



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100852** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

**A61P 35/00**

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/166** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 08564</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Оссовская Валерія (US),</b> <b>Лі Ліньюнь (US),</b> <b>Шерман Баррі (US),</b> <b>Кеті Пауелл (US),</b> <b>Стефен Нава (US),</b> <b>Хелен Н. Хан (US),</b> <b>Річард Дж. Бастін (GB)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>16.01.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>БАЙПАР САЙЄНСІЗ, ІНК.,</b> 400 Oyster Point Boulevard, Suite 200, South San Francisco, CA 94080, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.02.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/880,755</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 5877185 A 02.03.1999 WO 98/45253 A 15.10.1998 EP 1348432 A 01.10.2003
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>16.01.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.11.2009, Бюл.№ 22</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.02.2013, Бюл.№ 3</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2008/051214,</b> <b>16.01.2008</b>	

## (54) КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

### (57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції у формі водного розчину для ін'єкцій, що містить 4-йод-3-нітробензамід, застосування композиції для лікування раку і вірусних захворювань та способу лікування раку і вірусних захворювань.

UA 100852 C2



## Галузь техніки

Даний винахід стосується композицій, застосовуваних для лікування раку, вірусних захворювань та інших хворобливих станів. Конкретніше, даний винахід стосується композицій, які полегшують застосування та біодоступність сполук ароматичного нітробензаміду.

## 5 Рівень техніки

Рак є серйозною загрозою сучасному суспільству. Ріст злоякісних пухлин, через їхні унікальні характеристики, є серйозним викликом для сучасної медицини. Їхні характеристики включають неконтрольовану проліферацію клітин, що викликає нерегульований ріст злоякісної тканини, здатність проникати в ближні та навіть віддалені тканини, відсутність

10 диференціювання, відсутність зумовлюваних симптомів і, найбільш важливо, відсутність ефективної терапії та профілактики.

Рак може розвиватися в будь-якій тканині та будь-якому органі в будь-якому віці. Етіологія раку не має чіткого визначення, але механізми, такі як генетична схильність, розлади, пов'язані з розривом хромосом, віруси, фактори навколишнього середовища та імунологічні розлади, пов'язані зі злоякісним ростом клітин і трансформацією. Рак охоплює велику категорію

15 медичних станів, вражає мільйони людей у всьому світі. Ракові клітини можуть виникати практично в будь-якому органі і/або тканині тіла. Рак розвивається, коли клітини в частині тіла починають безконтрольно рости або диференціюватися. Всі типи раку починаються з безконтрольного росту аномальних клітин.

Існує багато типів раку, включаючи рак молочної залози, легенів, яєчників, сечового міхура, простати, підшлункової залози, шийки матки і лейкемію. У цей час деякі з основних доступних методів лікування включають хірургію, променеву терапію та хіміотерапію. Хірургія часто є крайнім заходом і може мати серйозні наслідки. Наприклад, усі методи лікування раку яєчників можуть викликати безплідність. Деякі методи лікування раку шийки матки та раку сечового

25 міхура можуть викликати безплідність і/або сексуальну дисфункцію. Хірургічні процедури, спрямовані на лікування раку підшлункової залози, можуть спричинити часткове або повне видалення підшлункової залози, і можуть нести в собі значні ризики для пацієнта. Хірургія раку молочної залози завжди включає видалення частини або всієї молочної залози. Деякі хірургічні процедури для лікування раку простати несуть у собі ризик нетримання сечі та імпотенції. Процедури, які призначають пацієнтам із раком легенів, часто спричиняють сильний післяопераційний біль, тому що ребра мають бути розрізані, щоб забезпечити доступ і видалити ракову тканину легенів. Крім того, пацієнти, які страждають на рак легенів та інше захворювання легенів, наприклад, емфізему або хронічний бронхіт, звичайно зазнають утруднення дихання після хірургії.

Променева терапія має ту перевагу, що вбиває ракові клітини, але в той же час пошкоджує неракові тканини. Хіміотерапія включає введення різних протиракових лікарських засобів пацієнтові, але часто супроводжується серйозними побічними ефектами.

У всьому світі у більш ніж 10 мільйонів людей діагностують рак щороку, і за прогнозами, їхнє число зростає до 15 мільйонів випадків на рік до 2020 року. Рак є причиною шести мільйонів смертей щороку, або 12 % від усіх смертей у світі. Усе ще залишається необхідність у способах, які можуть лікувати рак. Ці способи можуть бути основою для розробки фармацевтичних композицій, застосовуваних для профілактики та лікування раку у людини та інших ссавців.

Вірусні інфекції також є серйозною загрозою здоров'ю людини у всьому світі. Інфекції вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), відомі як синдром набутого імунодефіциту (СНІД), у цей час є світовою загрозою здоров'ю. ВІЛ інфекції практично завжди смертельні через ослаблену імунорезистентність, що призводить до умовно-патогенних інфекцій, злоякісних утворень і неврологічних ушкоджень.

Не існує ефективного лікування СНІД, крім як лікування умовно-патогенних інфекцій, пухлин та інших ускладнень. Доступні цитостатичні (AZT) і противірусні (ацикловір) лікарські засоби є дуже токсичними та спричиняють серйозні побічні реакції.

Таким чином, було б дуже бажано мати ефективне та нетоксичне лікування вірусних інфекцій, зокрема, СНІД.

Вірус простого герпесу типів 1 і 2 також є поширеною у всьому світі інфекцією. Вона може виникати у пацієнтів зі СНІД як одна з умовно-патогенних інфекцій. Штам типу 1 ВПГ (ВПГ-1) звичайно спричиняє лабіальний герпес, розташований на губах, кератит і запалення рогівки. ВПГ типу 2 звичайно розташований на та навколо ділянки геніталій і звичайно переноситься, у першу чергу, через прямий контакт із герпетичною виразкою або вогнищами. ВПГ-2 пов'язаний із розвитком раку матки.

Вірус простого герпесу є дуже заразним і швидко та легко передається при контакті. Не існує специфічної терапії для цієї дуже болісної вірусної інфекції. Сучасне лікування інфекцій ВПГ

обмежене, насамперед, системним введенням зазначених вище противірусних лікарських засобів при відповідних побічних ефектах.

Противірусні агенти, застосовувані для лікування ВПГ, є неселективними інгібіторами реплікації ВПГ, що вражають також реплікацію нормальних клітин. Тому при застосуванні в

дозах, досить великих для деактивації всіх активних вірусів герпесу, схованих у чутливих гангліях, ці сполуки також можуть бути дуже руйнівними для реплікації ДНК клітини хазяїна.

Таким чином, має бути бажаним мати доступне нетоксичне лікування інфекцій ВПГ.

Цитомегаловірус (CMV), небезпечна супутня інфекція ВІЛ, являє собою підгрупу дуже заразних вірусів, які мають схильність до того, щоб існувати в латентному стані у людини. ЦМВ дуже поширені серед дорослого населення, і не менш ніж 90 % дорослих людей зазнавали та перенесли інфекції ЦМВ. ЦМВ звичайно присутні в рідині тіла, таких як кров, лімфа, слина, сеча, фекалії, молоко, тощо. Інфекції ЦМВ можуть викликати викидень, передчасні пологи, післяпологову смерть від втрати крові, анемію, серйозні ушкодження печінки або ЦНС. Особливо небезпечними є інфекції ЦМВ, які вражають пацієнтів зі СНІД, де ЦМВ можуть викликати легеневі, шлунково-кишкові або ниркові ускладнення. Не існує конкретної терапії для ЦМВ. На відміну від ВПГ, ЦМВ стійкий до ацикловіру та до інших відомих противірусних лікарських засобів.

Таким чином, було б дуже бажано мати доступний лікарський засіб, який ефективно інгібує інфекції ЦМВ.

Був ідентифікований ряд протипухлинних лікарських засобів і противірусних засобів. Ці лікарські засоби включають нітро- і нітрозосполуки та їхні метаболіти, які є предметом патенту США № 5464871, виданого 7 листопада 1995, що називається "Aromatic Nitro and Nitroso Compounds and their Metabolites Useful as Anti-viral and Anti-tumor Agents", патенту США № 5670518, виданого 23 вересня 1997, що називається "Aromatic Nitro and Nitroso Compounds and their Metabolites Useful as Anti-viral and Anti-tumor Agents", патенту США № 6004978, виданого 21 грудня 1999, що називається "Methods of Treating Cancer with Aromatic Nitro and Nitroso Compounds and their Metabolites", описи яких включені в даний документ як посилання. Застосування сполук описане в даній галузі техніки як призначене для лікування аденокарцином молочної залози, протокових карцином молочних залоз, лімфоцитарної лейкемії, саркоми Капоші у пацієнтів зі СНІД з ослабленим імунітетом, і неопластичного росту, такого як неходжкінська лімфома, та первинних лімфом.

Хоча було показано, що сполуки нітробензаміду застосовують як протипухлинні та противірусні агенти, сполуки є погано розчинними у воді. Для максимізації біодоступності сполуки часто бажано, щоб сполука мала добру розчинність у водному розчині. Поліпшена розчинність у водному розчині може підвищити біодоступність для багатьох способів доставки сполук, включаючи ін'єкції, пероральне введення або кризьшкірне введення, завдяки водній природі крові та інших водних рідин тіла.

Суть винаходу

Даний винахід в основному стосується фармацевтичних композицій ароматичних сполук нітробензаміду або їхніх метаболітів, і солюбілізаторів, що мають поліпшену розчинність. Конкретніше, він стосується фармацевтичних композицій, що містять нітросполуку 4-йод-3-нітробензамід або його сіль, сольват, ізомер, таутомер, метаболіт, аналог або проліки, і солюбілізатори з поліпшеною розчинністю. Звичайно фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу має розчинність ароматичного бензаміду у водному розчині більш ніж у 1,5 рази вищу за розчинність ароматичного бензаміду в чистій воді; переважно, розчинність більш ніж у 2 рази вищу, більш переважно, розчинність більш ніж у 5 разів вищу, навіть більш переважно, розчинність більш ніж у 10 разів вищу, та найбільш переважно, розчинність більш ніж у 50 разів вищу. Найбільш переважно, розчинність є приблизно у 55 разів вищою. Приклади придатних солюбілізаторів включають, але не обмежені ними, Твін 80, глікофурол, гліцеринформальдегід і DMA. Інші типи солюбілізаторів включають Кремофор EL, 30 % Солютол і ПЕГ 400 (50 %).

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку ароматичного нітробензаміду або його метаболіти, і солюбілізатор, де солюбілізатор містить олігосахарид. Кращим варіантом олігосахариду є циклічний олігосахарид, такий як циклодекстрин. Конкретніше, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять нітросполуку 4-йод-3-нітробензаміду або його сіль, сольват, ізомер, таутомер, метаболіт, аналог або проліки, і циклодекстрин.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку ароматичного нітробензаміду або його метаболіти, і солюбілізатор, де солюбілізатор містить поверхнево-активну речовину. Конкретніше, він стосується фармацевтичних композицій, що

містять нітросполуку 4-йод-3-нітробензамід або його сіль, сольват, ізомер, таутомер, метаболіт, аналог або проліки, і поверхнево-активну речовину, що має поліпшену розчинність.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку ароматичного нітробензаміду або його метаболіти, і солюбілізатор, де солюбілізатор містить  
5 співрозчинник. Конкретніше, він стосується фармацевтичних композицій, що містять нітросполуку 4-йод-3-нітробензаміду або його сіль, сольват, ізомер, таутомер, метаболіт, аналог або проліки, і співрозчинник, що має поліпшену розчинність.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку ароматичного нітробензаміду або його метаболіти, і суміш (1) циклодекстрину та поверхнево-активної речовини, (2) циклодекстрину та співрозчинника, (3) поверхнево-активної речовини та співрозчинника, або (4) циклодекстрину, поверхнево-активної речовини та співрозчинника, що має поліпшену розчинність. Конкретніше, він стосується фармацевтичних композицій, що містять нітросполуку 4-йод-3-нітробензаміду або його сіль, сольват, ізомер, таутомер, метаболіт, аналог або проліки, і суміш (1) циклодекстрину та поверхнево-активної речовини, (2)  
10 циклодекстрину та співрозчинника, (3) поверхнево-активної речовини та співрозчинника, або (4) циклодекстрину, поверхнево-активної речовини та співрозчинника, що має поліпшену розчинність. Найкраща композиція містить 25 % бета-циклодекстрину та 10 мМ фосфату при pH 7,4.

Даний винахід також стосується способів лікування пацієнтів, у яких є підозра на вірусне захворювання або рак, що включають лікування пацієнта фармацевтичною композицією, яка містить сполуку ароматичного нітробензаміду або його метаболіти, і солюбілізатор, де солюбілізатором є циклодекстрин, поверхнево-активна речовина, співрозчинник або суміш (1) циклодекстрину та поверхнево-активної речовини, (2) циклодекстрину та співрозчинника, (3) поверхнево-активної речовини та співрозчинника, або (4) циклодекстрину, поверхнево-активної речовини та співрозчинника.  
20 25

Даний винахід також стосується, конкретніше, способів лікування пацієнта фармацевтичною композицією, що містить нітросполуку 4-йод-3-нітробензаміду або його сіль, сольват, ізомер, таутомер, метаболіт, аналог або проліки, і солюбілізатор, де солюбілізатором є циклодекстрин, поверхнево-активна речовина, співрозчинник або суміш (1) циклодекстрину та поверхнево-активної речовини, (2) циклодекстрину та співрозчинника, (3) поверхнево-активної речовини та співрозчинника, або (4) циклодекстрину, поверхнево-активної речовини та співрозчинника.  
30

Даний винахід також стосується набору, що містить сполуку ароматичного нітробензаміду або метаболіт, і солюбілізатор, де солюбілізатором є циклодекстрин, поверхнево-активна речовина, співрозчинник або суміш (1) циклодекстрину та поверхнево-активної речовини, (2) циклодекстрину та співрозчинника, (3) поверхнево-активної речовини та співрозчинника, або (4) циклодекстрину, поверхнево-активної речовини та співрозчинника.  
35

Даний винахід, конкретніше, також стосується набору, що містить нітросполуку 4-йод-3-нітробензаміду або його сіль, сольват, ізомер, таутомер, метаболіт, аналог або проліки, і солюбілізатор, де солюбілізатором є циклодекстрин, поверхнево-активна речовина, співрозчинник або суміш (1) циклодекстрину та поверхнево-активної речовини, (2) циклодекстрину та співрозчинника, (3) поверхнево-активної речовини та співрозчинника, або (4) циклодекстрину, поверхнево-активної речовини та співрозчинника.  
40

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися для лікування різних видів раку, включаючи лейкемію, рак молочної залози, рак яєчників, рак легенів, рак сечового міхура, рак простати, рак підшлункової залози та рак шийки матки, а також інші типи раку, описані тут.  
45

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також можуть застосовуватися як противірусні агенти проти різних вірусів, включаючи вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус простого герпесу (ВПГ) і цитомегаловірус (ЦМВ).  
50

Композицією відповідно до даного винаходу може бути поєднання двох або більше сполук, описаних тут, і/або поєднання двох або більше форм сполук, описаних тут. Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути композиціями, придатними для введення пацієнтові.

Включення посилань

Усі публікації та заявки на патенти, згадані в цьому описі, включені в даний опис як посилання у тому ж обсязі, в якому кожна окрема публікація або патент були конкретно та окремо включені як посилання.

Стислий опис малюнків

Нові ознаки винаходу наведені докладно у формулі винаходу. Краще розуміння ознак і переваг даного винаходу забезпечується наведеним нижче детальним описом, в якому  
60

наведені ілюстровані варіанти, де застосовуються принципи даного винаходу, і прикладеними малюнками, в яких:

На фіг. 1 наведений графік розчинності 4-йод-3-нітробензаміду у воді до концентрації гідроксипропіл-β-циклодекстрину (HPBCD; також позначеного як "HPβCD").

На фіг. 2 показана розчинність 4-йод-3-нітробензаміду ("БА") у воді до концентрації N, N-диметилацетаміду/розчинів Carml.

На фіг. 3 показані результати тестування біодоступності Фази I і II досліджень на тваринах для інкапсульованих композицій БА.

На фіг. 4 показана тенденція до насичення БА у напівтвердих зразках жиру протягом часу.

На фіг. 5 показана біодоступність для декількох сполук БА у самок собак.

На фіг. 6 показана біодоступність для декількох сполук БА у самців собак.

На фіг. 7 показані профілі фармакокінетики (ФК) для БА зниженого розміру та метаболітів (IABM і IABA) у собак після перорального (ПО) введення 60 мг/кг БА з лаурилсульфатом натрію (ЛСН).

На фіг. 8 показані профілі фармакокінетики (ФК) для БА зниженого розміру та метаболітів (IABM і IABA) у собак після перорального (ПО) введення 60 мг/кг БА з і без 1 % лаурилсульфату натрію (ЛСН).

На фіг. 9 показана біодоступність гранульованого БА з 0 %, 1 % або 2 % ЛСН у самок собак.

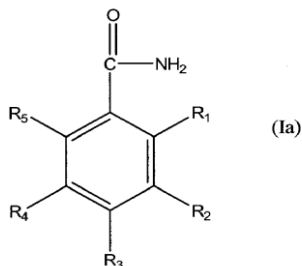
На фіг. 10 показана біодоступність гранульованого БА з 0 %, 1 % або 2 % ЛСН у самців собак.

На фіг. 11 показані профілі фармакокінетики для БА та метаболітів у собак у пероральній дозі 60 мг/кг БА в мікронізованій формі або формі зниженого розміру.

На фіг. 12 показане порівняння ФК профілів у собак БА та його метаболітів (IABM, IABA), що вводяться або ВВ вливанням, або пероральною дозою БА (тонкоподрібненою з 2 % ЛСН). Пероральне введення БА пролонгує оброблення БА та його метаболітами у собак.

