водень або метил; і
 X^8 представляє фтор, хлор, бром або йод.
30 6. Композиція за п. 5, де в сполучі формули I X^5 представляє CH_2 або $C(CH_3)_2$, і/або кожний з X^6 і X^7 представляє метил, і/або X^8 представляє хлор.
7. Композиція за п. 1, де сполука формули I представляє АВТ-263 (N-(4-(4-((2-(4-хлорфеніл)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-іл)метил)піперазин-1-іл)бензоїл)-4-(((1R)-3-(морфолін-4-іл)-1-((фенілсульфаніл)метил)пропіл)аміно-3-((трифторметил)сульфоніл)бензолсульфонамід) або його сіль, проліки, сіль проліків або метаболіт.
8. Композиція за п. 7, де сполука представляє вільну основу АВТ-263 або біс-гідрохлорид АВТ-263.

9. Композиція за п. 7 або 8, де сполука присутня в кількості від приблизно 10 до приблизно 500 мг/мл еквівалента вільної основи.

10. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, де антиоксидант містить одну або більше антиоксидантних сполук формули II:



II

5

де

n дорівнює 0, 1 або 2;

 Y^1 представляє S або Se; Y^2 представляє NHR^1 , OH або H, де R^1 представляє алкіл або алкілкарбоніл;10 Y^3 представляє $COOR^2$ або CH_2OH , де R^2 представляє H або алкіл; і R^3 представляє H або алкіл;

де алкільні групи незалежно необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з карбоксилу, алкілкарбонілу, алкоксикарбонілу, аміно й алкілкарбоніламіно; їх фармацевтично прийнятних солей; або, якщо Y^1 представляє S і R^3

15 представляє H, їх -S-S-димерів або фармацевтично прийнятних солей таких димерів.

11. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, де антиоксидант містить одну або більше сполук, вибраних із групи, що складається з N-ацетилцистеїну, бутилового ефіру N-ацетилцистеїну, додецилового ефіру N-ацетилцистеїну, етилового ефіру N-ацетилцистеїну, метилового ефіру N-ацетилцистеїну, октилового ефіру N-ацетилцистеїну, пропілового ефіру N-ацетилцистеїну, стеарилового ефіру N-ацетилцистеїну, тетрадецилового ефіру N-ацетилцистеїну, тридецилового ефіру N-ацетилцистеїну, N-ацетилметіоніну, бутилового ефіру N-ацетилметіоніну, додецилового ефіру N-ацетилметіоніну, етилового ефіру N-ацетилметіоніну, метилового ефіру N-ацетилметіоніну, октилового ефіру N-ацетилметіоніну, пропілового ефіру N-ацетилметіоніну, стеарилового ефіру N-ацетилметіоніну, тетрадецилового ефіру N-ацетилметіоніну, тридецилового ефіру N-ацетилметіоніну, N-ацетилселеноцистеїну, бутилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, додецилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, етилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, метилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, октилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, пропілового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, стеарилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, тетрадецилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, тридецилового