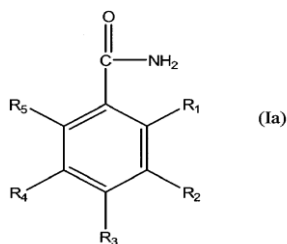
Детальний опис винаходу

Деякі описані тут варіанти включають фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули (Ia)

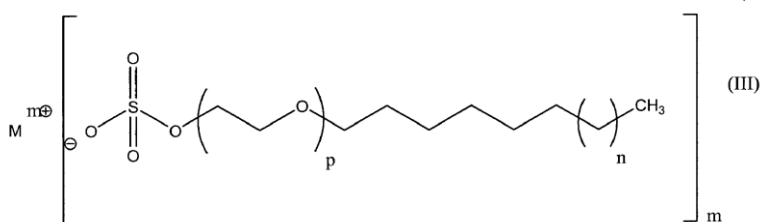
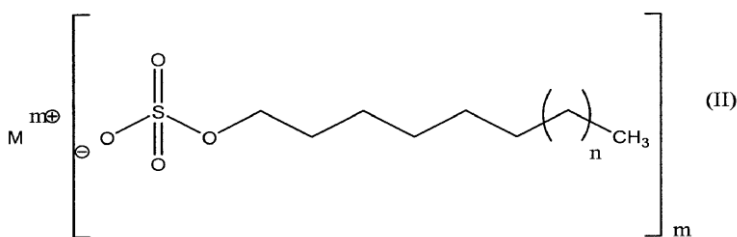


де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибрані з групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, і фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки, і щонайменше один фармацевтично прийнятний солюбілізатор. У деяких варіантах солюбілізатор містить циклодекстрин, поверхнево-активну речовину, співрозчинник або суміші двох або більше з них. У деяких варіантах розчинність сполуки формули Ia є щонайменше приблизно в 1,5 рази вищою у порівнянні з розчинністю цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах розчинність сполуки формули Ia є щонайменше приблизно в 2 рази вищою у порівнянні з розчинністю цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах розчинність сполуки формули Ia є щонайменше приблизно в 5 разів вищою у порівнянні з розчинністю цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах розчинність сполуки формули Ia є щонайменше приблизно в 10 разів вищою у порівнянні з розчинністю цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах розчинність сполуки формули Ia є щонайменше приблизно в 50 разів вищою у порівнянні з розчинністю цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах композицією є пероральна композиція, така як таблетка або капсула. У деяких варіантах композицією є парентеральна композиція, така як внутрішньовенна або внутрішньочеревинна ін'єкція.

Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (Ia)

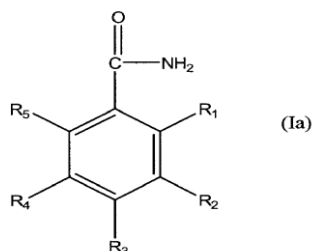


де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибрані з групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки, і поверхнево-активну речовину. Композиція за винаходом, де поверхнево-активна речовина містить один або більше з: полуксамеру, полісорбату, поліетоксильованого тригліцериду, поліетоксильованої жирної кислоти або сполуки формули II або III:



де M є іоном металу, що має позитивний заряд m+, m є цілим числом 1, 2 або 3, і n є цілим числом від 1 до 11, і p є цілим числом від 1 до 10. У деяких варіантах поверхнево-активна речовина містить один або більше з: лаурилсульфату натрію, лауретсульфату натрію, Полісорбату 80, Полісорбату 20, Кремофору EL, Кремофору RH40, Полуксамеру 118 або Солютолу HS-15. У деяких варіантах композицією є пероральна композиція, така як таблетка або капсула. У деяких варіантах композицією є парентеральна композиція, така як внутрішньовенна або внутрішньочеревинна ін'єкція.

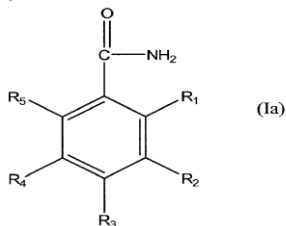
Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (Ia)



де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибрані з групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки, і циклодекстрин. У деяких варіантах циклодекстрин містить один або більше з гідроксипропіл-β-циклодекстрину, гідроксипропіл-β-циклодекстрину, і сульфобутилового ефіру β-циклодекстрину. У деяких варіантах композицією є пероральна

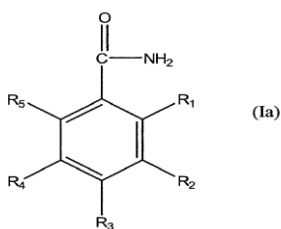
композиція, така як таблетка або капсула. У деяких варіантах композицією є парентеральна композиція, така як внутрішньовенна або внутрішньочеревинна ін'єкція.

Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (Ia)



де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибрані з групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки, і співрозчинник. У деяких варіантах співрозчинник вибирають із групи, що включає етанол, глікофурол, гліцеринформальдегід, бензиловий спирт, ПЕГ 400, пропіленгліколь і N, N-диметилацетамід (ДМА). У деяких варіантах композицією є пероральна композиція, така як таблетка або капсула. У деяких варіантах композицією є парентеральна композиція, така як внутрішньовенна або внутрішньочеревинна ін'єкція.

Спосіб лікування стану, вибраного з раку і вірусного захворювання, що включає лікування пацієнта, який, як припускають, має такий стан, фармацевтичною композицією, що включає сполуку формули (Ia)



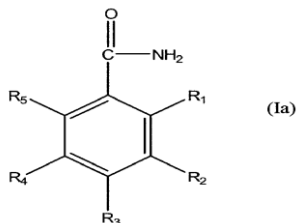
де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибрані з групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки, і один або більше із групи, що включає: циклодекстрин, поверхнево-активну речовину та співрозчинник. У деяких варіантах сполуки формули Ia вводять перорально. У деяких варіантах сполуки формули Ia вводять парентерально. У деяких варіантах циклодекстрин вибраний із групи, що включає гідроксипропіл-β-циклодекстрин, гідроксипропіл-γ-циклодекстрин і сульфобутиловий ефір β-циклодекстрину. У деяких варіантах поверхнево-активну речовину вибирають із групи, що включає: Полісорбат 80, Полісорбат 20, Кремофор EL, Кремофор RH40, Полосамер 118 і Солютол HS-15. У деяких варіантах співрозчинник вибирають із групи, що включає: етанол, глікофурол, гліцеринформальдегід, бензиловий спирт, ПЕГ 400, пропіленгліколь і N, N-диметилацетамід (ДМА). У деяких варіантах рак вибраний із групи, що включає рак кори надниркових залоз, рак заднього проходу, апластичну анемію, рак жовчних проток, рак сечового міхура, рак кісток, метастази в кістках, пухлини ЦНС, рак периферичної НС, рак молочної залози, хворобу Кастлемена, рак шийки матки, дитячу неходжкінську лімфому, рак прямої та товстої кишки, рак ендометрія, рак стравоходу, пухлини сімейства Ювінга, рак ока, рак жовчного міхура, карциноїдні пухлини шлунково-кишкового тракту, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту, гестаційну трофобластичну пухлину, волосатоклітинний лейкоз, хворобу Ходжкіна, саркому Капоші, рак нирок, рак гортані та підглоткової ділянки, гостру лімфоцитарну лейкемію, дитячу лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлоїдну лейкемію, рак печінки, рак легенів, карциноїдні пухлини легенів, неходжкінську лімфому, рак молочних залоз у чоловіків, злоякісну мезотеліому, плазмацитому, мієлодиспластичний синдром, мієлопроліферативні розлади, рак носової порожнини і навколونосової ділянки, рак носоглотки, нейробластоми, рак ротової порожнини та ротоглоткової порожнини, остеосаркому, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак статевого члена, пухлину гіпофіза, рак простати, ретинобластоми, рабдоміосаркому, рак



слинної залози, саркому (рак м'яких тканин у дорослих), меланому шкіри, немеланомний рак шкіри, рак шлунка, рак яєчок, рак тимуса, рак щитовидної залози, саркому матки, рак піхви, рак вульви, макроглобулінемію Вальдестрема та ракові пухлини вірусного походження. У деяких варіантах композицією є пероральна композиція, така як таблетка або капсула. У деяких

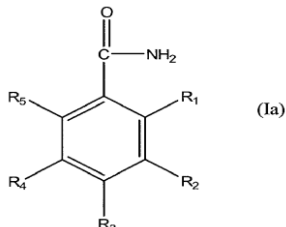
5 варіантах композицією є парентеральна композиція, така як внутрішньовенна або внутрішньочеревинна ін'єкція.

У деяких варіантах наведений набір, що містить сполуку формули (Ia)



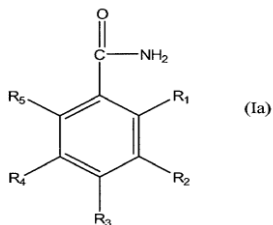
де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибрані з групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки, і циклодекстрин, поверхнево-активну речовину та співрозчинник, або їхні суміші. У деяких варіантах циклодекстрин вибирають із групи, що включає гідроксипропіл-β-циклодекстрин, гідроксипропіл-γ-циклодекстрин і сульфобутиловий ефір β-циклодекстрину. У деяких варіантах поверхнево-активну речовину вибирають із групи, що включає: Полісорбат 80, Полісорбат 20, Кремофор EL, Кремофор RH40, Полоксамер 118 і Солютол HS-15. У деяких варіантах співрозчинник вибирають із групи, що включає: етанол, глікофурол, гліцеринформальдегід, бензиловий спирт, ПЕГ 400, пропіленгліколь і N, N-диметилацетамід (ДМА). У деяких варіантах композицією є пероральна композиція, така як таблетка або капсула. У деяких варіантах композицією є парентеральна композиція, така як

У деяких варіантах наведений водний розчин, що містить сполуку формули (Ia)



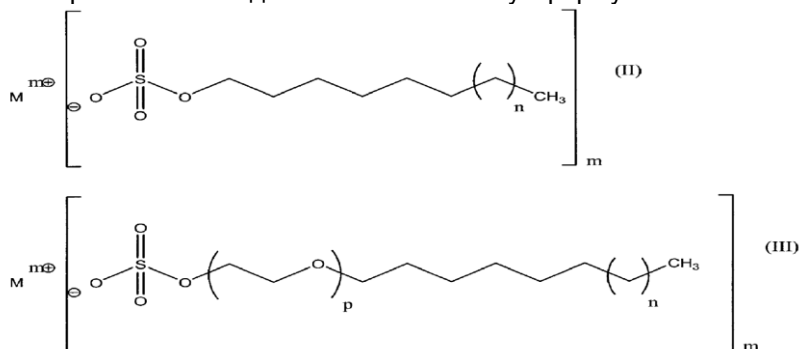
де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибирають із групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки, і циклодекстрин, поверхнево-активну речовину та співрозчинник, або їхні суміші.

У деяких варіантах наведена стандартна лікарська форма, що містить сполуку формули (Ia)



де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибирають із групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки, і щонайменше один фармацевтично прийнятний

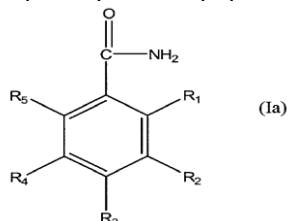
солюбілізатор. У деяких варіантах солюбілізатор включає поверхнево-активну речовину і, необов'язково, один або більше із циклодекстрину, співрозчинника, ліпиду або їхніх сумішей. У деяких варіантах розчинність сполуки становить щонайменше близько 1,5 рази від розчинності цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах розчинність сполуки становить щонайменше близько 2 разів від розчинності цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах розчинність сполуки становить щонайменше близько 5 разів від розчинності цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах розчинність сполуки становить щонайменше близько 10 разів від розчинності цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах розчинність сполуки становить щонайменше близько 50 разів від розчинності цієї сполуки в чистій воді. У деяких варіантах поверхнево-активною речовиною є одна або більше сполук формули II або III:



де М є іоном металу, що має позитивний заряд  $m+$ ,  $m$  є цілим числом 1, 2 або 3, і  $n$  є цілим числом від 1 до 11, і  $p$  є цілим числом від 1 до 10. У деяких варіантах поверхнево-активна речовина містить один або більше полоксамерів, полісорбатів, поліетоксильований тригліцерид або поліетоксильовану жирну кислоту.

Стандартна лікарська форма, де поверхнево-активну речовину вибирають із групи, що включає: Полісорбат 80, Полісорбат 20, Кремофор EL, Кремофор RH40, Полоксамер 118 і Солютол HS-15. У деяких варіантах композицією є пероральна композиція, така як таблетка або капсула. У деяких варіантах композицією є парентеральна композиція, така як внутрішньовенна або внутрішньочеревинна ін'єкція.

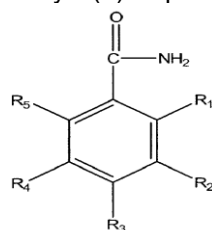
Парентеральна фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (Ia)



де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибирають із групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки; циклодекстрин і воду. У деяких варіантах циклодекстрин вибирають із групи, що включає гідроксипропіл-β-циклодекстрин, гідроксипропіл-γ-циклодекстрин і сульфобутиловий ефір β-циклодекстрину. У деяких варіантах композиція також містить співрозчинник. У деяких варіантах співрозчинник вибирають із групи, що включає: етанол, глікофутол, гліцеринформальдегід, бензиловий спирт, ПЕГ 400, пропіленгліколь і N, N-диметилацетамід (DMA).

## Визначення

"Сполука(и) нітробензаміду" означає сполуку формули (Ia)



де R1, R2, R3, R4 і R5 незалежно вибрані з групи, що включає водень, гідрокси, аміно, нітро, йод, бром, фтор, хлор, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) алкокси, (C3-C7) циклоалкіл і феніл, де щонайменше два з п'яти замісників R1, R2, R3, R4 і R5 завжди є воднем щонайменше один із п'яти замісників завжди є нітро, і щонайменше один замісник, розташований поряд із нітро, завжди є йодом, та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати, ізомери, таутомери, метаболіти, аналоги або проліки. R1, R2, R3, R4 і R5 також можуть бути галогенідом, таким як хлор, фтор або бром.

"Розчинність" звичайно означає кількість сполуки, розчиненої в розчиннику. Придатні розчинники включають водні та неводні розчинники.

Сполука "розчинена", якщо вона перебуває "у розчині", і не виділяється спонтанно з розчину з утворенням окремої фази. Для того, щоб бути розчиненою, сполука повинна повністю дисоціювати на молекулярному рівні, але вона має залишатися в розчині так, щоб бути ефективною для лікування хвороби або стану. Розчинена сполука може бути присутньою у міцелярній, емульгованій або ліпосомальній формі. Розчин з розчиненою сполукою звичайно є прозорим.

"Погана розчинність" означає невелику кількість сполуки, розчинену в розчиннику. Погана розчинність не є абсолютним терміном, але залежить від кількості сполуки, яка необхідна для ефективного лікування хвороби або стану. Сполука є погано розчинною, якщо її розчинність нижча, ніж бажана для ефективного лікування хвороби або стану.

"Поліпшена розчинність" означає вищу розчинність, ніж розчинність чистої сполуки нітробензаміду.

Термін "лікування" та його граматичні еквіваленти, застосовувані тут, включають спробу досягнення терапевтичної користі і/або профілактичної користі. Під терапевтичною користю розуміють ліквідацію або полегшення основного захворювання, яке лікують. Наприклад, у пацієнта з раком терапевтична користь включає знищення або полегшення раку. Також терапевтична користь досягається при знищенні або полегшенні одного або більше з фізіологічних симптомів, пов'язаних з основним захворюванням, так, щоб у пацієнта спостерігалася поліпшення, незалежно від того, що пацієнт усе ще може страждати від основного захворювання. Наприклад, спосіб відповідно до даного винаходу може застосовуватися до, або композиція відповідно до даного винаходу може вводитися пацієнтові, що має ризик розвитку раку, або пацієнтові, що має один або більше фізіологічних симптомів таких станів, навіть якщо діагностика стану не проведена.

Поліпшена розчинність у воді може бути корисною, тому що багато рідин тіла, таких як кров, основані на воді (водні), і тому лікарський засіб із більшою розчинністю буде володіти більшою біодоступністю. Хоча точна розчинність сполуки в чистій воді не дорівнює розчинності у водному розчині, такому як кров, розчинність композиції в чистій воді часто є хорошим показником розчинності в інших водних розчинах.

У даному винаході наведені фармацевтичні композиції, що містять сполуки нітробензаміду, які мають поліпшену розчинність у воді.

У кращому варіанті даного винаходу, фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу має розчинність ароматичного бензаміду у водному розчині більш ніж у 1,5 рази вищу за розчинність сполуки ароматичного бензаміду в чистій воді; переважно, має розчинність більш ніж у 2 рази вищу, більш переважно, має розчинність більш ніж у 5 разів вищу, навіть більш переважно, має розчинність більш ніж у 10 разів вищу, і найбільш переважно, має розчинність більш ніж у 50 разів вищу.

Хоча звичайно бажана висока розчинність лікарського засобу, фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що існують інші міркування при одержанні фармацевтичної композиції, такі як в'язкість, стабільність, потенційна токсичність тощо, які можуть дати композиції зі зниженою розчинністю, які більш бажані для конкретної терапії або способу введення, тому що кількість доступного лікарського засобу достатня для застосування. Даний винахід дозволяє фармацевтові оптимізувати ці фактори.

У даному винаході наведене застосування фармацевтичних композицій, що містять сполуки нітробензаміду, для лікування різних видів раку, включаючи лейкемію, рак молочної залози, рак яєчників, рак легенів, рак сечового міхура, рак простати, рак підшлункової залози та рак шийки матки, а також інших видів раку, таких як інші види раку молочної залози, включаючи протокову карциному молочної залози, інші форми лейкемії, включаючи гостру промієлотичну карциному периферичної кровоносної системи, рак яєчників, рак легенів, рак сечового міхура, рак простати, рак підшлункової залози та рак шийки матки, а також інші типи раку, описані тут.

Було описано, що сполуки нітробензаміду мають селективну цитотоксичність до злоякісних ракових клітин, але не до незлоякісних ракових клітин. Див. Rice et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA

89:7703-7707 (1992). В одному варіанті, фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть демонструвати більш селективну токсичність до пухлинних клітин у порівнянні з непухлинними клітинами.

Було описано, що цитотоксичність сполук нітробензаміду та нітрозобензаміду підвищується при спільному введенні сульфоксміну бутіоніну BSO у ракові клітини. Див. Mendeleyev et al., Biochemical Pharmacol. 50(5):705-714 (1995). Сульфоксмін бутіоніну (BSO) інгібує гамма-глутамілцистеїнсинтетазу, ключовий фермент у біосинтезі глутатіону, який частково відповідає за резистентність клітин до хіміотерапії. Див. Chen et al., Chem Biol Interact. Apr 24; 111-112:263-75 (1998). У винаході також наведені фармацевтичні сполуки, застосовувані для лікування раку через введення сполуки нітробензаміду в поєднанні з BSO.

В одному аспекті даного винаходу наведена фармацевтична композиція, що містить сполуку нітробензаміду та олігосахарид. У даному описі олігосахаридом є сполука з двома або більше моносахаридами або одиницями цукру, які ковалентно зв'язані, особливо глікозидними зв'язками. Олігосахариди звичайно мають менше ніж 20 моносахаридів, звичайно від 3 до 6 моносахаридів. Олігосахариди можуть бути прямими або розгалуженими. Моносахаридом може бути, наприклад, тріоза, тетроза, пентоза, гексоза або гептоза. Кращими моносахаридами є гліцеральдегід, дигідроксіацетон, еритроза, треоза, арабіноза, ліксоза, рибоза, дезоксирибоза, ксилоза, рибулоза, ксилулоза, алоза, альтоза, галактоза, глюкоза, гулоза, ідоза, маноза, тагатоza, фруктоза, маногептулоза та седогептулоза. Олігосахаридом може бути, наприклад, мальтодекстрин. Кращим варіантом олігосахариду є циклічний олігосахарид, такий як циклодекстрин.

Циклодекстрини являють собою циклічні вуглеводи, які одержують із крохмалю. Немодифіковані циклодекстрини відрізняються кількістю глюкопіранозних одиниць, з'єднаних разом у циліндричній структурі. Вихідні циклодекстрини містять 6, 7 або 8 глюкопіранозних одиниць і називаються альфа-, бета- і гама-циклодекстрин, відповідно. Кожна циклодекстриніва субодинаця має вторинні гідроксильні групи в положеннях 2 і 3, і первинну гідроксильну групу в положенні 6. Циклодекстрини можуть бути зображені як порожнисті зрізані конуси з гідрофільними зовнішніми поверхнями та гідрофобними внутрішніми порожнинами. У водних розчинах ці гідрофобні порожнини забезпечують укриті ділянки для гідрофобних органічних сполук, які можуть підходити повністю або частково за структурою до цих порожнин. Цей процес, відомий як комплексоутворення, може давати підвищену уявну розчинність у воді та стабільність комплексного лікарського засобу.

Хімічна модифікація вихідних циклодекстринів (звичайно в гідроксильних групах) дає похідні іноді з поліпшеною безпекою, зберігаючи або поліпшуючи здатність циклодекстрину до комплексоутворення. Деякі кращі похідні циклодекстринів включають: похідні 2-гідроксипропілу, наприклад, гідроксипропіл-β-циклодекстрин (Kleptose® від Roquette) (HPBCD) і гідроксипропіл-γ-циклодекстрин (Cavamax W8® від Wacker), і похідні сульфоалкілового ефіру (SAE-CD), наприклад, сульфобутиловий ефір β-циклодекстрину (Captisol® від Cydex) (SBEB CD).

SAE-CD являють собою клас негативно заряджених циклодекстринів, які варіюють за природою алкільного спейсера, форми солі, ступеня заміщення та вихідного циклодекстрину.

Аніонний сульфобутиловий ефірний замісник значно поліпшує розчинність у воді вихідного циклодекстрину. Навпаки, нековалентне утворення комплексів з Captisol® циклодекстрином звичайно дозволяє одержати підвищену розчинність і стабільність лікарських засобів у водних розчинах.

Краще масове співвідношення циклодекстрину до сполуки (Ia) становить від 1:100 до 5000:1. Кращою композицією є 1 г БА до 25 г циклодекстрину. Близько 25 % циклодекстрину є найкращим. Також може використовуватися циклодекстрин у кількості 40 %.

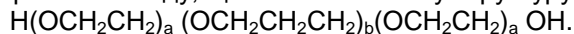
Інший аспект даного винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку нітробензаміду та поверхнево-активну речовину, яка має поліпшену розчинність у порівнянні з чистою сполукою нітробензаміду.

Поверхнево-активними сполуками є сполуки, які мають поверхнево-активні властивості. Поверхнево-активні речовини є амфифільними молекулами, які одержують хімічними методами або очищають із природних джерел або процесів. Вони можуть бути аніонними, катіонними, неіонними та цвітеріонними. Типові поверхнево-активні речовини описані в Emulsions: Theory and Practice, Paul Becher, Robert E. Krieger Publishing, Malabar, Fla., 1965; Pharmaceutical Dosage Forms: Dispersed Systems, Vol. I; Martin M. Rieger, Surfactants, і патенті США № 5595723.

Можуть застосовуватися фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу, що містять поверхнево-активні речовини, які можуть бути емульсіями, суспензіями або іншими препаратами, наприклад, ліпосомальними препаратами. Що стосується ліпосомальних препаратів, можуть застосовуватися будь-які відомі методи одержання ліпосом для лікування

стану. Див., наприклад, Bangham et al., J. Mol. Biol, 23: 238-252 (1965) і Szoka et al., Proc Natl Acad. Sci 75: 4194-4198 (1978), включені у даний опис як посилання. Ліганди також можуть бути приєднані до ліпосом для спрямування цих композицій у конкретні місця дії. Поверхнево-активні речовини відповідно до даного винаходу також можуть бути змочувальним агентом (наприклад, 5 лецитин, лізолецитин і/або довголанцюговий жирний спирт).

Однією групою поверхнево-активних речовин відповідно до даного винаходу є неіонні поверхнево-активні речовини. Приклади корисних неіонних поверхнево-активних речовин включають полоксамери або плуроніки, які є синтетичними блокспівполімерами етиленоксиду та пропіленоксиду, що мають загальну структуру:



Наступні варіанти на основі значень  $a$  і  $b$  комерційно доступні від BASF Performance Chemicals (Parsippany, N J.) під торговою назвою Плуронік, і які складаються з групи поверхнево-активних речовин, позначених CTFA (Cosmetic, toiletry, and fragrance association) назвою Полоксамер 108, 188, 217, 237, 238, 288, 338, 407, 101, 105, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 15 184, 212, 231, 282, 331, 401, 402, 185, 215, 234, 235, 284, 333, 334, 335 і 403. Для найчастіше застосовуваних полоксамерів 124, 188, 237, 338 і 407 значення  $a$  і  $b$  дорівнюють 12/20, 79/28, 64/37, 141/44 і 101/56, відповідно.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також можуть включати поверхнево-активну речовину Солютол HS-15, яка являє собою гідроксистеарат поліетиленгліколю 660 виробництва BASF.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також включають поверхнево-активні речовини, вибрані з групи неіонних поверхнево-активних речовин, які включають, без обмеження, складні ефіри жирної кислоти поліоксіетиленсорбітану, такі як Полісорбати 20, 60 і 80; алкілові ефіри поліоксіетилену, такі як Brij's (наприклад, BRIJ 97 або BRIJ 98 від ICI 25 Surfactants), Кремофори (такі як Кремофор RH або Кремофор EL), Volpo (наприклад, VOLPO 10 і VOLPO 20 від Croda, Inc.) та їхні еквіваленти.

Гідрофільно-ліпофільний баланс: Емпірична формула, застосовувана для позначення поверхнево-активних речовин. Його значення варіюється від 1 до 45, і у випадку неіонних поверхнево-активних речовин, від близько 1 до 20. Загалом, для ліпофільних поверхнево-активних речовин, ГЛБ становить менше 10, і для гідрофільних, ГЛБ більше 10. Придатні композиції включають Полісорбат 80 і 20 при 100 % і 10 %, розчини Кремофору при 10 %, і Солютол при 25 % і 30 %.

Кращі поверхнево-активні речовини відповідно до даного винаходу включають поліетиленсорбітанмоноолеат (Полісорбат 80), поліоксіетилен [20] сорбітанмонолаурат (Полісорбат 20), Кремофор EL (BASF), Кремофор RH40 (BASF), Полоксамер 118 і Солютол HS-15 (BASF).

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу також можуть містити співрозчинники. Співрозчинники є щонайменше частково змішуваними з водою і можуть забезпечувати підвищену розчинність сполуки нітробензаміду.

У кращому варіанті, співрозчинник включає етанол, глікофурол, гліцеринформальдегід, бензиловий спирт, ПЕГ 400, пропіленгліколь або N, N-диметилацетамід (ДМА).

Краще масове співвідношення співрозчинника до сполуки (Ia) у фармацевтичній композиції становить від 1:100 до 10000:1. Найкраще, від близько 1:50 до близько 1:250.

Бажано, щоб фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу були біосумісними, що означає, що вони здатні виконувати функції в або на живому організмі в прийнятній манері, без аномальної токсичності або фізіологічних або фармакологічних ефектів.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу включають суміші солюбілізаторів, що містять поєднання циклодекстринів, поверхнево-активних речовин і/або співрозчинників. Ці суміші можуть включати циклодекстрини та поверхнево-активні речовини, циклодекстрини та співрозчинники, поверхнево-активні речовини та співрозчинники, і суміші циклодекстринів, поверхнево-активних речовин і співрозчинників. Композиції також можуть містити суміші кожного типу солюбілізаторів, таких як більш ніж один тип циклодекстрину, більш ніж один тип поверхнево-активної речовини і/або більш ніж один тип співрозчинника.

Кращі суміші солюбілізаторів включають етанол і ПЕГ 400, етанол і ПЕГ 400 та бензиловий спирт, глікофурол і ПЕГ 400, ДМА і ПЕГ 400, ДМА, етанол і ПЕГ 400, ДМА і Солютол HS-15, Полісорбат 80 та етанол, Полісорбат 20 та етанол, Полісорбат 80 і глікофурол, Полісорбат 20 і глікофурол, і Полісорбат 80 та етанол і ПЕГ 400.

Композиції, способи введення та ефективні дози

Інший аспект даного винаходу включає застосування фармацевтичних композицій як 60 протівірусне або протиракове лікування. Фармацевтичні композиції відповідно до даного

винаходу можуть бути у вигляді проліків і/або можуть бути взаємно перетворені у нітробензамідну форму *in vivo* після введення. Тобто, або нітробензамідна форма і/або нітробензамідна форма, або фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися для одержання композиції для застосування відповідно до даного винаходу. Далі, у деяких варіантах сполука може застосовуватися в поєднанні з однією або більшою кількістю інших сполук, або в одній або більше різних формах. Наприклад, композиція може містити сполуки нітробензаміду та кислі форми у певних пропорціях, залежно від відносної активності кожного та передбачуваного застосування. Дві форми можуть бути поєднані разом, в одній лікарській формі, наприклад, в одному кремі, супозиторії, таблетці, капсулі або пакеті порошку, що розчиняється в напої; або кожна форма може бути виготовлена як окрема лікарська форма, наприклад, два креми, два супозиторії, дві таблетки, дві капсули, таблетка та рідина для розчинення таблетки, пакет порошку та рідини для розчинення порошку, тощо.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути поєднані з іншими активними інгредієнтами. Дві сполуки і/або форми сполуки можуть бути виготовлені разом, в одній лікарській формі, наприклад, в одному кремі, супозиторії, таблетці, капсулі або пакеті порошку, що розчиняється в напої; або кожна форма може бути виготовлена як окрема лікарська форма, наприклад, два креми, два супозиторії, дві таблетки, дві капсули, таблетка та рідина для розчинення таблетки, пакет порошку та рідини для розчинення порошку, тощо.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає солі, які зберігають біологічну ефективність і властивості сполук, застосовуваних відповідно до даного винаходу, і які не є біологічно або іншим чином небажаними. Наприклад, фармацевтично прийнятна сіль не впливає на сприятливу дію сполуки відповідно до даного винаходу при лікуванні раку або вірусу.

Типові солі включають солі неорганічних іонів, таких як іони натрію, калію, кальцію та магнію. Такі солі включають солі з неорганічними або органічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, метансульфонова кислота, *p*-толуолсульфонова кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, молочна кислота, мигдальна кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, винна кислота або малеїнова кислота. Крім того, якщо сполуки, застосовувані відповідно до даного винаходу, містять карбоксигрупу або іншу кислотну групу, вони можуть бути перетворені на фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі з неорганічними або органічними основами. Приклади придатних основ включають гідроксид натрію, гідроксид калію, аміак, циклогексиламін, дицилогексиламін, етаноламін, діетаноламін і триетаноламін.

Для перорального введення фармацевтичні сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути легко одержані поєднанням активної сполуки з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими в даній галузі техніки. Такі носії дозволяють формулювати сполуки відповідно до даного винаходу у вигляді таблеток, включаючи жувальні таблетки, пігулки, драже, капсули, пастилки, тверді льодяники, рідини, гелі, сиропи, суспензії, порошки, суспензії, еліксири, вафлі, тощо, для перорального введення пацієнтові, якого лікують. Такі композиції можуть містити фармацевтично прийнятні носії, включаючи тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильне водне середовище та різні нетоксичні органічні розчинники. Звичайно сполуки відповідно до даного винаходу додають у концентрації від приблизно 0,5 %, приблизно 5 %, приблизно 10 %, приблизно 20 % або від приблизно 30 % до приблизно 50 %, приблизно 60 %, приблизно 70 %, приблизно 80 % або приблизно 90 %, за масою, від загальної маси композиції пероральної лікарської форми, у кількості, достатній для одержання бажаної лікарської форми.

Водна суспензія фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу може містити фармацевтично прийнятні наповнювачі, такі як суспендувальний агент (наприклад, метилцелюлоза), а також барвники, консерванти, смакові добавки, тощо.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть бути включені в продукти харчування, наприклад, вершковий сир, масло, заправу для салату або морозиво, для поліпшення солюбілізації, введення і/або відповідності певним категоріям населення.

Фармацевтичні препарати для перорального введення можуть бути одержані у вигляді твердого наповнювача, необов'язково з подрібненням одержаної суміші, і обробленням суміші гранул, після додавання придатних допоміжних агентів, за бажання, з одержанням таблеток або драже. Придатні наповнювачі включають, зокрема, наповнювачі, такі як цукри, включаючи лактозу, сахарозу, маніт або сорбіт, смакові добавки, препарати целюлози, такі як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, і/або полівінілпіролідон (ПВП), за бажання, можуть бути додані розкладальні агенти, такі як поперечно-зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, така як альгінат

натрію. Сполуки також можуть бути виготовлені у вигляді препаратів з уповільненим вивільненням.

Драже можуть мати придатні покриття. З цією метою можуть застосовуватися концентровані розчини цукру, які необов'язково можуть містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, 5  
гель карбопол, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакові розчини та придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Барвники або пігменти можуть бути додані в покриття для таблеток або драже для ідентифікації або характеристики різних поєднань доз активної сполуки.

Фармацевтичні композиції, які можуть застосовуватися перорально, включають щільно 10  
насаджувані капсули, виготовлені з желатину, а також м'які запечатані капсули, одержані з желатину, і пластифікатор, такий як гліцерин або сорбіт. Щільно насаджувані капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язувальні агенти, такі як крохмалі, і/або змащувальні агенти, такі як тальк або стеарат магнію, і, необов'язково, стабілізатори. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані в 15  
придатних рідинах, таких як жирні масла, рідкий парафін або рідкі поліетиленгліколи. Крім того, можуть бути додані стабілізатори. Всі композиції для перорального введення повинні бути в дозах, придатних для введення.

Для ін'єкцій, інгібітори відповідно до даного винаходу можуть бути виготовлені у водних розчинах, переважно, у фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Хенка, розчин Рінгера 20  
або фізіологічний розчин. Такі композиції також можуть включати один або більше наповнювачів, наприклад, консерванти, солюбілізатори, наповнювачі, змащувальні агенти, стабілізатори, альбумін, тощо. Способи одержання композицій відомі в даній галузі техніки, наприклад, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Co, Easton, PA. Ці сполуки також можуть бути виготовлені для введення через слизові оболонки, 25  
для букального введення, для введення інгаляцією, для парентерального введення, для кризьшкірного введення та ректального введення.

На додаток до описаних вище композицій, сполуки також можуть бути виготовлені як препарат депо. Такі препарати тривалої дії можуть вводитися імплантацією або кризьшкірним методом (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово), внутрішньом'язовою ін'єкцією або 30  
застосуванням кризьшкірних пластирів. Таким чином, наприклад, сполуки можуть бути виготовлені з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у вигляді емульсії в придатному маслі) або іонообмінними смолами, або у вигляді помірно розчинних похідних, наприклад, у вигляді помірно розчинної солі.

Фармацевтичні композиції, придатні для застосування відповідно до даного винаходу, 35  
включають композиції, в яких активні інгредієнти присутні в ефективній кількості, тобто у кількості, ефективній для досягнення терапевтичної і/або профілактичної користі при щонайменше одному виді раку, описаному тут. Діюча кількість, ефективна для конкретного застосування, залежить від стану або станів, що лікують, стану пацієнта, композиції та способу введення, а також інших факторів, відомих фахівцям у даній галузі техніки. Визначення 40  
ефективної кількості сполуки нітробензаміду знаходиться в компетенції фахівця в даній галузі техніки, у світлі наведеного тут опису, і воно визначається звичайними методами оптимізації.

Терапевтичне застосування інгібіторів PARP

Типи раку

У даному винаході наведені способи лікування певних типів раку або пухлин. Наприклад, 45  
типи раку включають рак кори надниркових залоз, рак заднього проходу, апластичну анемію, рак жовчних проток, рак сечового міхура, рак кісток, метастази в кістках, пухлини мозку ЦНС у дорослих, пухлини мозку ЦНС у дітей, рак молочної залози, хворобу Кастлемена, рак шийки матки, дитячу неходжкінську лімфому, рак прямої та товстої кишки (колоректальний), рак ендометрія, рак стравоходу, сімейство пухлин Ювінга, рак ока, рак жовчного міхура, шлунково-кишкові карциноїдні пухлини, шлунково-кишкові стромальні пухлини, гестаційну 50  
трофобластичну хворобу, хворобу Ходжкіна, саркому Капоші, рак нирок, рак глотки та підглоткової ділянки, гостру лімфоцитарну лейкемію, гостру мієлоїдну лейкемію, дитячу лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлоїдну лейкемію, рак печінки, рак легенів, карциноїдні пухлини легенів, неходжкінську лімфому, рак молочної залози в чоловіків, злоякісну мезотеліому, мієломну хворобу, мієлодиспластичний синдром, рак носової порожнини та навколоносової ділянки, носоглотковий рак, нейробластоми, рак ротової порожнини та ротоглоткової порожнини, остеосаркому, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак статевого члена, пухлину гіпофіза, рак простати, ретинобластоми, рабдоміосаркому, рак слинної залози, саркому (рак м'яких тканин у дорослих), меланомний рак шкіри, немеланомний рак шкіри, рак 60  
шлунка, рак яєчок, рак виличкової залози, рак щитовидної залози, саркому матки, рак піхви, рак

вувльви, макроглобулінемію Вальденстрема, пухлини вірусного походження та пухлини, пов'язані з вірусами.

Карцинома щитовидної залози є найчастішою злоякісною пухлиною ендокринної системи. Карцинома щитовидної залози включає диференційовані пухлини (папілярні або фолікулярні) і низькодиференційовані пухлини (медулярні або анапластичні). Карциноми піхви включають плоскоклітинну карциному, аденокарциному, меланому та саркому. Рак яєчок широко розділений на семіномний і несеміномний типи.

Тимоми являють собою епітеліальні пухлини вилочкової залози, які можуть бути або не бути численно інфільтровані не-неопластичними лімфоцитами. Термін тимомы звичайно застосовують для опису новоутворень, які не показують виражену атипію епітеліального компонента. Епітеліальна пухлина вилочкової залози, яка демонструє чітко виражену цитологічну атипію та гістологічні характеристики, неспецифічні для вилочкової залози, відома як карцинома вилочкової залози (також відома як тимомы типу C).