ефіру N-ацетилселеноцистеїну, N-ацетилселенометіоніну, бутилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, додецилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, етилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, метилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, октилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, пропілового ефіру N-ацетилселенометіоніну, стеарилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, тетрадецилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, тридецилового ефіру N-ацетилселенометіоніну, цистеїну, бутилового ефіру цистеїну, додецилового ефіру цистеїну, етилового ефіру цистеїну, метилового ефіру цистеїну, октилового ефіру цистеїну, пропілового ефіру цистеїну, стеарилового ефіру цистеїну, тетрадецилового ефіру цистеїну, тридецилового ефіру цистеїну, цистину, дибутилового ефіру цистину, ди(додецилового) ефіру цистину, діетилового ефіру цистину, диметилового ефіру цистину, діоктилового ефіру цистину, дипропілового ефіру цистину, дистеарилового ефіру цистину, ди(тетрадецилового) ефіру цистину, ди(тридецилового) ефіру цистину, N,N-діацетилцистину, дибутилового ефіру N,N-діацетилцистину, діетилового ефіру N,N-діацетилцистину, ди(додецилового) ефіру N,N-діацетилцистину, диметилового ефіру N,N-діацетилцистину, діоктилового ефіру N,N-діацетилцистину, дипропілового ефіру N,N-діацетилцистину, дистеарилового ефіру N,N-діацетилцистину, ди(тетрадецилового) ефіру N,N-діацетилцистину, ди(тридецилового) ефіру N,N-діацетилцистину, дибутилтіодигліколяту, дибутилтіодипропіонату, ди(додецил)тіодигліколяту, ди(додецил)тіодипропіонату, діетилтіодигліколяту, діетилтіодипропіонату, диметилтіодигліколяту, диметилтіодипропіонату, діоктилтіодигліколяту, діоктилтіодипропіонату, дипропілтіодигліколяту, дипропілтіодипропіонату, дистеарилтіодигліколяту, дистеарилтіодипропіонату, ди(тетрадецил)тіодигліколяту, ди(тетрадецил)тіодипропіонату, гомоцистеїну, бутилового ефіру гомоцистеїну, додецилового ефіру гомоцистеїну, етилового ефіру гомоцистеїну, метилового ефіру гомоцистеїну, октилового ефіру гомоцистеїну, пропілового ефіру гомоцистеїну, стеарилового ефіру гомоцистеїну, тетрадецилового ефіру гомоцистеїну, тридецилового ефіру гомоцистеїну, метіоніну, бутилового ефіру метіоніну, додецилового ефіру метіоніну, етилового ефіру метіоніну, метилового ефіру метіоніну, октилового ефіру метіоніну, пропілового ефіру метіоніну, стеарилового ефіру метіоніну.