Способи, наведені відповідно до даного винаходу, можуть включати введення сполук бензаміду в поєднанні з іншими терапіями. Вибір терапії, яка може проводитися разом з композиціями відповідно до даного винаходу, залежить, частково, від стану, що лікують. Наприклад, для лікування гострої мієлоїдної лейкемії сполука бензаміду з деяких варіантів даного винаходу може застосовуватися в поєднанні із променевою терапією, терапією моноклональними антитілами, хіміотерапією, трансплантацією кісткового мозку, генною терапією, імунотерапією або їхнім поєднанням.

Рак молочної залози

В одному аспекті, у винаході наведений спосіб лікування раку молочної залози, переважно, протокової карциноми в тканинах проток молочної залози.

Існують деякі типи раку молочної залози, які можуть бути виліковані способами відповідно до даного винаходу. Часточковий рак *in situ* і протокова карцинома *in situ* є видами раку молочної залози, який розвивається в часточках і протоках, відповідно, але не поширюється на жирову тканину, що оточує молочну залозу, або на інші ділянки тіла. Інфільтруючі (або інвазивні) часточкова та протокова карциноми являють собою види раку, які розвилися в часточках і протоках, відповідно, і поширюються на жирову тканину молочної залози і/або інші частини тіла. Інші види раку молочної залози, на які сприятливо діє лікування способами відповідно до даного винаходу, включають медулярні карциноми, колоїдні карциноми, тубулярні карциноми та запальний рак молочної залози.

Методи лікування, доступні для пацієнтів із раком молочної залози, включають хірургію, імунотерапію, променеву терапію, хіміотерапію, ендокринну терапію або їхнє поєднання. Лампектомія та мастектомія є двома можливими хірургічними процедурами, доступними для пацієнтів із раком молочної залози.

Хіміотерапія включає протипухлинні агенти для профілактики клітин від розмноження, проникнення, утворення метастазів і спричинення смерті пацієнта. Деякі лікарські засоби доступні для лікування раку молочної залози, включаючи цитотоксичні лікарські засоби, такі як доксорубіцин, циклофосфамід, метотрексат, паклітаксел, тіотепа, мітоксантрон, вінкрестин або їхнє поєднання. Ендокринна терапія може бути ефективним лікуванням, при якому частина тканини молочної залози, що залишилася, зберігає ендокринну чутливість. Агенти, застосовувані для цієї терапії, включають тамоксифен, мегестрол ацетат, аміноглютетимід, флуоксиместерон, лейпролід, гозерелін і преднізон.

Способи, наведені відповідно до даного винаходу, можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком молочної залози, через введення сполуки нітробензаміду, або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії або ендокринної терапії.

Рак яєчників

В іншому аспекті у даному винаході наведений спосіб лікування раку яєчників, що включає епітеліальні пухлини яєчників. Переважно, у даному винаході наведений спосіб лікування раку яєчників, вибраного з аденокарциноми в яєчниках і аденокарциноми, яка мігрує з яєчників у черевну порожнину. Хірургія, імунотерапія, хіміотерапія, гормональна терапія, променева терапія або їхні поєднання є можливими методами лікування, доступними для раку яєчників. Деякі можливі хірургічні процедури включають зменшення об'єму та односторонню або двосторонню овариоектомію і/або односторонню або двосторонню сальпінгоектомію.

Протиракові лікарські засоби, які можуть застосовуватися, включають циклофосфамід, етопозид, альтретамін та іфосфамід.



Гормональна терапія лікарським засобом тамоксифеном може застосовуватися для зменшення пухлин яєчників. Променева терапія може бути зовнішньою терапією спрямованим випромінюванням і/або брахітерапією.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком яєчників, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії, ендокринної терапії або їхнього поєднання.

#### Рак шийки матки

В іншому аспекті, даний винахід стосується способу лікування раку шийки матки, переважно аденокарциноми в епітелії шийки матки. Існують два основні типи цього раку: плоскоклітинна карцинома та аденокарциноми. Перша складає близько 80-90 % усіх випадків раку шийки матки і розвивається там, де з'єднуються ектоцервікс (частина, найближча до піхви) та ендцервікс (частина, найближча до матки). Остання розвивається в клітинах залоз, що виробляють слиз, в ендцервіксі. Деякі типи раку шийки матки мають характеристики обох різновидностей і називаються аденосквамозними карциномами або змішаними карциномами.

Основне лікування, доступне для раку шийки матки, включає хірургію, імунотерапію, променеву терапію та хіміотерапію. Деякі можливі хірургічні операції включають кріохірургію, гістеректомію та радикальну гістеректомію. Променева терапія для раку шийки матки включає зовнішню терапію спрямованим випромінюванням або брахітерапією. Протиракові лікарські засоби, які можуть вводитися як частина хіміотерапії для лікування раку шийки матки, включають цисплатин, карбоплатин, гідроксисечовину, іринотекан, блеоміцин, вінкрисдин, мітоміцин, іфосфамід, фторурацил, етопозид, метотрексат та їхні поєднання.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком шийки матки, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії або їхнього поєднання.

#### Рак простати

В іншому аспекті, даний винахід стосується способів лікування раку простати, переважно, раку простати, вибраного з аденокарциноми або аденокарциноми, яка мігрує в кістки. Рак простати розвивається у чоловіків у простаті, яка оточує першу частину уретри. Простата включає декілька типів клітин, але 99 % пухлин є аденокарциномами, які розвиваються в залозистих клітинах, відповідальних за утворення сім'яної рідини.

Хірургія, імунотерапія, променева терапія, кріохірургія, гормональна терапія та хіміотерапія є деякими видами лікування, доступними для пацієнтів із раком простати. Можливі хірургічні процедури для лікування раку простати включають радикальну залобкову простатектомію, радикальну промежину простатектомію та лапароскопічну радикальну простатектомію. Деякі опції променевої терапії включають зовнішнє спрямоване опромінення, включаючи тривимірну узгоджену променеву терапію, променеву терапію з модульованою інтенсивністю та узгоджене протонне спрямоване опромінення. Брахітерапія (імплантація сімені або внутрішньотканинне опромінення) також є доступним методом лікування раку простати. Кріохірургія є ще одним можливим методом, застосовуваним для лікування локалізованих ракових клітин простати.

Гормональна терапія, яку також називають андрогенною депривацією або андрогенним пригніченням, може застосовуватися для лікування раку простати. Доступні декілька методів цієї терапії, включаючи орхіектомію, при якій яєчка, в яких виробляється 90 % андрогенів, видаляють. Іншим методом є введення аналогів гормону, що виділяє лютеїнізуючий гормон (ГВЛГ), для зниження рівнів андрогенів. Доступні аналоги ГВЛГ включають лейпролід, гoserelin, трипторелін і гістрелін. Також може вводитися антагоніст ГВЛГ, такий як абарелікс.

Лікування анти-андрогенним агентом, який блокує активність андрогенів в організмі, є ще одним доступним методом лікування. Такі агенти включають флутамід, бікалутамід і нілутамід. Цю терапію звичайно поєднують із введенням аналога ГВЛГ або орхіектомією, що називається об'єднаною андрогенною блокадою (ОАБ).

Хіміотерапія може застосовуватися, якщо пухлина простати поширилася за межі простати і гормональне лікування є неефективним. Протиракові лікарські засоби, такі як доксорубіцин, естрамустин, етопозид, мітоксантрон, вінбластин, паклітаксел, доцетаксел, карбоплатин і преднізон, можуть вводитися для уповільнення росту раку простати, зниження симптомів і поліпшення якості життя.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком простати, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії, гормональної терапії або їхнього поєднання.

### Рак підшлункової залози

У деяких варіантах наведені способи лікування раку підшлункової залози, переважно, раку підшлункової залози, вибраного з епітеліоїдної карциноми в тканинах проток підшлункової залози та аденокарциноми в протоках підшлункової залози.

5 Найчастішим типом раку підшлункової залози є аденокарцинома, яка виникає у вистілці проток підшлункової залози. Можливе лікування, доступне для раку підшлункової залози, включає хірургію, імунотерапію, променеви терапію та хіміотерапію. Можливі опції хірургічного лікування включають дистальну або тотальну панкреатектомію та панкреатикододенектомію (процедуру Віппла).

10 Променева терапія може бути опцією для пацієнтів із раком підшлункової залози, конкретніше, зовнішнє спрямоване опромінення, де опромінення сфокусоване на пухлині із застосуванням машини поза організмом. Іншою опцією є інтраопераційне опромінення електронним променем, що проводиться під час операції.

Хіміотерапія може застосовуватися для лікування пацієнтів із раком підшлункової залози. 15 Придатні протиракові лікарські засоби включають 5-фторурацил (5-ФУ), мітоміцин, іфосфамід, доксорубіцин, стрептозоцин, хлорозотоцин та їхні поєднання.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком підшлункової залози, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії або хіміотерапії.

### 20 Рак сечового міхура

У деяких варіантах наведені способи лікування раку сечового міхура, переважно, карциноми "перехідних" клітин сечового міхура. Рак сечового міхура включає уротеліальні карциноми (карциноми "перехідних" клітин) або пухлини в уротеліальних клітинах, які вистилають сечовий міхур. Випадки раку сечового міхура, що залишилися, стосуються плоскоклітинних карцином, 25 аденокарцином і дрібноклітинного раку. Існує декілька підтипів уротеліальних карцином, залежно від того, чи є вони інвазивними або не інвазивними, і чи є вони папілярними або плоскими. Не інвазивні пухлини знаходяться в уротелії, найвіддаленішому шарі сечового міхура, а інвазивні пухлини поширюються з уротелію в більш глибокі шари стінок м'язів сечового міхура людини. Інвазивні папілярні уротеліальні карциноми являють собою подовжені пальцеподібні проекції, які розгалужуються в порожнистий центр сечового міхура, а також ростуть назовні, у 30 стінки сечового міхура. Не інвазивні папілярні уротеліальні пухлини ростуть у центр сечового міхура. Будучи неінвазивною, плоска уротеліальна пухлина (яку також називають плоскою карциномою *in situ*) належить до шару клітин, найближчого до внутрішньої порожнистої частини сечового міхура, інвазивна плоска уротеліальна карцинома проникає в більш глибокі шари сечового міхура, особливо в м'язовий шар.

Для лікування раку сечового міхура може застосовуватися хірургія, променева терапія, імунотерапія, хіміотерапія або їхнє поєднання. Деякі можливі хірургічні опції включають трансуретральну резекцію, цистектомію або радикальну цистектомію. Променева терапія раку сечового міхура може включати зовнішнє спрямоване опромінення та брахітерапію.

40 Імунотерапія є ще одним методом, який може застосовуватися для лікування пацієнта з раком сечового міхура. Звичайно вона проводиться внутрішньоміхурово, тобто введенням лікувального агента безпосередньо в сечовий міхур за допомогою катетера. Одним із методів є Bacillus Calmete-Guerin (БЦЖ), де бактерії, іноді застосовувані для протитуберкульозної вакцинації, вводять безпосередньо у сечовий міхур через катетер. Тіло видає імунну реакцію на 45 бактерії, тим самим атакуючи та вбиваючи ракові клітини.

Іншим методом імунотерапії є введення інтерферонів, глікопротеїнів, які модулюють імунну реакцію. Інтерферон альфа часто застосовують для лікування раку сечового міхура.

Протиракові лікарські засоби, які можуть застосовуватися в хіміотерапії для лікування раку сечового міхура, включають тіотепу, метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, циклофосфамід, 50 паклітаксел, карбоплатин, цисплатин, іфосфамід, гемцитабін або їхні поєднання.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком сечового міхура, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, імунотерапії, хіміотерапії або їхніх поєднань.

### Гостра мієлоїдна лейкемія

55 У деяких варіантах наведені способи лікування гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ), переважно, гострої промієлотичної лейкемії периферичної крові. ГМЛ починається в кістковому мозку, але може поширюватися в інші частини тіла, включаючи лімфатичні вузли, печінку, селезінку, центральну нервову систему та яєчка. "Гостра" означає, що вона розвивається швидко та може призвести до смерті за відсутності лікування за декілька місяців. ГМЛ

характеризується незрілими клітинами кісткового мозку, звичайно гранулоцитами або моноцитами, які продовжують відтворюватися та акумулюватися.

ГМЛ можна лікувати імунотерапією, променевою терапією, хіміотерапією, трансплантацією стовбурових клітин кісткового мозку або периферичної крові або їхнього поєднання. Протираківі лікарські засоби, які можуть застосовуватися в хіміотерапії для лікування ГМЛ, включають цитарабін, антрациклін, антраценедіон, даунорубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон, тіогуанін, вінкристин, преднізон, етопозид або їхні поєднання.

Терапія моноклональними антитілами може застосовуватися для лікування пацієнтів із ГМЛ. Невеликі молекули або радіоактивні хімічні речовини можуть бути приєднані до цих антитіл до введення пацієнтові для забезпечення засобів знищення лейкемічних клітин в організмі. Моноклональне антитіло, гемтузумаб озогаміцин, який зв'язує CD33 у клітинах ГМЛ, може застосовуватися для лікування пацієнтів із ГМЛ, які не можуть переносити описані вище режими хіміотерапії.

Трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку або периферичної крові може застосовуватися для лікування пацієнтів із ГМЛ. Деякі можливі процедури трансплантації включають алогенні або аутогенні трансплантати.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із лейкемією, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії або трансплантації.

Існують інші типи лейкемії, які також можна лікувати способами, наведеними відповідно до даного винаходу, які включають, але не обмежені ними, гостру лімфоцитарну лейкемію, гостру мієлоїдну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлоїдну лейкемію, волосатоклітинний лейкоз, мієлодисплазію та мієлопроліферативні розлади.

#### Рак легенів

У деяких варіантах наведені способи лікування раку легенів. Більшість випадків раку легенів є недрібноклітинним раком легенів (НДКРЛ), який складає приблизно 80-85 % усіх випадків раку легенів, і поділяється на плоскоклітинні карциноми, аденокарциноми та великоклітинні недиференційовані карциноми. Дрібноклітинний рак легенів складає 15-20 % випадків раку легенів.

Лікування раку легенів включає хірургію, імунотерапію, променеву терапію, хіміотерапію, фотодинамічну терапію або їхні поєднання. Деякі можливі хірургічні опції для лікування раку легенів включають сегментарну або клиноподібну резекцію, лобектомію або пневмонектомію. Променева терапія може включати зовнішнє спрямоване опромінення або брахітерапію.

Деякі протираківі лікарські засоби, які можуть застосовуватися в хіміотерапії для лікування раку легенів, включають цисплатин, карбоплатин, паклітаксел, доцетаксел, гемцитабін, вінорелбін, іринотекан, етопозид, вінбластин, гефітініб, іфосфамід, метотрексат або їхні поєднання. Фотодинамічна терапія (ФДТ) може застосовуватися для лікування пацієнтів із раком легенів.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком легенів, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії, фотодинамічної терапії або їхнього поєднання.

#### Рак шкіри

У деяких варіантах наведені способи лікування раку шкіри. Існує декілька типів раку, який починається у шкірі. Найчастішими типами є карцинома базальних епідермоцитів і плоскоклітинна карцинома, які є не меланомними типами раку шкіри. Сонячний кератоз є станом шкіри, який іноді розвивається у плоскоклітинну карциному. Не меланомні типи раку шкіри рідко поширюються в інші частини тіла. Меланома, найрідкісніший тип раку шкіри, найбільш імовірно проникає в прилеглі тканини та поширюється в інші частини тіла. Різні типи лікування доступні для пацієнтів із немеланомним і меланомним раком шкіри та сонячним кератозом, і включають хірургію, променеву терапію, хіміотерапію та фотодинамічну терапію. Деякі можливі хірургічні операції для лікування раку шкіри включають мікрографічну хірургію за Моосом, просте видалення, фільгурацію та кюретаж, кріохірургію, лазерну хірургію. Променева терапія може бути зовнішнім спрямованим опроміненням або брахітерапією. Інші типи лікування, які тестуються у клінічних випробуваннях, включають біологічну терапію або імунотерапію, хіміоімунотерапію, місцеву хіміотерапію фторурацилом і фотодинамічну терапію.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком шкіри, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії, фотодинамічної терапії або їхнього поєднання.

#### Рак очей, ретинобластома

У деяких варіантах наведені способи лікування ретинобластоми ока. Ретинобластома є злоякісною пухлиною сітківки ока. Хоча ретинобластома може виникати в будь-якому віці, вона найчастіше виникає у маленьких дітей, звичайно у віці до 5 років. Пухлина може бути лише на

5

одному оці або на обох очах. Ретинобластома звичайно виникає тільки в оці та не поширюється на прилеглі тканини або інші частини тіла. Лікування, яке спрямоване на вилікування пацієнта та профілактику зору, включає енуклеацію (хірургічне видалення ока), променеву терапію, кріотерапію, фотокоагуляцію, імунотерапію, термотерапію та хіміотерапію. Променева терапія може включати зовнішнє спрямоване опромінення або брахітерапію.

10

#### Рак очей, внутрішньоочна меланома

У деяких варіантах наведені способи лікування внутрішньоочної (очної) меланоми. Внутрішньоочна меланома, рідкісний вид раку, є захворюванням, при якому ракові клітини знаходяться у частині ока, яку називають судинною оболонкою очного яблука. Судинна оболонка очного яблука включає райдужну оболонку, війкове тіло і хоріоїд. Внутрішньоочна меланома виникає найчастіше у людей середнього віку. Лікування внутрішньоочної меланоми

20

включає хірургію, імунотерапію, променеву терапію та лазерну терапію. Хірургія є найбільш застосовуваним лікуванням внутрішньоочної меланоми. Деякі можливі хірургічні опції включають іридєктомію, хоріоїдєктомію, енуклеацію та екзентерацію орбіти. Променева терапія включає зовнішнє спрямоване опромінення або брахітерапію. Лазерна терапія може включати дуже потужний промінь світла, який руйнує пухлину, термотерапію або фотокоагуляцію.

25

#### Рак ендометрія

Деякі варіанти стосуються способів лікування раку ендометрія. Рак ендометрія включає рак, який починається в ендометрії, внутрішній вистилці матки. Деякі приклади раку матки та ендометрія включають, але не обмежені ними, аденокарциноми, аденоакантоми, аденосквамозні карциноми, папілярні серозні аденокарциноми, світлоклітинні аденокарциноми, саркоми матки, саркоми строми, злоякісні змішані мезодермальні пухлини та злоякісні лейоміоми.

30

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком ендометрія, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії, генної терапії, фотодинамічної терапії, антиангіогенезної терапії та імунотерапії або їхнього поєднання.

35

#### Рак печінки

У деяких варіантах наведені способи лікування первинного раку печінки (раку, який починається в печінці). Первинний рак печінки може виникати у дорослих і дітей. Різні типи лікування доступні для пацієнтів із первинним раком печінки. Вони включають хірургію, імунотерапію, променеву терапію, хіміотерапію та підшкірні ін'єкції етанолу. Типи хірургії, які можуть застосовуватися, включають кріохірургію, часткову гепатектомію, повну гепатектомію та високочастотну ампутацію. Променева терапія може включати зовнішнє спрямоване опромінення, брахітерапію, радіосенсибілізуючі засоби або радіомічені антитіла. Інші типи лікування включають гіпертермію та імунотерапію.