- метіоніну, тетрадецилового ефіру метіоніну, тридецилового ефіру метіоніну, S-метилцистеїну, бутилового ефіру S-метилцистеїну, додецилового ефіру S-метилцистеїну, етилового ефіру S-метилцистеїну, метилового ефіру S-метилцистеїну, октилового ефіру S-метилцистеїну, пропілового ефіру S-метилцистеїну, стеарилового ефіру S-метилцистеїну, тетрадецилового ефіру S-метилцистеїну, тридецилового ефіру S-метилцистеїну, селеноцистеїну, бутилового ефіру селеноцистеїну, додецилового ефіру селеноцистеїну, етилового ефіру селеноцистеїну, метилового ефіру селеноцистеїну, октилового ефіру селеноцистеїну, пропілового ефіру селеноцистеїну, стеарилового ефіру селеноцистеїну, тетрадецилового ефіру селеноцистеїну, тридецилового ефіру селенометіоніну, бутилового ефіру селенометіоніну, додецилового ефіру селенометіоніну, етилового ефіру селенометіоніну, метилового ефіру селенометіоніну, октилового ефіру селенометіоніну, пропілового ефіру селенометіоніну, стеарилового ефіру селенометіоніну, тетрадецилового ефіру селенометіоніну, тридецилового ефіру селенометіоніну, тіодигліколевої кислоти, тіодипропіонової кислоти, тіогліцерину, їх ізомерів і сумішей їх ізомерів, і їх солей.
12. Композиція за будь-яким з пп. 1-11, де антиоксидант присутній у молярному відношенні до сполуки формули I від приблизно 1:10 до приблизно 2:1.
13. Композиція за будь-яким з пп. 1-11, де антиоксидант присутній у молярному відношенні до сполуки формули I від приблизно 8:10 до приблизно 10:8.
14. Композиція за будь-яким з пп. 1-13, де носій містить фосфоліпід і солюбілізує компонент.
15. Композиція за п. 14, де фосфоліпід містить фосфатидилхолін.
16. Композиція за п. 14 або 15, де солюбілізує компонент носія містить один або більше гліколів, гліколідів і/або гліцеридних сполук.
17. Композиція за п. 14 або 15, де солюбілізує агент містить один або більше середньоланцюжкових тригліцеридів.
18. Композиція за п. 17, де солюбілізує агент додатково містить один або більше середньоланцюжкових моно- і/або дигліцеридів.
19. Композиція за будь-яким з пп. 14-18, що додатково містить нефосфоліпідну поверхнево-активну речовину.
20. Композиція за п. 19, де не фосфоліпідна поверхнево-активна речовина містить один або більше полісорбатів.
21. Композиція за п. 20, де один або більше полісорбатів мають пероксидне число менше ніж приблизно 5.
22. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, де антиоксидант слабкорозчинний у ліпідах, і композиція містить воду в кількості до приблизно 1 % мас., достатній для введення антиоксиданту у вигляді водного вихідного розчину.
23. Композиція за п. 22, де слабкорозчинний у ліпідах антиоксидант присутній у кількості від приблизно 0,02 % до приблизно 0,2 % мас. композиції.
24. Композиція за п. 22 або 23, де слабкорозчинний у ліпідах антиоксидант вибраний із групи, яка складається із сульфідів, бісульфідів, метабісульфідів, тіосульфатів і їх сумішей.
25. Композиція за п. 22 або 23, де слабкорозчинний у ліпідах антиоксидант містить метабісульфід натрію або калію.
26. Композиція за будь-яким з пп. 1-25, що додатково містить фармацевтично прийнятний хелатоутворюючий агент.
27. Композиція за п. 26, де хелатоутворюючий агент містить EDTA або її сіль.
28. Фармацевтична композиція у формі рідкого розчину, що містить від приблизно 5 % до приблизно 20 % мас. вільної основи АВТ-263, від приблизно 15 % до приблизно 60 % мас. фосфатидилхоліну, від приблизно 7 % до приблизно 30 % мас. середньоланцюжкових тригліцеридів, від приблизно 7 % до приблизно 30 % мас. середньоланцюжкових моно- і дигліцеридів, від приблизно 7 % до приблизно 30 % поверхнево-активної речовини полісорбату 80, від приблизно 0,02 % до приблизно 0,2 % мас. метабісульфиту натрію або калію, від приблизно 0,003 % до приблизно 0,01 % EDTA або її солі, і від приблизно 0,2 % до приблизно 0,8 % води.
29. Композиція за п. 28, що додатково містить оболонку капсули, де вказаний рідкий розчин інкапсульований.
30. Композиція за п. 28 або 29, де рідкий розчин складається по суті з від приблизно 5 % до приблизно 20 % мас. вільної основи АВТ-263, від приблизно 15 % до приблизно 60 % мас. фосфатидилхоліну, від приблизно 7 % до приблизно 30 % мас. середньоланцюжкових тригліцеридів, від приблизно 7 % до приблизно 30 % мас. середньоланцюжкових моно- і дигліцеридів, від приблизно 7 % до приблизно 30 % поверхнево-активної речовини полісорбату 80, від приблизно 0,02 % до приблизно 0,2 % мас. метабісульфиту натрію або калію, від

приблизно 0,003 % до приблизно 0,01 % EDTA або її солі, і від приблизно 0,2 % до приблизно 0,8 % води.

31. Композиція за п. 29, що містить оболонку твердої желатинової капсули розміру 0, у якій інкапсульований рідкий розчин, що містить приблизно 50 мг вільної основи АВТ-263, приблизно 5 150 мг фосфатидилхоліну, приблизно 75 мг середньоланцюжкових тригліцеридів, приблизно 90 мг середньоланцюжкових моно- і дигліцеридів, приблизно 90 мг поверхнево-активної речовини полісорбату 80, приблизно 0,25 мг метабісульфіту натрію або калію, приблизно 0,025 мг EDTA або її солі, і приблизно 2,5 мг води.

32. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-31 для лікування захворювання, що характеризується апоптотичною дисфункцією і/або надекспресією антиапоптотичного білка сімейства Bcl-2, пероральним введенням пацієнту, який має таке захворювання, терапевтично ефективною кількістю композиції.

33. Застосування за п. 32, де захворювання являє собою неопластичне захворювання.

34. Застосування за п. 33, де неопластичне захворювання вибране з групи, що складається з 15 раку, мезотеліоми, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку шкіри, раку голови і шиї, шкірної або внутрішньоочної меланоми, раку яєчників, раку молочних залоз, раку матки, карциноми фаллопіївних труб, карциноми ендометрію, карциноми шийки матки, карциноми піхви, карциноми вульви, раку кісток, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунка, раку шлунково-кишкової системи (шлунка, товстої і прямої кишки і/або 12- 20 палої кишки), хронічного лімфолейкозу, гострого лімфолейкозу, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку ендокринної системи, раку щитовидної залози, раку паращитовидної залози, раку надниркових залоз, саркоми м'якої тканини, раку уретри, раку статевого члена, раку сім'яників, печінковоклітинного раку (печінки і/або жовчних проток), первинної або вторинної пухлини центральної нервової системи, первинної або вторинної пухлини мозку, хвороби Ходжкіна, 25 хронічного або гострого лейкозу, хронічного мієлолейкозу, лімфоцитарної лімфоми, лімфобластичного лейкозу, фолікулярної лімфоми, лімфоїдних злоякісних захворювань Т-клітинного або В-клітинного походження, меланоми, множинної мієломи, раку ротової порожнини, недрібноклітинного раку легень, раку передміхурової залози, дрібноклітинного раку легень, раку нирки і/або сечоводу, нирковоклітинної карциноми, карциноми ниркової балії, новоутворень центральної нервової системи, первинної лімфоми центральної нервової системи, неходжкінської лімфоми, пухлин хребта, гліоми стовбура мозку, аденоми гіпофіза, раку кори надниркових залоз, раку жовчного міхура, раку селезінки, холангіокарциноми, фібросаркоми, нейробластоми, ретинобластоми і їхніх комбінацій.

35. Застосування за п. 33, де неопластичне захворювання являє собою лімфоїдне злоякісне захворювання.

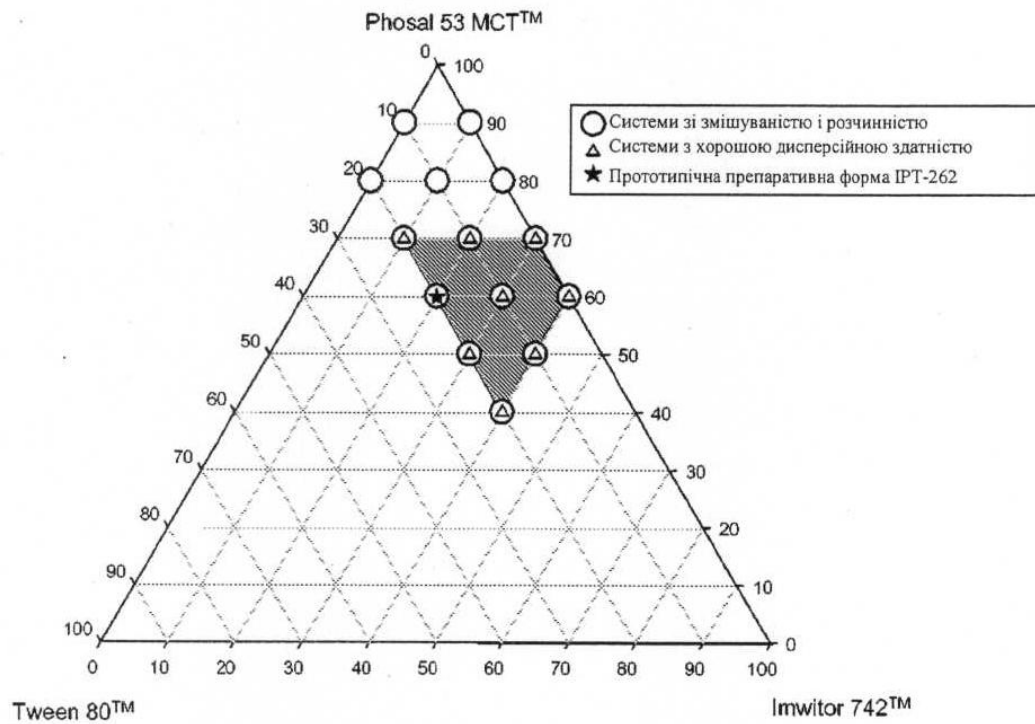
36. Застосування за п. 35, де лімфоїдне злоякісне захворювання являє собою неходжкінську лімфому.