40

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком печінки, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії, підшкірних ін'єкцій етанолу, гіпертермії та імунотерапії або їхнього поєднання.

50

#### Рак нирок

У деяких варіантах наведений спосіб лікування раку нирок. Рак нирок (який також називають нирково-клітинним раком або нирковою аденокарциномою) є захворюванням, при якому злоякісні клітини знаходяться у вистилці каналців у нирках. Рак нирок може лікуватися хірургією, променевою терапією, хіміотерапією та імунотерапією. Деякі можливі хірургічні операції для лікування раку нирок включають часткову нефректомію, просту нефректомію та радикальну нефректомію. Променева терапія може включати зовнішнє спрямоване опромінення або брахітерапію. Трансплантат стовбурових клітин може застосовуватися для

60

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком нирок, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, хіміотерапії, імунотерапії та трансплантації стовбурових клітин або їхнього поєднання.

#### 5 Рак щитовидної залози

У деяких варіантах наведені способи лікування раку щитовидної залози. Рак щитовидної залози є захворюванням, при якому ракові (злоякісні) клітини знаходяться у тканинах щитовидної залози. Чотири основні типи раку щитовидної залози включають папілярний, фолікулярний, медулярний та анапластичний. Рак щитовидної залози може лікуватися хірургією, імунотерапією, променевою терапією, гормональною терапією та хіміотерапією. Хірургія є найбільш застосовуваним лікуванням раку щитовидної залози. Деякі можливі хірургічні операції для лікування раку щитовидної залози включають лобектомію, субтотальну тиреоїдектомію, тотальну тиреоїдектомію та селективну лімфодисекцію. Променева терапія включає зовнішню променеву терапію або може вимагати поглинання рідини, яка містить радіоактивний йод. У гормональній терапії застосовуються гормони, які зупиняють ріст ракових клітин. При лікуванні раку щитовидної залози гормони можуть застосовуватися для зупинки вироблення тілом інших гормонів, які можуть викликати ріст ракових клітин.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком щитовидної залози, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хірургії, променевої терапії, гормональної терапії та хіміотерапії або їхнього поєднання.

Рак, пов'язаний зі СНІД

Пов'язана зі СНІД лімфома

У деяких варіантах наведені способи лікування пов'язаної зі СНІД лімфоми. Пов'язана зі СНІД лімфома є захворюванням, в якому злоякісні клітини утворюються в лімфатичній системі пацієнтів, які мають синдром набутого імунodefіциту (СНІД). СНІД викликається вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), який вражає та ослаблює імунну систему. Імунна система стає нездатною боротися з інфекціями та захворюваннями, які вражають організм. Люди з ВІЛ мають підвищений ризик розвитку інфекцій, лімфоми та інших видів раку. Лімфоми є видами раку, які вражають лейкоцити лімфатичної системи. Лімфоми діляться на два основні типи: ходжкінська лімфома і неходжкінська лімфома. Обидві, як ходжкінська, так і неходжкінська, лімфоми можуть виникати у пацієнтів зі СНІД, але неходжкінська лімфома є найбільш частою. Якщо пацієнт зі СНІД має неходжкінську лімфому, вона називається пов'язаною зі СНІД лімфомою. Неходжкінські лімфоми можуть бути безболісними (які ростуть повільно) або агресивними (які ростуть швидко). Пов'язана зі СНІД лімфома звичайно є агресивною. Три основні типи пов'язаної зі СНІД лімфоми включають дифузну велико-В-клітинну лімфому, В-клітинну імунобластну лімфому і дрібноклітинну нерозщеплювану лімфому.

Лікування пов'язаної зі СНІД лімфоми об'єднує лікування лімфоми та лікування СНІД. Пацієнти зі СНІД мають ослаблену імунну систему, і лікування може викликати подальше її ушкодження. З цієї причини пацієнтів, які мають пов'язану зі СНІД лімфому, звичайно лікують більш низькими дозами лікарських засобів у порівнянні з пацієнтами, які не мають СНІД. Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРВТ) застосовується для уповільнення розвитку ВІЛ. Лікарські засоби для профілактики та лікування інфекцій, які можуть бути серйозними, також застосовуються. Пов'язані зі СНІД лімфоми можуть лікуватися хіміотерапією, імунотерапією, променевою терапією та хіміотерапією у високих дозах із трансплантацією стовбурових клітин. Променева терапія може включати зовнішнє спрямоване опромінення або брахітерапію. Пов'язані зі СНІД лімфоми можуть лікуватися терапією моноклональними антитілами.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із пов'язаною зі СНІД лімфомою, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та хіміотерапії, променевої терапії і хіміотерапії у високих дозах або їхнього поєднання.

Саркома Капоші

У деяких варіантах наведені способи лікування саркоми Капоші. Саркома Капоші є захворюванням, при якому ракові клітини знаходяться у тканинах під шкірою та слизовими мембранами, які вистилають рот, ніс та анус. Класична саркома Капоші звичайно виникає у старих людей єврейської, італійської або середземноморської націй. Цей тип саркоми Капоші повільно прогресує, іноді протягом від 10 до 15 років. Саркома Капоші може виникати у людей, які приймають імуносупресанти. Саркома Капоші у пацієнтів, які мають синдром набутого імунodefіциту (СНІД), називається епідемічною саркомою Капоші. Саркома Капоші у пацієнтів

зі СНІД звичайно поширюється швидше, ніж інші види саркоми Капоші, і часто знаходиться у багатьох частинах тіла. Саркома Капоші може лікуватися хірургією, хіміотерапією, променевою терапією та імунотерапією. Зовнішня променева терапія є найчастішим лікуванням саркоми Капоші. Деякі можливі хірургічні операції для лікування саркоми Капоші включають місцеве

5 вирізання, фільтруацію та кюретаж, і кріотерапію.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із саркомою Капоші, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду і хірургії, хіміотерапії, променевої терапії та імунотерапії або їхнього поєднання.

Рак вірусного походження

10 У деяких варіантах наведені способи лікування раку вірусного походження. Декілька відомих вірусів є очевидними або імовірними причинними факторами в етіології певних злоякісних утворень. Ці віруси звичайно є латентними або іноді можуть ставати хронічними інфекціями. Онкогенез, як припускають, пов'язаний із підвищеними рівнями вірусної активації в зараженому

15 хазяїні, відображаючи сильну вірусну дозу або порушений імунний контроль. Основні вірусно-злаякісні системи включають вірус гепатиту В (ВГВ), вірус гепатиту С (ВГС) і печінково-клітинну карциному; лімфотропний вірус людини типу 1 (ЛТВЛ-I) і Т-клітинну лейкомію/лімфому у дорослих; та папіломавірус людини (ПВЛ) і рак шийки матки. Загалом, ці злоякісні утворення

виникають відносно рано, і звичайно досягають піка в середньому віці або раніше.

Печінково-клітинна карцинома вірусного походження

20 Звичайний взаємозв'язок між ВГВ і ВГС та печінково-клітинною карциномою або раком печінки встановлений через суттєві епідеміологічні докази. Очевидно, що обидва діють через хронічну реплікацію в печінці, викликаючи смерть клітин і наступну регенерацію. Різні типи лікування доступні для пацієнтів із раком печінки. Вони включають хірургію, імунотерапію, променеву терапію, хіміотерапію та підшкірні ін'єкції етанолу. Типи хірургії, які можуть

25 застосовуватися, включають кріохірургію, часткову гепатектомію, повну гепатектомію та високочастотну ампутацію. Променева терапія включає зовнішнє спрямоване опромінення, брахітерапію, радіосенсибілізатори або радіомічені антитіла. Інші типи лікування включають гіпертермію та імунотерапію.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із

30 печінково-клітинною карциномою вірусного походження, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду і хірургії, променевої терапії, хіміотерапії, підшкірних ін'єкцій етанолу, гіпертермії та імунотерапії або їхнього поєднання.

Т-Клітинна лейкомія/лімфома вірусного походження у дорослих

35 Зв'язок між ЛТВЛ-I і Т-клітинною лейкомією у дорослих (ТЛД) чітко встановлений. На відміну від інших онкогенних вірусів, знайдених у світі, ЛТВЛ-I дуже обмежений у географічному плані, і переважно виявлений у південній Японії, на Карибських островах, у західній і центральній Африці та на Тихоокеанських островах. Докази причинного зв'язку включають моноклональну інтеграцію вірусного геному практично в усіх випадках ТЛД у носіїв. Фактори ризику для викликаних ЛТВЛ-I злоякісних утворень включають перинатальну інфекцію, високе вірусне

40 навантаження та належність до чоловічої статі. Т-клітинна лейкомія у дорослих є раком крові та кісткового мозку. Стандартне лікування Т-клітинної лейкомії/лімфоми у дорослих включає променеву терапію, імунотерапію та хіміотерапію. Променева терапія включає зовнішнє спрямоване опромінення або брахітерапію. Інші методи лікування Т-клітинної лейкомії/лімфоми у дорослих включають імунотерапію та

45 хіміотерапію у високих дозах із трансплантацією стовбурових клітин. Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із Т-клітинною лейкомією/лімфомою у дорослих, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду і променевої терапії, хіміотерапії, імунотерапії та хіміотерапії у високих дозах із трансплантацією стовбурових клітин або їхнього поєднання.

50 Рак шийки матки вірусного походження

Інфекція шийки матки папіломавірусом людини (ПВЛ) є найчастішою причиною раку шийки матки. Не у всіх жінок з інфекцією ПВЛ, однак, розвивається рак шийки матки. Рак шийки матки звичайно розвивається повільно, протягом часу. Перед появою раку в шийці матки клітини шийки матки проходять зміни, відомі як дисплазія, при яких у тканинах шийки матки починають

55 з'являтися клітини, які не є нормальними. Пізніше починають рости ракові клітини та поширюватися глибше в шийку матки та оточуючі ділянки. Стандартне лікування раку шийки матки включає хірургію, імунотерапію, променеву терапію та хіміотерапію. Типи хірургії, які можуть застосовуватися, включають конізацію, повну гістеректомію, білатеральну сальпінгоофоректомію, радикальну гістеректомію, тазову евісцерацію, кріохірургію, лазерну

хірургію та петельне електрохірургічне видалення. Променева терапія включає зовнішнє спрямоване опромінення або брахітерапію.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком шийки матки у дорослих, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та променевої терапії, хіміотерапії, або їхнього поєднання.

#### Рак ЦНС

Пухлини мозку та спинного мозку включають аномальний ріст тканин, що знаходяться всередині черепа або кістяного хребетного стовпа, які є первинними компонентами центральної нервової системи (ЦНС). Доброякісні пухлини є не раковими, а злоякісні пухлини є раковими. ЦНС розташована у твердих кістяних порожнинах (тобто черепі та хребетному стовпі), тому будь-який аномальний ріст, доброякісний або злоякісний, може спричиняти тиск на чутливі тканини і погіршувати функції. Пухлини, які виникають у мозку або спинному мозку, називаються первинними пухлинами. Більшість первинних пухлин викликається неконтрольним ростом у клітинах, які оточують і підтримують нейрони. У незначної кількості пацієнтів первинні пухлини можуть виникати зі специфічного генетичного захворювання (наприклад, нейрофіброматозу, туберозного склерозу) або при опроміненні або контакті з хімічними речовинами, що викликають рак. Причина більшості первинних пухлин залишається загадкою.

Першим тестом для діагностики пухлин мозку та спинного мозку є неврологічне обстеження. Спеціальні методи одержання зображень (комп'ютерна томографія та магнітно-резонансне зображення, позитронна емісійна томографія) також застосовуються. Лабораторні тести включають ЕЕГ і спинномозкову пункцію. Біопсія, хірургічна процедура, при якій зразок тканини беруть із гаданої пухлини, допомагає лікарям діагностувати тип пухлини.

Пухлини класифікуються відповідно до типу клітин, з яких походить пухлина. Найчастіше первинні пухлини мозку у дорослих виникають із клітин мозку, що називаються астроцитами, які складають гематоенцефалічний бар'єр і живлять центральну нервову систему. Ці пухлини називаються гліомами (астроцитомою, анапластичною астроцитомою або мультиформною гліобластомою) і становлять 65 % усіх первинних пухлин центральної нервової системи. Деякі з пухлин включають, але не обмежені ними, олігодендрогліому, епендимому, менингіому, лімфому, невриному та медулобластомою.

#### Нейроепітеліальні пухлини ЦНС

Астроцитарні пухлини, такі як астроцитомою; анапластична (злоякісна) астроцитомою, така як напівсферична, дієнцефалічна, оптична, стовбура мозку, мозочкова; субепендимальна гігантоклітинна астроцитомою; і плеоморфна ксантоастроцитомою. Олігодендрогліальні пухлини, такі як олігодендрогліома і анапластична (злоякісна) олігодендрогліома. Пухлини епендимальних клітин, такі як епендимомою; анапластична епендимомою; міксопапілярна епендимомою; і субепендимомою. Змішані гліоми, такі як змішана олігоастроцитомою; анапластична (злоякісна) олігоастроцитомою, та інші (наприклад, епендимоастроцитомою). Нейроепітеліальні пухлини невизначеного походження, такі як поліарна спонгіобластома; астробластома; і гліоматоз дрібних кровоносних судин. Пухлини хоріоїдного сплетення, такі як папілома хоріоїдного сплетення; і карцинома хоріоїдного сплетення (анепластична папілома хоріоїдного сплетення). Нейронні та змішані нейронні-гліальні пухлини, такі як гангліоцитомою; диспластична гангліоцитомою мозочка (Лермітт-Дюкло); гангліогліома; анапластична (злоякісна) гангліогліома; десмопластична дитяча гангліогліома, така як десмопластична дитяча астроцитомою; центральна нейроцитомою; дисембріопластична нейроепітеліальна пухлина; нюхова нейробластома (естезіонейробластома). Пухлини пінеальної паренхіми, такі як пінеоцитомою; пінеобластома; і змішана пінеоцитомою/пінеобластома. Пухлини з нейробластними або гліобластними елементами (ембріональні пухлини), такі як медулоепітеліома; прості нейроектодермальні пухлини з мультипотентним диференціюванням, такі як медулобластома; мозкові прості нейроектодермальні пухлини; нейробластома; ретинобластома; і епендимобластома.

#### Інші пухлини ЦНС

Пухлини ділянки турецького сідла, такі як аденома гіпофіза; карцинома гіпофіза; і краніофарингіома. Гемопоетичні пухлини, такі як первинні злоякісні лімфоми; плазмацитомою; і гранулоцитарна саркома. Ембріональні пухлини, такі як гермінома; ембріональна карцинома; пухлина жовткового мішка (ендодермальна пухлина); хоріокарцинома; тератома; і змішані ембріональні пухлини. Пухлини оболонки мозку, такі як менингіома; атипова менингіома; і анапластична (злоякісна) менингіома. Не-менингоепітеліальні пухлини оболонки мозку, такі як доброякісна мезенхімальна; злоякісна мезенхімальна; первинні меланоцитні ушкодження; гемопоетичні пухлини; і пухлини невизначеного гістогенезу, такі як гемангіобластома (капілярна гемангіобластома). Пухлини черепного та спинномозкового нервів, такі як шваннома (неврома,

неврилемома); нейрофіброма; злоякісна пухлина оболонки периферичного нерва (злоякісна шваннома), така як епітеліоїдна, дивергентна мезенхімальна або епітеліальна диференційована, і меланотична. Місцеві подовження з регіональних пухлин; такі як парагангліома (хемодектома); хордома; хондрома; хондросаркома; і карцинома. Метастатичні пухлини, неklasифіковані пухлини та кісти, і пухлиноподібні ураження, такі як кіста кармана Ратке; епідермоїд; дермоїд; колоїдна кіста третього шлуночка; ентогенна кіста; нейрогліальна кіста; гранульозно-клітинна пухлина (хориста, пітуїтома); нейронна гамартома гіпоталамуса; назальна гліальна гертеротопія; і гранульома клітин плазми.

Доступні хіміотерапевтичні агенти включають, але не обмежені ними, алкілувальні агенти, такі як Циклофосфамід, Іфосфамід, Мелфалан, Хлорамбуцил, BCNU, CCNU, Декарбазин, Прокарбазин, Бусульфан і Тіотеп; антиметаболіти, такі як Метотрексат, 5-Фторурацил, Цитарабін, Гемцитабін (Gemzar®), 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, Флударабін і Кладрибін; антрацикліни, такі як Даунорубіцин, Доксорубіцин, Ідарубіцин, Епірубіцин і Мітоксантрон; антибіотики, такі як Блеоміцин; камптотецини, такі як іринотекан і топотекан; таксани, такі як паклітаксел і доцетаксел; та сполуки платини, такі як Цисплатин, карбоплатин і оксалиплатин.

Лікування включає хірургію, променеву терапію, імунотерапію, гіпертермію, генну терапію, хіміотерапію та поєднання радіації і хіміотерапії. Лікарі також можуть приписати стероїди для зниження набрякання всередині ЦНС.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на дорослих пацієнтів із раком ЦНС, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та променевої терапії, хіміотерапії, або їхнього поєднання.

#### Рак ПНС

Периферична нервова система складається з нервів, які відгалужуються від мозку та спинного мозку. Ці нерви утворюють мережу зв'язку між ЦНС і частинами тіла. Периферична нервова система далі підрозділяється на соматичну нервову систему та автономну нервову систему. Соматична нервова система складається з нервів, які йдуть у шкіру і м'язи та залучені у свідому діяльність. Автономна нервова система складається з нервів, які пов'язують ЦНС із вісцеральними органами, такими як серце, шлунок і кишечник. Вони опосередковують несвідому діяльність.

Невроми слухового нерва є доброякісними волокнистими утвореннями, які виникають із балансового нерва, який також називають восьмим черепним нервом або присінково-завитковим нервом. Ці пухлини є незлоякісними, тобто вони не поширюються або не дають метастази в інші частини тіла. Розташування цих пухлин знаходиться глибоко в черепній коробці, поряд із життєво важливими мозковими центрами в стовбурі мозку. При збільшенні пухлин вони включають прилеглі структури, які забезпечують життєво важливі функції. У більшості випадків ці пухлини ростуть повільно, протягом декількох років.