37. Застосування за п. 33, де неопластичне захворювання являє собою хронічний лімфолейкоз або гострий лімфолейкоз.

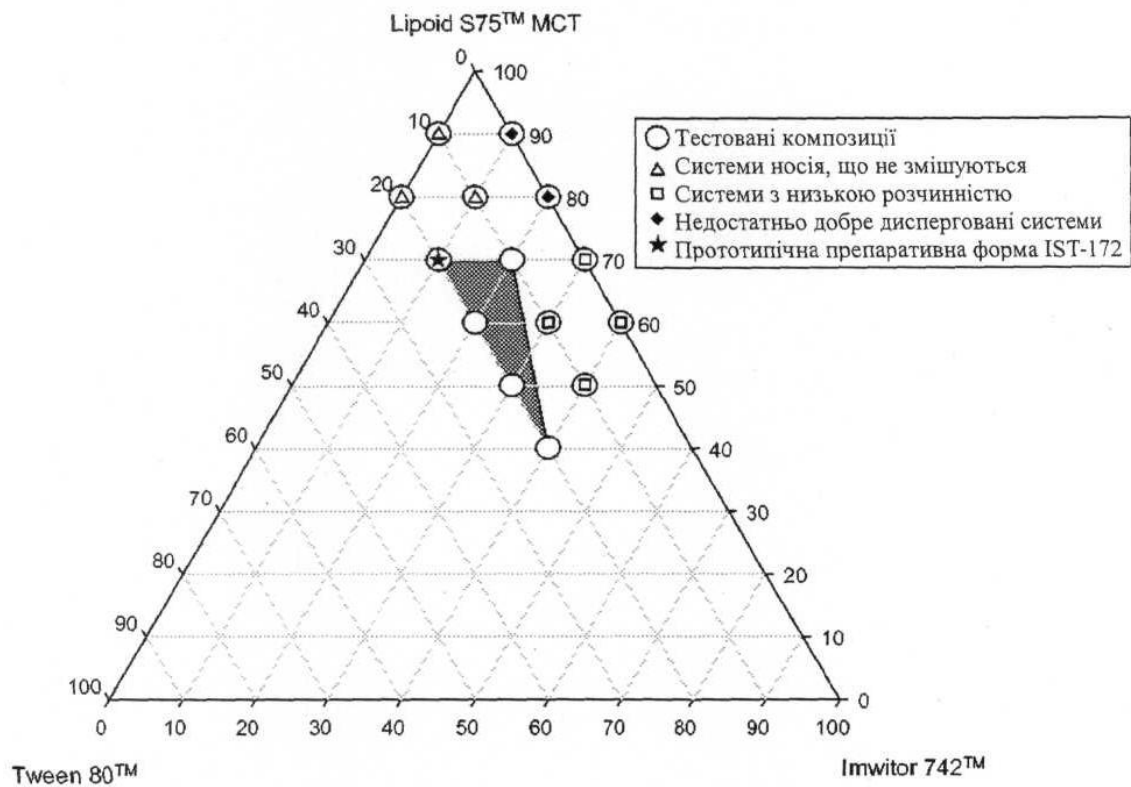
38. Застосування за будь-яким з пп. 32-37, де введена композиція містить вільну основу АВТ-263 або біс-гідрохлорид АВТ-263.

39. Застосування за п. 38, де композиція вводиться в дозі від приблизно 50 до приблизно 500 мг еквівалента вільної основи АВТ-263 на день, при середньому інтервалі між лікуванням від приблизно 3 годин до приблизно 7 днів.

40. Застосування за п. 38, де композиція вводиться один раз на день у дозі від приблизно 200 до приблизно 400 мг еквівалента вільної основи АВТ-263 на день.



Фиг.1



Фиг.2

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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