Злоякісна пухлина оболонки периферичного нерва (ЗПОПН) є злоякісним дублікатом доброякісних пухлин м'яких тканин, таких як нейрофіброми та шванноми. Вони в основному виникають у глибині м'яких тканин, поряд із нервовим стовбуром. Більшість місць включає сидничний нерв, плечове сплетення та крижове сплетення. Найчастішим симптомом є біль, що звичайно вимагає біопсії. Вона є рідкісною, агресивною та летальною орбітальною пухлиною, яка звичайно виникає із сенсорних відгалужень трійчастого нерва у дорослих. Злоякісна пухлина ПНС поширюється вздовж нервів і залучає головний мозок, і більшість пацієнтів вмирають протягом 5 років після клінічної діагностики. ЗПОПН може бути класифікована на три основні категорії з епітеліоїдними, мезенхімальними або гландулярними характеристиками. Деякі ЗПОПН включають, але не обмежені ними, підшкірну злоякісну епітеліоїдну шванному із хрящовим диференціюванням, гландулярну злоякісну шванному, злоякісну пухлину оболонки периферичного нерва з периневральним диференціюванням, шкірну епітеліоїдну злоякісну пухлину оболонки нерва зі стрижнеподібними характеристиками, поверхневу епітеліоїдну ЗПОПН, тритонову пухлину (ЗПОПН із рабдоміобластомним диференціюванням), шванному з рабдоміобластомним диференціюванням. Рідкісні випадки ЗПОПН включають множинні саркоматозні типи тканин, особливо остеосаркому, хондросаркому та ангіосаркому. Вони іноді не відрізняються від злоякісної мезенхіноми м'якої тканини.

Інші типи раку ПНС включають, але не обмежені ними, злоякісну волокнисту цитому, злоякісну волокнисту гістіоцитому, злоякісну менінгіому, злоякісну мезотеліому та злоякісну змішану пухлину Мюллеріана.

Лікування включає хірургію, променеву терапію, імунотерапію, хіміотерапію та поєднання радіації і хіміотерапії.



Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком ПНС, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та променевої терапії, хіміотерапії або їхніх поєднань.

Рак ротової порожнини та ротоглоткової ділянки

Лікування пацієнтів із раком ротової порожнини та ротоглоткової ділянки залишається завданням великої складності. Рак, такий як рак підглоткової ділянки, рак гортані, рак носоглотки, рак ротоглотки та подібні, лікують хірургією, імунотерапією, хіміотерапією, поєднанням хіміотерапії та променевої терапії. Етопозид та актиноміцин D, два широко застосовувані онкологічні агенти, які інгібують топоізомеразу II, не можуть подолати гематоенцефалічний бар'єр у корисних кількостях.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком ротової порожнини та ротоглоткової порожнини, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та променевої терапії, хіміотерапії або їхніх поєднань.

Рак шлунка

Рак шлунка є результатом зміни клітин у вистилці шлунка. Існують три типи раку шлунка: лімфоми, шлункові стромальні пухлини та карциноїдні пухлини. Лімфоми включають типи раку тканини імунної системи, яка іноді знаходиться в стінках шлунка. Шлункові стромальні пухлини розвиваються із тканин стінок шлунка. Карциноїдні пухлини включають пухлини клітин, що виробляють гормони в шлунку.

Причини раку шлунка досі обговорюються. Поєднання спадковості та факторів навколишнього середовища (дієти, паління, тощо) вважаються одними із причин. Відомі підходи до лікування включають хірургію, імунотерапію, хіміотерапію, променеву терапію, поєднання хіміотерапії та променевої терапії або біологічну терапію.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком шлунка, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та променевої терапії, хіміотерапії або їхніх поєднань.

Рак яєчок

Рак яєчок звичайно включає рак, який розвивається в одному або обох яєчках у молодих чоловіків. Рак яєчок розвивається в певних клітинах, відомих як зародкові клітини. 2 основні типи пухлин зародкових клітин (ПЗК), які виникають у чоловіків, включають семіноми (60 %) і несеміноми (40 %). Пухлини також можуть виникати в тканинах, що підтримують і виробляють гормони, або стромі яєчок. Такі пухлини відомі як гонадні стромальні пухлини. 2 основні типи включають пухлини лейдіговських клітин і пухлини клітин Сертолі. Вторинні пухлини яєчок включають такі, які починаються в інших органах і потім поширюються на яєчка. Лімфома є найчастішою вторинною пухлиною яєчок.

Відомі підходи до лікування включають хірургію, імунотерапію, хіміотерапію, променеву терапію, поєднання хіміотерапії та променевої терапії або біологічну терапію. Лікарські засоби, застосовувані звичайно для лікування раку яєчок, включають Platinol (цисплатин), Vepesid або VP-16 (етопозид) і Bleomoxane (блеоміцину сульфат). Крім того, може застосовуватися Ifex (іфосфамід), Velban (вінбластину сульфат) та інші.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком яєчок, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та променевої терапії, хіміотерапії або їхніх поєднань.

Рак виличкової залози

Вилочкова залоза є маленьким органом, розташованим у верхній/передній частині грудей, від основи горла до передньої частини серця. Вилочкова залоза містить 2 типи клітин, тимічні епітеліальні клітини та лімфоцити. Тимічні епітеліальні клітини можуть утворювати тимомми та тимічні карциноми. Лімфоцити, що знаходяться у вилочковій залозі або в лімфатичних вузлах, можуть ставати злоякісними та розвиватися в рак, який називають хворобою Ходжкіна та неходжкінськими лімфомами. Вилочкова залоза також містить інші, менш поширені типи клітин, які називають клітинами Кульчицького, або нейроендокринні клітини, які звичайно виділяють певні гормони. Ці клітини можуть утворювати ракові пухлини, які називають карциноїдами або карциноїдними пухлинами, які часто виділяють однаковий тип гормонів і схожі на інші пухлини, що виникають у нейроендокринних клітинах у всьому тілі.

Відомі підходи до лікування включають хірургію, імунотерапію, хіміотерапію, променеву терапію, поєднання хіміотерапії та променевої терапії або біологічну терапію. Протираккові лікарські засоби, які застосовуються в лікуванні тимом і тимічних карцином, включають доксорубіцин (адриаміцин), цисплатин, іфосфамід і кортикостероїди (преднізон). Часто ці лікарські засоби дають у поєднанні для підвищення їхньої ефективності. Поєднання,

застосовувані для лікування раку виличкової залози, включають цисплатин, доксорубіцин, етопозид і циклофосфамід, і поєднання цисплатину, доксорубіцину, циклофосфаміду та вінкристину.

Способи відповідно до даного винаходу можуть чинити сприятливу дію на пацієнтів із раком виличкової залози, через введення сполуки нітробензаміду або поєднання введення сполуки нітробензаміду та променевої терапії, хіміотерапії або їхніх поєднань.

Приклади

Приклад 1

Базова розчинність 4-йод-3-нітробензаміду у воді, кислоті, основі та хлориді натрію

Надлишок 4-йод-3-нітробензаміду ("БА") врівноважують протягом ночі (>16 годин) при 25 °C в очищеній воді, 0,01 М HCl (pH 2), 0,01 М NaOH (pH 13) і 0,9 % NaCl. Після розведення розчинність лікарського засобу вимірюють ВЕРХ. Результати розчинності лікарського засобу показані в таблиці 1.

Таблиця 1

Середовище	Розчинність (мг/мл)
Очищена вода	0,182
0,01 М HCl (pH 2)	0,179
0,01 М NaOH (pH 13)	0,181
0,9 % NaCl	0,164
5 % глюкоза (5GW)	0,173

Як можна бачити з таблиці 1, розчинність БА у воді без солюбілізатора  $\leq 0,2$  мг/мл. З метою розрахунку поліпшення розчинності БА у воді 0,2 мг/мл беруть як базову розчинність БА, і тестують різні солюбілізатори.

Приклад 2

Розчинність 4-йод-3-нітробензаміду у воді з циклодекстрином

Надлишок 4-йод-3-нітробензаміду ("БА") врівноважують протягом ночі (>16 годин) при 25 °C у розчинах очищеної води, що містять різні концентрації циклодекстринів, включаючи гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин (Kleptose® від Roquette) (HPBCD), сульфобутиловий ефір  $\beta$ -циклодекстрину (Captisol® від Cydex) (SBEB CD) і гідроксипропіл- $\gamma$ -циклодекстрин (Cavatax W8® від Wacker) (HPGCD). Після розведення розчинність лікарського засобу вимірюють ВЕРХ. Результати розчинності лікарського засобу показані в таблиці 2. Крива розчинності по відношенню до концентрації HPBCD показана на фіг. 1.

Таблиця 2

Солюбілізатор	Рівень	Розчинність (мг/мл)	Поліпшення
Немає	0 %	0,182	1,0
HPBCD	10 %	4,860	26,7
HPBCD	20 %	9,965	54,8
HPBCD	25 %	11,465	63,0
HPBCD	40 %	12,769	70,2
HPGCD	25 %	0,272	1,5
SBEB CD	25 %	11,036	60,6

Приклад 3

Розчинність 4-йод-3-нітробензаміду у воді з поверхнево-активними речовинами

Надлишок 4-йод-3-нітробензаміду врівноважують протягом ночі (>16 годин) при 25 °C у розчинах очищеної води, що містять різні концентрації поверхнево-активних речовин: поліетиленсорбітанмоноолеату (Полісорбат 80), поліоксіетилен [20] сорбітанмоноолеату (Полісорбат 20), Кремофору EL (BASF), Кремофору RH40 (BASF), Полоксамеру 118 і Солютолу HS-15 (BASF). Після розведення розчинність лікарського засобу вимірюють ВЕРХ. Результати розчинності лікарського засобу показані в таблиці 3.

Таблиця 3

Солюбілізатор	Рівень	Розчинність (мг/мл)	Поліпшення
Полісорбат 80	100 %	16,89	92,8
Полісорбат 20	100 %	10,85	59,6
Полісорбат 80	10 %	3,12	17,2
Полісорбат 20	10 %	3,66	20,1
Кремофор EL	10 %	3,50	19,2
Кремофор RH40	10 %	3,37	18,5
Полоксомер 118	10 %	0,43	2,4
Солютол HS 15	25 %	6,55	36,0
Солютол HS 15	30 %	7,46	41,0

## Приклад 4

Розчинність 4-йод-3-нітробензаміду у воді з поверхнево-активними речовинами

- 5 Надлишок 4-йод-3-нітробензаміду врівноважують протягом ночі (>16 годин) при 25 °С у розчинах очищеної води, що містять різні співрозчинники, включаючи етанол, глікофурол, гліцеринформальдегід, бензиловий спирт, N, N-диметилацетамід (DMA), поліетиленгліколь (ПЕГ) 400 і пропіленгліколь. Після розведення розчинність лікарського засобу вимірюють ВЕРХ. Результати розчинності лікарського засобу показані в таблиці 4.

10

Таблиця 4

Солюбілізатор	Рівень	Розчинність (мг/мл)	Поліпшення
Етанол	100 %	14,06	77,2
Глікофурол	100 %	14,97	82,3
Гліцеринформальдегід	100 %	15,14	83,2
Бензиловий спирт	100 %	15,52	85,3
DMA	100 %	71,46	392,6
Етанол	50 %	5,72	31,4
Глікофурол	50 %	9,85	54,1
Гліцеринформальдегід	50 %	3,45	19,0
ПЕГ 400	50 %	7,66	42,1
Пропіленгліколь	50 %	2,24	12,3
DMA	5 %	1,39	7,6

## Приклад 5

Розчинність 4-йод-3-нітробензаміду в змішаних системах

- 15 Надлишок 4-йод-3-нітробензаміду врівноважують протягом ночі (>16 годин) при 25 °С у розчинах очищеної води, що містять суміші солюбілізаторів. Після розведення розчинність лікарського засобу вимірюють ВЕРХ. Результати розчинності лікарського засобу показані в таблиці 5.

Таблиця 5

Солюбілізатори	Розчинність (мг/мл)	Поліпшення
10 % EtOH/40 % ПЕГ 400	3,416	18,8
10 % EtOH/10 % Полісорбат 80	2,3	11,5
10 % EtOH/40 % ПЕГ 400/5 % Бензиловий спирт	3,111	17,1
10 % Глікофурол/40 % ПЕГ 400	6,121	33,6
5 % DMA/40 % ПЕГ 400	6,05	33,2
5 % DMA/5 % EtOH/40 % ПЕГ 400	8,01	44,0
5 % DMA/25 % Солютол HS-15	8,32	45,7
50 % Полісорбат 80/50 % EtOH	18,60	102,2
50 % Полісорбат 20/50 % EtOH	16,31	89,6
5 % Полісорбат 80/5 % EtOH	2,23	12,3
5 % Полісорбат 20/5 % EtOH	2,21	12,1
5 % Полісорбат 80/5 % Глікофурол	2,39	13,1

Продовження таблиці 5

Солюбілізатори	Розчинність (мг/мл)	Поліпшення
5 % Полісорбат 20/5 % Глікофуrol	2,00	11,0
5 % Полісорбат 80/10 % EtOH/40 % ПЕГ 400	1,23	6,7

## Приклад 6

## Аналіз композицій

5 Додавання коректорів тоничності: вихідний аналіз 10-мл об'ємів розчину дозволяє вивчити застосування хлориду натрію як коректора тоничності, тому що існує припущення, що його додавання може знизити рівень гематолізу, пов'язаного із застосуванням гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрину (HP $\beta$ CD).

10 Вимірювання осмолярності: визначення осмолярності проводять із застосуванням осмометра Roebbling Freezing Point Depression Osmometer.

Оскільки осмолярність 25 % розчину HP $\beta$ CD становить 249 мОсмол/кг, додавання коректорів тоничності викликає утворення гіпертонічного розчину (див. таблицю 6). Однак додавання невеликих кількостей коректора тоничності може застосовуватися для зниження рівня хімічного лізису, пов'язаного з деякими наповнювачами композиції. Розчини, які є злегка гіпертонічними, звичайно задовільно переносяться при внутрішньовенному введенні.

15 Визначення pH: pH композицій вимірюють для визначення, чи придатна композиція для одержання композиції, що добре переноситься.

Аналіз змішування (30 мл або 50 мл партії) підсумований у таблиці 6:

Таблиця 6

Матеріал	Відсоткова формула
БА	1,0 % мас./об.
Kleptose HPB	25 % мас./об.
Хлорид натрію	0,6 % мас./об.
Очищена вода	100 % мас./об.

20

Проводять два випробування:

1. 300 мг БА додають до 30 мл 25 % HPBCD (що містить 0,6 % фізіологічний розчин) і змішують із застосуванням магнітної мішалки. Лікарський засіб розчиняється протягом 4 годин. Це є неприйнятно великим терміном для процесу виробництва, що застосовується, і

25 приймається рішення оцінити метод, який включає розчинення лікарського засобу безпосередньо в HPBCD.

2. У другому дослідженні 500 мг БА розчиняють у 50 мл 25 % HPBCD носія (без фізіологічного розчину) приблизно за 90 хвилин. Швидкість розчинення БА здається більш прийнятною та перспективною для процесу промислового виробництва, що застосовується. Інші наповнювачі можуть бути додані після розчинення лікарського засобу.

30 Разом ці спостереження дозволяють припустити, що фізіологічний розчин може знижувати (кінетичну) розчинність лікарського засобу, можливо, внаслідок іонної сили. Інші докази зниження розчинності за присутності фізіологічного розчину одержують при аналізі фільтрування (нижче).

35 Фільтрування: описані вище розчини можуть бути задовільно відфільтровані крізь 0,2 мкм шприцевий фільтр.

Несподівано при фільтруванні описаного вище розчину № 2 крізь 0,2 мкм PVDF дисковий фільтр виявився осад. Це дозволяє припустити, що додавання фізіологічного розчину знижує розчинність БА.

40 Альтернативні коректори тоничності (наприклад, глюкоза та буфери) були досліджені.

Коригування тоничності із застосуванням глюкози (10 мл-25 мл об'єми): одержують розчини БА в 25 % HPBCD, які містять різні рівні глюкози та 10 мМ буфер (додекагідрат гідрофосфату натрію, дигідрат дигідрофосфату натрію). pH і осмолярність визначають, як описано вище. Результати наведені в таблиці 7.

45 Розчини (приблизно 25 мл об'єми) глюкози та розчинів з фосфатним буфером можуть бути задовільно профільтровані крізь 0,2 мкм PVDF шприцевий фільтр.

Застосування системи фосфатного буфера є переважним у порівнянні із системою без буфера, тому що одержують більш стабільний рН. Іншою перевагою є те, що 10 мМ фосфатний буфер дає композицію, яка фактично ізотонічна з кров'ю.

#### Аналіз гемолізу

- 5 Сутність методики: методика включає додавання 1 мл овечої крові до зразка (0,1 мл і 0,25 мл) композиції. Зразки змішують при завихренні і розводять 0,9 % фізіологічним розчином, змішують якийсь час і потім центрифугують (1500 об./хвилину), та бачать червоне забарвлення на доказ присутності гемоглобіну внаслідок лізису. 0,1 мл надосадової рідини розводять 2 мл 0,9 % фізіологічного розчину та центрифугують протягом ще 5 хвилин. Потім розчин порівнюють
- 10 із позитивним контролем (0,9 % фізіологічний розчин без гемолізу) і негативним контролем (вода для проведення повного гемолізу).

- Результати: жоден з буферованих фосфатом або глюкозою розчину не продемонстрував докази гемолізу. Хоча зразки мали злегка рожевий відтінок, інтенсивність була порівнянною з позитивним контролем на основі фізіологічного розчину. Під час застосування цього методу
- 15 було зазначено, що застосовувана овеча кров може впливати на ступінь забарвлення в позитивному контролі.

Таблиця 7

Зведені результати для буферованих фосфатом і глюкозою систем

Носій	Осмолярність (мОсмол/кг)	рН	Гемоліз
25 % HPβCD (немає коректорів тоничності або буферів)	249	8,54	Н
25 % HPβCD+2,5 % глюкоза + немає буфера	466	8,03	Н
25 % HPβCD+5 % глюкоза + немає буфера	703	8,18	Н
25 % HPβCD + немає глюкози + 10 мМ фосфатний буфер	296	7,45	Н
25 % HPβCD+2,5 % глюкоза + 10 мМ фосфатний буфер	503	7,44	Н
25 % HPβCD+5 % глюкоза + 10 мМ фосфатний буфер	746	7,40	Н
25 % HPβCD+0,45 % фізіологічний розчин	617	НВ	НВ
25 % HPβCD+0,6 % фізіологічний розчин	494	НВ	НВ
25 % HPβCD+0,9 % фізіологічний розчин	430	НВ	НВ

Затінена ділянка представляє кращу композицію

НВ = не визначено (осадження при фільтруванні фізіологічних розчинів).

- 20 Висновки: Розчин із 10 мМ фосфатним буфером є особливо цікавим, тому що (а) рН такий самий, як у крові, (б) рН розчинів повинен залишатися більш стабільним при зберіганні, (с) осмотичний тиск композиції з фосфатним буфером (296 мОсмол/кг) такий самий, як у крові, (д) немає необхідності додавати окремий коректор тоничності для одержання ізотонічності, (е) композиції з фосфатним буфером без коректорів тоничності можуть фільтруватися без ризику осаду, (ф) можна уникнути застосування фізіологічного розчину (що викликає осадження) і
- 25 глюкози (що потенційно розкладає з одержанням 5-HMF при обробленні в автоклаві). Було показано, що фосфат нібито не утворює комплекс із CD, тому що розчинність не змінюється.

#### Приклад 7

#### Дослідження пероральних композицій

- Одержують шість капсул (пероральних) із композиціями, що містять тонкоподрібнений БА.
- 30 Одержують такі композиції для капсул, що містять гранульований БА:
- тонкоподрібнений БА без поверхнево-активних речовин;
  - тонкоподрібнений БА з лаурилсульфатом натрію (ЛСН) як поверхнево-активною речовиною;
  - тонкоподрібнений БА з Полосамером 188 як поверхнево-активною речовиною;
  - 35 - тонкоподрібнений БА з Полісорбатом 80 як поверхнево-активною речовиною.

Потім одержують дві композиції капсул, що містять екструдований у розплаві (аморфний) БА:

1. Екструдована в розплаві композиція із співвідношенням БА:полімер 30:70; де кожна капсула містить 100 мг БА.

2. Екструдована в розплаві композиція із співвідношенням БА:полімер 10:90, де кожна капсула містить 33,3 мг БА.

- 5 Желатинізований крохмаль, Pharmatose DCL 21 (безводна лактоза), мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), полівінілпіролідон К30 (Povidone К30), натрієву сіль гліколяту крохмалю, стеарат магнію та лаурилсульфат натрію одержують із комерційних джерел. Чотири композиції одержують способом вологої грануляції. Перед грануляцією проводять попереднє сухе змішування усіх внутрішньогранульних матеріалів. Загальний склад композицій для гранульованих капсул показаний у таблиці 7-1 нижче.
- 10

Таблиця 7-1

## Гранульовані композиції

	FT06212	FT06213	FT06214	FT06215
Внутрішньогранульний склад, % за масою				
БА (тонкоподрібнений)	40,0	40,0	40,0	40,0
Желатинізований крохмаль	32,5	31,5	22,5	31,5
Мікрокристалічна целюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0
Полівінілпіролідон К30	2,5	2,5	2,5	2,5
Натрій гліколят крохмалю	2,0	2,0	2,0	2,0
Лаурилсульфат натрію	-	1,0	-	-
Полоксамер 188	-	-	1,0	-
Полісорбат 80	-	-	-	1,0
Екстрагранульний склад, % за масою				
Натрій гліколят крохмалю	2,0	2,0	2,0	2,0
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0	1,0
Всього	100	100	100	100

- 15 Сухе змішування: Зважений тонкоподрібнений БА просіюють крізь 500 мкм сито, потім змішують із внутрішньогранульними наповнювачами. Одержують рівномірно забарвлену яскраво-жовту суміш. Час змішування для кожної композиції становить 5,00 хвилин.

Вміст вологи у сухих сумішах оцінюють із застосуванням аналізу втрати маси при сушінні (ВМС). Відсоток втрати вологи для кожної композиції показаний у таблиці 7-2 нижче.

Таблиця 7-2

Партія гранул	Розрахункова рівноважна вологість (РВ) (%)	Втрата вологи при сушінні (%)
FT06212	4,00	4,48
FT06213	3,94	4,39
FT06214	3,11	3,32
FT06215	3,94	4,41

- 20 Вологе гранулювання: Схоже, що процес тонкого подрібнення БА призводить до появи клейкості (когезійної здатності). Подальше тестування показало, що БА ледве сиплеться крізь лійку та утворює грудки при знаходженні на повітрі. Тому для поліпшення технологічних властивостей застосовують вологе гранулювання. Гранулювання проводять із повільним додаванням гранулювальної рідини до перемішуваної внутрішньогранульної суміші API і наповнювачів. У таблиці 7-3 показане додавання гранулювальної рідини.
- 25

Таблиця 7-3

	FT06212	FT06213	FT06214	FT06215
Загальна кількість гранулювальної рідини (г)	13,586	14,158	4,752	*T=7,095 #W=12,347
Загальний час додавання рідини (хв:сек)	20:30	19:00	6:00	20:00

Продовження таблиці 7-3

	FT06212	FT06213	FT06214	FT06215
Загальний час додаткового змішування (хв:сек)	00:00	01:30	00:56	00:30

\*T = Твін 80 (6,05 % за масою у воді)

#W = вода

Просіювання гранул: Гранули просіюють крізь 500 мкм сито в лотки з нержавіючої сталі.

- 5 Сушіння гранул: Три з просіяних партій гранул поміщають у піч для сушіння; композицію FT06214 залишають сушитися на ніч при кімнатній температурі. У таблиці 7-4 показана здатність гранул до висихання.

Таблиця 7-4

## Здатність гранул до висихання

	FT06212	FT06213	FT06214	FT06215
Температура сушіння гранул (°C)	60	60	25	60
Загальний час сушіння (год.:хв)	00:45	00:45	16:00	00:46

- 10 Аналіз вологи в гранулах: Визначають вміст вологи в чотирьох партіях висушених гранул. Результати показані в таблиці 7-5:

Таблиця 7-5

## Вміст вологи в гранулах

	FT06212	FT06213	FT06214	FT06215
Вміст вологи в сухих гранулах (%)	2,13	1,43	1,84	2,03
Цільовий вміст вологи (%)	4,48	4,39	3,32	4,41

Таблиця 7-6

## Підсумок результатів процесу гранулювання

	FT06212	FT06213	FT06214	FT06215
Внутрішньогранульний склад				
Час змішування сухої суміші (хв:сек)	5:00	5:00	5:00	5:00
Дійсний % вмісту вологи в сухій суміші	4,48	4,39	3,32	4,41
Теоретичний % вмісту вологи	4,00	3,94	3,32	4,41
Загальна кількість рідини, що додається (г)	13,586	14,158	4,752	19,442
Загальний час гранулювання (хв:сек)	20:30	20:00	06:56	21:30
Загальний час додавання рідини (хв:сек)	20:30	19:00	06:00	20:00
Температура сушіння гранул (°C)	60	60	25	60
Вміст вологи у сухих гранулах (%)	2,13	1,43	1,84	2,03
Загальний час сушіння (год.:хв)	00:45	00:45	16:00	00:46
Вихід % сухих гранул	84,74	86,95	83,94	83,00
Екстрагранульний склад				
Загальна маса партії (г)	33,393	34,556	33,448	32,772
% Вихід партії	83,48	86,39	83,62	81,93

Додавання додаткових матеріалів: Для поліпшення здатності до розщеплення до одержаних гранул додають додаткову кількість розщеплювального агента; суміш змішують протягом 10 хвилин із застосуванням змішувача Turbula® зі швидкістю 42 об./хвилину. Потім додають змащувальний агент як останній наповнювач і змішують змішувачем протягом 2 хвилин при тій же швидкості.

Кожну із чотирьох партій гранул характеризують із застосуванням описаних нижче тестів.

Кут внутрішнього тертя: Коли сипкі матеріали, такі як порошки та гранули, висипають крізь лійку з положення зверху, вони утворюють конусоподібну купу. Значення діаметра та висоти купи використовують для визначення кута внутрішнього тертя. Когезійні матеріали з поганою плинністю мають тенденцію об'єднуватися при висипанні; і така когезія дає високі значення кута внутрішнього тертя. Значення вище 50° вказують на погану плинність; і кути, близькі до 25°, вказують на чудову плинність.

Визначення густини: Вона визначається діленням маси сипкого матеріалу на його об'єм. Об'єм, який займає сипкий матеріал у мірному циліндрі, є показником його розпушеної насипної густини (РГ). Якщо матеріал піддають утрусюванню, одержують насипну вагу утруски (НВУ). Обидва показники густини допомагають оцінювати моделі осадження матеріалів і об'єми, які займають композиції. У цьому аналізі 250 мг наповнювача необхідно для заповнення капсули 0 розміру. Ці капсули мають максимальний об'єм наповнення 0,68 мл. У таблиці 7-8 нижче показано, що 250 мг композицій легко заповнюють капсули 0 розміру.

Ущільнюваність із застосуванням коефіцієнта Карра: Зниження об'єму сипкого матеріалу в певному просторі є мірою його ущільнюваності. На неї можуть впливати розмір частинок, форма, густина і вміст вологи. Швидкість зниження об'єму може бути виведена з показників розпушеної насипної густини та насипної ваги утруски (рівняння 1); і вона є показником плинності. Матеріали, які мають нерегулярну модель ущільнення, звичайно є когезійними та не мають високих значень коефіцієнта Карра. У таблиці 7-7 нижче показана оцінка плинності на основі коефіцієнта Карра.

Рівняння 1:  $\% \text{ ущільнюваності} = 100 \% \times (\text{насипна вага утруски} - \text{розпушена насипна густина}) / \text{насипна вага утруски}$

Таблиця 7-7

Коефіцієнт Карра як показник плинності

Коефіцієнт Карра %	Опис плинності
5-15	Вільноплинні гранули
12-16	Вільноплинні порошкові гранули
17-21	Досить плинні порошкові гранули
22-28	Дуже плинні порошки
28-35	Плинні когезійні порошки
35-38	Плинні когезійні порошки
>40	Дуже когезійні порошки

Таблиця 7-8

Результати фізичної характеристики гранул

	FT06212	FT06213	FT06214	FT06215
Розпушена насипна густина (РГ) (г/см <sup>3</sup> )	0,66	0,70	0,69	0,58
Насипна вага утруски НВУ (г/см <sup>3</sup> )	0,78	0,80	0,75	0,68
Коефіцієнт Карра	15,4	12,5	8,0	14,7
Об'єм наповнення капсули (мл) РГ	0,38	0,36	0,36	0,43
% об'єму, займаного в капсулі 0 розміру на основі РГ	55,9	52,9	52,9	63,2
Кут внутрішнього тертя	49	50	50	50

Наповнення капсул: Кожну композицію засипають у капсули Swedish orange 0 розміру за допомогою ручного пристрою для заповнення капсул Torpac® і заправного шприца Perry



Ассофил®. Для кожної партії довільно наповнюють 20 капсул і зважують кожну. Результати показані в таблиці 7-9.

Таблиця 7-9

Заповнення капсул

Капсули	FT06212	FT06213	FT06214	FT06215
Цільова маса (г)	0,346	0,346	0,346	0,346
Середня маса (г)	0,354	0,350	0,341	0,345
ОСО (%)	1,68	2,35	1,59	1,98
Мін. (г)	0,343	0,334	0,333	0,332
Макс. (г)	0,363	0,359	0,352	0,356

- 5 Випробування на розпадання: З кожної партії композиції вибирають три гранули та піддають розпаданню у кислому середовищі (рН 2,53) при температурі 37 °С у розшарувальній бані. Записують час, необхідний для повного розпаду вмісту кожної капсули, він показаний у таблиці 7-10 нижче:

Таблиця 7-10

Випробування на розпадання

Капсули	Час розпаду (хв:сек)
FT06212 капсула 1	1:32
FT06212 капсула 2	2:04
FT06212 капсула 3	2:15
FT06213 капсула 1	2:09
FT06213 капсула 2	2:40
FT06213 капсула 3	1:40
FT06214 капсула 1	7:23
FT06214 капсула 2	2:45
FT06214 капсула 3	1:40
FT06215 капсула 1	2:33
FT06215 капсула 2	2:33
FT06215 капсула 3	2:33

10

Усі капсули розпадаються протягом прийнятного часу для пероральних лікарських форм негайного вивільнення.

Композиції, одержувані екструзією розплаву

- 15 Перетворення API (БА) з кристалічної на аморфну форму проводять методом екструзії розплаву. Термопластичний наповнювач (полімер) потрібний як розчинник/носій, а також для поліпшення стабільності аморфного стану. Змішуваність полімеру з API може бути оцінена із застосуванням параметрів розчинності. Звичайно катіонні полімери є змішуваними з аніонними лікарськими засобами. У цьому випадку БА має полярність 12,3 МПа, у порівнянні з 5,1 мПа для полімеру Eudragit E100®. Одержують дві композиції зі співвідношенням 70:30 і 90:10 (полімер Eudragit®:БА). Одним із параметрів, застосовуваних для визначення сумісності API і полімеру, є сила притягання водню, яка становить 11,2 см<sup>3</sup> для БА та 8,7 см<sup>3</sup>, різниця між якими становить 2,5 см<sup>3</sup>. Звичайно прийнятною є різниця у силі притягання водню менше 7 см<sup>3</sup>. Параметри процесу екструзії розплаву показані в таблиці 7-11 нижче.
- 20

Таблиця 7-11

## Параметри екструзії

	FT06216(70:30)	FT06230(90:10)
Сухе змішування API і полімеру (хв)	10	10
Швидкість сухого змішування (об./хвилину)	40	40
Температура плавлення (°C)	165-170	170
Скручувальний момент (кПа)	18-26	19-28
Швидкість черв'яка екструдера (об./хвилину)	100	100

- Композиції розплаву: Композиції розплаву мають рівномірне забарвлення (блідо-жовте). Однак композиція FT06216 погано висипається крізь лійку та утворює великі агрегати.
- 5 Проводять тести для оцінки густини та плинності API:полімерних матриць, що поставляються, і результати наведені в таблиці 7-12 нижче.

Таблиця 7-12

## Фізичні характеристики API:полімерних матриць, що поставляються

Тести	FT06216(70:30)	FT06230(90:10)
Кут внутрішнього тертя (°)	52	48
Розпушена насипна густина (г/мл)	0,44	0,48
Насипна вага утруски (г/мл)	0,53	0,58
Вміст води (%)	2,22	0,85

- Кут внутрішнього тертя показує погану плинність полімеру та API матриць.
- 10 Одержання композицій для екструдатів розплаву: 2,4 г партії 30:70 БА:полімерної матриці одержують та оцінюють. Властивості композиції та порошку показані в таблицях 7-13 і 7-14. БА:полімерну матрицю просіюють крізь 500 мкм сито. Зважену API:полімерну матрицю потім зважують і додають до інших наповнювачів, за винятком стеарату магнію. Суміш піддають сухому змішуванню протягом 15 хвилин при 42 об./хвилину із застосуванням змішувача
- 15 Turbula®. Нарешті додають змащувальний агент, і змішують з іншою частиною композиції протягом 2 хвилин при 42 об./хвилину.

Таблиця 7-13

Композиція розплаву 30:70  
(FT06216с) з DCL 21

Матеріали	% за масою
БА:Eudragit E	82,5
Pharmatose DCL 21	12,5
Натрій гліколят крохмалю	4,0
Стеарат магнію	1,0
Всього	100

Таблиця 7-14

## Визначення густини композиції FT06216с

	FT06216с (70:30)
Розпушена насипна густина (РГ) (г/мл)	0,51
Насипна вага утруски (НВУ) (г/мл)	0,67
Об'єм заповнення капсули (мл)	0,78
% Об'єму, займаного в капсулі 0 розміру (на основі РГ)	114,71

Через невеликий розмір партій цієї композиції неможливо провести аналіз кута внутрішнього тертя. Для порівняння з результатами в колонці 2 таблиці 7-12, розпушена та насипна густина і насипна вага утруски поліпшені, як показано в таблиці 7-14. Результат також показує, що капсула розміру 0 теоретично не підходить для того, щоб вміщувати 400 мг, необхідні для досягнення концентрації дози композиції. Однак за допомогою ручного утрушування можливо наповнити капсули необхідними 400 мг. Випробування проводять із застосуванням вакуумметричного диспенсера порошку/гранул Perry Accofil® та інкапсулюючого пристрою Tograsc®. Тести показали відтворюваність маси наповнення 400 мг.

Випробування на розпадання тестових капсул з композицією розплаву

Випробування на розпадання включає ручне наповнення 400 мг суміші композиції трьох капсул 0 розміру. Заповнені капсули випробовують на розпадання у двох різних середовищах – воді та 0,1 М хлористоводневої кислоти (рН 4,08). Жодна з капсул не розпалася у воді або 0,1 М HCl за 2 години.

Потім композиції злегка змінюють додаванням 1 % лаурилсульфату натрію (ЛСН). Випробування на розпадання капсул проводять у кислому середовищі при рН 2,53, і капсули розпадаються. Потім випробування на розпадання повторюють у кислому середовищі при рН 2,53 для вихідної композиції та без додавання ЛСН. Ці капсули також розпадаються. Ці результати показані в таблиці 7-15.

Таблиця 7-15

Композиція розплаву 30:70  
(FT06216d) з DCL 21

Матеріали	% за масою
БА:Eudragit E	82,5
Pharmatose DCL 21	12,0
Натрій гліколят крохмалю	4,0
Лаурилсульфат натрію	1,0
Стеарат магнію	0,5
Всього	100

Таблиця 7-16

Розпадання у кислому  
середовищі при рН 2,53

Композиції екструдованого розплаву	Час розпаду (хв:сек)
Композиція 90:10 без ЛСН (хв:сек)	11:09
Композиція 90:10 із ЛСН (хв:сек)	09:36

Час розпаду був повільнішим, ніж для гранульованих композицій, але все ще вкладається в необхідні 15 хвилин.

Кінцеві композиції для матриць екструдованого розплаву

На основі результатів тестування розпадання композиції злегка змінюють для поліпшення розпадання. Це робиться для того, щоб розпадання не стало стадією розчинення та *in vivo* біодоступності, яка обмежує швидкість. Детальний склад кінцевих двох композицій екструдованого розплаву показаний нижче.

Таблиця 7-17

Композиція екструдованого розплаву (FT06216) (30:70)

Матеріали	Одинична доза (мг)	% за масою
БА:Eudragit E	333,3	83,3
Pharmatose DCL 21	28,7	7,2
Натрій гліколят крохмалю	32,0	8,0

Продовження таблиці 7-17

Матеріали	Одинична доза (мг)	% за масою
Лаурилсульфат натрію	4,0	1,0
Стеарат магнію	2,0	0,5
Всього	400	100

Композиція, наведена в таблиці 7-17, показує, що одна капсула містить 99,99 мг БА.

Таблиця 7-18

Композиція екструдованого розплаву (FT06230) (10:90)

Матеріали	Одинична доза (мг)	% за масою
БА:Eudragit E	333,3	83,3
Pharmatose DCL 21	28,7	7,2
Натрій гліколят крохмалю	32,0	8,0
Лаурилсульфат натрію	4,0	1,0
Стеарат магнію	2,0	0,5
Всього	400	100

5

Композиція, наведена в таблиці 7-18, показує, що одна капсула містить 33,33 мг БА. Тому для одержання 100 мг дози потрібне введення трьох (3) капсул.

Фізичні характеристики композицій екструдованого розплаву: кут внутрішнього тертя та густину для кожної композиції визначають методами, описаними вище. Результати показані в таблиці 7-19.

10

Таблиця 7-19

Фізичні властивості кінцевих композицій екструдованого розплаву

	FT06216	FT06230
Розпушена насипна густина РГ (г/см <sup>3</sup> )	0,49	0,51
Насипна вага утруски НВУ (г/см <sup>3</sup> )	0,57	0,63
Коефіцієнт Карра (%)	14,0	19,0
Об'єм заповнення капсули (мл) РГ	0,82	0,78
Кут внутрішнього тертя (°)	52	48

Композиція FT06216 (30:70) показує погану плинність, але хорошу здатність до стиснення. Простота утворення пресованого наповнювача була відтворювано продемонстрована для заповнення капсул 0 розміру. Композиція FT06230 має хорошу плинність та ущільнюваність, і тому відтворюваність об'єму заповнення є очікуваною та досяжною для 400 мг у кожную капсулу.

15

Таблиця 7-20

Випробування на розпадання капсули

	Час розпаду (хв:сек)
FT06216 капсула 1	3:12
FT06216 капсула 2	2:54
FT06230 капсула 1	2:16
FT06230 капсула 2	1:52
FT06230 капсула 3	2:10

Профілі розпадання гранульованих композицій і композицій екструдованого розплаву є схожими та показують, що швидке розпадання виникає в середовищі з низьким рН. Додавання поверхнево-активних агентів (поверхнево-активних речовин), таких як ЛСН, поллоксамер або

20

полісорбат, підвищення кількості розпушувального агента і застосування більш гідрофільного розріджувача поліпшує розпадання композицій.

Висновок: Гранульовані композиції дають гранули з прийнятною плинністю, які відтворювано наповнюють у капсули 0 розміру. Додавання поверхнево-активних агентів до деяких інкапсульованих композицій поліпшує ущільнюваність і відсоток стиснення гранул. Розпадання композицій екструдованого розплаву поліпшується збільшенням кількості розкладального агента, оптимізацією розріджувача та додаванням поверхнево-активного агента.

#### Приклад 8

Пероральні дози БА

Одержують чотири композиції для капсул, що містять 100 мг БА (4-йод-3-нітробензаміду). Ці композиції включають:

- капсули, що містять твердий гранульований БА;
- капсули з рідким вмістом, що містять БА;
- напівтвердий наповнювач (основа, що змішується з водою), наповнюваний у тверді желатинові капсули;
- напівтвердий наповнювач (диспергована у воді масляна основа), наповнюваний у тверді желатинові капсули.

БА (4-йод-3-нітробензамід) має молекулярну масу 292 і температуру плавлення 159 °С. Наповнювачі включають частково желатинізований крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, натрій гліколят крохмалю, лаурилсульфат натрію (ЛСН), стеарат магнію, поліетиленгліколь 400, гліцерин, монокаприлат пропіленгліколю, N, N-диметилацетамід (ДМА), поліетиленгліколь 3350 і гліцерид макроголю лауроїлу. Кожний наповнювач одержують із комерційних джерел.

Гранульована композиція для капсул показана в таблиці 8-1 нижче.

Таблиця 8-1

Гранульована композиція для капсул

Матеріал	Торгова назва	Одинична доза (мг)	% за масою
Внутрішньогранульний склад			
БА (API)		100,00	40,00
Частково желатинізований крохмаль	Starch 1500	78,75	31,50
Мікрокристалічна целюлоза	Avicel PH 101	50,00	20,00
Полівінілпіролідон	Povidone K30	6,25	2,50
Натрій гліколят крохмалю	Explotab	5,00	2,00
ЛСН	Empicol LZD	2,50	1,00
Естрагранульний склад			
Натрій гліколят крохмалю	Explotab	5,00	2,00
Стеарат магнію	Magnesium stearate	2,50	1,00
Всього		250,00	100,00

Композицію наповнюють у желатинові капсули Swedish orange 0 розміру.

Одержують 50 г партії БА. Гранули одержують із застосуванням таких методів:

- БА активно просіюють крізь 1000 мкл сито і потім відмірюють необхідну кількість просіяного матеріалу;
- необхідні кількості Starch 1500, потім БА, Avicel PH101, Povidone K30, Explotab і Empicol поміщають у кухонний комбайн і змішують протягом 5 хвилин металеву лопаткою;
- 16,38 г води додають протягом 10 хвилин під час змішування;
- гранули сушать у печі при 60 °С протягом 5 годин.

Одержують гранули рівномірного жовтого кольору. Ці гранули мають вміст води 4,07 %. Розрахунковий теоретичний вміст води становить 4,0 %, тому гранули сухі.

Додавання естрагранульних матеріалів і заповнення 100 капсул проводять із застосуванням такого способу:

- Explotab додають до гранул і змішують із сумішшю в контейнері;
- Стеарат магнію змішують із частиною гранул і потім додають у контейнер; суміш перемішують при 42 об./хвилину протягом 2 хвилин;

- 100 капсул заповнюють із застосуванням наповнювача для капсул Perry Accofil і Torpac. 3/16-дюймовий заправний шприц застосовують для заповнення 250 мг композиції в кожну капсулу.

Капсула з рідким наповнювачем: Нижченаведений спосіб застосовують для вимірювання насиченої розчинності БА в різних розчинниках:

- приблизно 4 мл тестованого розчину поміщають у 8 мл скляний флакон із магнітною мішалкою;

- надлишок БА додають у кожний 8 мл скляний флакон; зразок поміщають в ультразвукову баню на 5 хвилин для того, щоб забезпечити надлишок БА; і додають ще БА за необхідності;

- зразки поміщають у 25 °C водяну баню та перемішують протягом ночі (щонайменше 16 годин);

- зразки розводять за необхідності, і вимірюють оптичну густину при 320 нм; зразки на основі масла розводять дихлорметаном, а інші зразки розводять ацетонітрилом, і

- насичену розчинність розраховують із A1 %I см значення для БА та коефіцієнта розведення розчину.

Результати дослідження поліпшення розчинності: список матеріалів, оцінюваних в аналізі поліпшення розчинності, показаний у таблиці 8-2.

Таблиця 8-2

Матеріали, оцінювані під час аналізу поліпшення розчинності

Матеріал	Торгова назва/аббревіатура	Постачальник
Моноетиловий ефір діетиленгліколю	Transcutol HP	Gattefosse
Монокаприлат пропіленгліколю	Capmul PG-8	Abitec
N-метил-2-піролідон	NMP	BDH
Поліетиленгліколь 400	PEG 400	Clariant
Макрогольгліцерид олеоїлу	Labrafil M1944CS	Gattefosse
Поліетиленгліколь-15-гідроксистеарат	Solutol HS-15	BASF
Vit. E TPGS	Vit E TPGS	Eastman
N, N-диметилацетамід	DMA	Sigma
Гліцерин	H/3	Fisher

Результати тестування розчинів наведені в таблиці 8-3.

Таблиця 8-3

Результати аналізу розчинності

Розчин	Розчинність БА (мг/мл)
100 % NMP	319
40 % DMA в Capmul	276
25 % мас./об. Сolutol у ПЕГ 400	224
25 % мас./об. Vit. E TPGS у ПЕГ 400	204
20 % за об'ємом гліцерин, 3 % за об'ємом вода в ПЕГ 400	192
100 % Transcutol	192
100 % ПЕГ 400	186
30 % за об'ємом DMA в Capmul	176
20 % за об'ємом DMA в Capmul	89
40 за об'ємом Transcutol в Capmul	73
10 % за об'ємом DMA в Capmul	57
100 % Capmul	32
100 % Labrafil	18

Ці результати показують, що існує декілька опцій композицій. Матеріал з найкращою розчинністю, 100 % NMP, заповнюють у капсули, але це викликає розтріскування капсул, тому він є непридатним матеріалом для твердої желатинової капсули. Такий розчин, однак, може підходити для інших пероральних композицій.

Солютол у ПЕГ 400 і Vit E TPGS у ПЕГ 400 підвищують розчинність розчину; але обидва утворюють мутні суспензії. Вони можуть бути придатними для застосування їх з іншим розчинником; але їх далі не оцінюють у даному дослідженні.

Було вирішено одержувати капсули з композицією ПЕГ 400 і композицією ДМА/Carmul.  
5 Композиція ПЕГ 400 змішується з водою, а композиція ДМА/Carmul не змішується з водою. Обидві, імовірно, мають різну пероральну біодоступність.

Композиція поліетиленгліколю 400: ПЕГ 400 є гігроскопічним і, ймовірно, викликає міграцію води зі стінок капсули в наповнювач, що робить капсули крижкими. 0,5 мл ПЕГ 400 заповнюють в НРМС капсули; але вони тріскаються і тому не підходять для цієї композиції. Якщо 0,5 мл ПЕГ  
10 400 заповнюють у желатинову капсулу, вона не розтріскується, тому желатинові капсули краще підходять для цієї композиції. Воду та гліцерин додають до композиції в спробі запобігти зафарбуванню капсул. Для кінцевої композиції була вибрана кількість гліцерину 5 % за об'ємом, тому що в інструкції постачальника капсул не рекомендоване застосування гліцерину вище цієї кількості. Воду додають у кількості 3 % за об'ємом. Вважають, що додавання води та гліцерину  
15 допомагає запобігти зафарбуванню капсул. Ця композиція описана в таблиці 8-4.

Таблиця 8-4

Композиція поліетиленгліколю 400

Матеріал	Одинична доза (мг)	% мас./об.
БА (API)	100,00	17,544
3 % за об'ємом води 5 % за об'ємом гліцерину 92 % за об'ємом поліетиленгліколю 400	до 0,57 мл	до 100 %

Композицію заповнюють у капсули Swedish orange 0 розміру.

Композиція N, N-диметилацетамід/Carmul PG-8: Чотири різні кількості ДМА в Carmul  
20 тестують під час аналізу насиченої розчинності. Результати наведені у вигляді кривої на фіг. 2. Із кривої, показаної на фіг. 2, вибирають композицію з 35 % за об'ємом ДМА в Carmul PG-8. Вона повинна мати насичену розчинність приблизно 220 мг/мл БА.

Композицію плацебо, що містить 30 % за об'ємом ДМА в Carmul, поміщають у капсули НРМС. Капсули стають крижкими та розтріскуються, що показує, що композиція не підходить  
25 для капсул НРМС. Композицію плацебо, що містить 40 % ДМА в Carmul, наповнюють у желатинові капсули, що не викликає крижкості або розтріскування; тому було вирішено, що желатинові капсули придатні для застосування з даною композицією. Склад композиції показаний у таблиці 8-5.

Таблиця 8-5

Композиція N, N-диметилацетамід/Carmul PG-8

Матеріал	Одинична доза (мг)	% мас./об.
БА (API)	100,00	17,544
35 % за об'ємом N, N-диметилацетаміду 65 % за об'ємом Carmul PG-8	до 0,50 мл	до 100 %

Композицію заповнюють у капсули Swedish orange 0 розміру.

Одержання капсул – композиція поліетиленгліколю 400: одержують 100 мл партію композиції, показаної в таблиці 5, номер партії FT06113. Застосовують такий процес:

- гліцерин (6,30 г еквівалент 5 мл, густина = 1,26 г/мл) зважують у 100 мл мірну колбу;
- 35 - 3 мл води додають за допомогою піпетки зі скляною колбою;
- додають ПЕГ 400, доводять до необхідного об'єму та перемішують струшуванням;
- БА зважують у 100 мл скляній пляшці та додають розчин ПЕГ до приблизно 85 мл;
- одержану суміш перемішують магнітною мішалкою та нагрівають до 50 °C до розчинення всіх активних інгредієнтів;
- 40 - розчин переносять у 100 мл мірну колбу, охолоджують, потім доводять до необхідного об'єму розчином ПЕГ і струшують для змішування;
- кожному з 100 капсул наповнюють 0,57 мл розчину із застосуванням автоматичної піпетки Finnpiptette;

- капсули герметично закривають нанесенням желатинового зв'язувального розчину навколо місця з'єднання нижньої та верхньої частин капсули. Склад зв'язувального розчину показаний нижче;

- капсули залишають до висушування зв'язувального розчину.

5 Одержують композицію N, N-диметилацетамід/Сартул PG-8: 75 мл партію композиції, показаної в таблиці 6, номер партії FT06114. Застосовують такий процес:

- 28 мл ДМА поміщають у 100 мл мірний циліндр і додають Сартул до 80 мл;

- вміст струшують для змішування;

- БА відміряють у 100 мл скляну пляшку та додають розчин Сартул до приблизно 60 мл;

10 - вміст перемішують магнітною мішалкою та нагрівають до 50 °С до розчинення всіх активних інгредієнтів;

- розчин охолоджують, переносять у 100 мл мірний циліндр, доводять до необхідного об'єму розчином Сартул і струшують для перемішування.

- кожну з 100 капсул наповнюють 0,50 мл розчину із застосуванням автоматичної піпетки Finnpiquette;

15 - капсули герметично закривають нанесенням желатинового зв'язувального розчину навколо місця з'єднання нижньої та верхньої частин капсули. Склад зв'язувального розчину показаний нижче;

- капсули залишають до висушування зв'язувального розчину.

20 Композиція зв'язувального розчину, що застосовується для герметичного закупорювання капсул, показана в таблиці 8-6.

Таблиця 8-6

## Желатиновий зв'язувальний розчин

Матеріал	% за масою	г/10 г
Tween 80V	0,78	0,078
Желатинові капсули	21,26	2,126
Вода	77,96	7,796

10 г суміш зв'язувального розчину одержують таким методом:

25 - Твін 80 і 2,353 г води змішують у скляному флаконі;

- желатинові капсули роз'єднують у кухонному комбайні та відміряють необхідну масу;

- вміст перемішують магнітною мішалкою та струшують протягом 3 хвилин;

- суміш витримують протягом приблизно 2 годин і потім додають воду, що залишилася;

- вміст перемішують протягом 5 хвилин магнітною мішалкою;

30 - за необхідності суміш нагрівають до 50 °С і перемішують магнітною мішалкою.

Капсули герметично закривають нанесенням зв'язувального розчину навколо місця з'єднання нижньої та верхньої частин капсули тонким пензликом. Капсули витримують щонайменше 30 хвилин для висихання розчину.

35 Напівтвердий наповнювач (основа, що змішується з водою) для наповнення капсули: У таблиці 8-7 показана композиція напівтвердого наповнювача (основа, що змішується з водою), партія FT06096.

Таблиця 8-7

## Композиція напівтвердого наповнювача (основа, що змішується з водою) для капсул

Матеріал	Одинична доза (мг)	% за масою
БА (API)	100,00	20,00
Поліетиленгліколь 3350	400,00	80,00
Всього	500,00	100,00

Композицію наповнюють у капсули Swedish orange 0 розміру.

40 100 г партію одержують таким методом:

- поліетиленгліколь нагрівають до приблизно 66 °С при перемішуванні магнітною мішалкою до його плавлення;

- активний інгредієнт додають і перемішують із застосуванням змішувача Silverson протягом 15 хвилин, після чого утворюється однорідна жовта суспензія;



- 500 мг композиції наповнюють у кожену капсулу із застосуванням автоматичної піпетки Finnpiquette і наповнювача капсул Tограс.

Під час наповнення температуру підтримують на рівні 65 °С для збереження поліетиленгліколю в розплавленому стані. Процес перемішування викликає збільшення тепла до досягнення максимальної температури 95 °С. При цій температурі більша частина активних інгредієнтів розчиняється в поліетиленгліколі, але виступає з розчину при охолодженні суміші.

Всі 100 капсул застосовують у дослідженні на тваринах.

Напівтвердий наповнювач (диспергована у воді масляна основа) для заповнення капсул: У таблиці 8-8 показана композиція напівтвердого наповнювача (диспергована у воді масляна основа), номер партії FT06095.

Таблиця 8-8

Композиція напівтвердого наповнювача (диспергована у воді масляна основа) для капсул

Матеріал	Одинична доза (мг)	% за масою
БА (API)	100,00	20,00
Gelucire 44/14	400,00	80,00
Всього	500,00	100,00

Композицію наповнюють у капсули Swedish orange 0 розміру. 100 г партію одержують таким методом:

- Gelucire нагрівають до приблизно 60 °С при перемішуванні магнітною мішалкою до його плавлення;

- Gelucire охолоджують до 50 °С перед додаванням активного інгредієнта;

- Додають БА та перемішують із застосуванням змішувача Silverson протягом 15 хвилин, після чого утворюється однорідна жовта суспензія.

- 500 мг композиції наповнюють у кожену капсулу із застосуванням автоматичної піпетки Finnpiquette і наповнювача капсул Tограс.

Під час змішування досягається максимальна температура 67 °С. Усі 100 капсул застосовують у дослідженні на тваринах.

Обговорення: успішно одержують всі чотири типи цільових капсул. Під час аналізу розчинності для ідентифікації придатних рідких наповнювачів ідентифікують два різні розчинники. Одним є композиція на основі поліетиленгліколю 400, що змішується з водою, а іншим є композиція N, N-диметилацетаміду, що не змішується з водою, в монокаприлаті пропіленгліколю (Capmul PG-8).

Дві напівтверді композиції одержують без обмежень. Композиція, що змішується з водою, містить поліетиленгліколь 3350. Диспергована у воді масляна основа містить макрогільцерид лауроїлу (Gelucire 44/14). Усі композиції придатні для проведення аналізу біодоступності.

#### Приклад 9

Стислий опис аналізу пероральної біодоступності БА

Самоемульгвальні ліпідні композиції (SELF) включають ліпідні носії, які одержують із застосуванням масляної основи, поверхнево-активних речовин, доповнювальних поверхнево-активних речовин і співрозчинників. Вони можуть діяти як системи доставки та поліпшувачі розчинності. Самоемульгування виникає, коли ліпідні композиції контактують із водним середовищем або шлунково-кишковою рідиною. Перемішування суміші водного середовища та зразка SELF призводить до утворення міцел, які допомагають транспортувати лікарську речовину крізь ліпідні бішари.

Зразки SELF можуть бути свіжоприготовані, а також доступні у вигляді попередніх концентратів. На травний шлях зразка SELF впливає тригліцеридний ланцюг (кількість атомів вуглецю в лінійній послідовності) вибраної олії (масла). Середньоланцюгові тригліцериди (СЛТ) абсорбуються в порталній системі, а довголанцюгові тригліцериди (ДЦТ) абсорбуються в лімфатичній системі.

Набір SELF, що є інструментом перед-композиційного скринінгу, застосовувався для вибору придатних самоемульгвальних композицій, які змішуються з лікарським засобом і показують максимальне поліпшення розчинності, поставляється Gattefosse. Він складається із трьох напівтвердих і п'яти рідких композицій.

Метою цієї роботи є оцінка схильності зразків SELF до самоемульгування у воді, а також оцінка поліпшення розчинності БА в цих ліпідних системах. Тестування вихідної змішуваності

проводять для кожного зразка SELF і розчину ацетонітрилу, що розводить. Самоемульгувальні жири, що поставляються, застосовують для оцінки поліпшення розчинності БА (API).

Таблиця 9-1

## Застосовувані матеріали

Матеріал	Постачальник	Функція	Тип композиції
БА	Bipar	API	Кристалічна
Самоемульгувальні жири (SELF)			
27A	Gattefosse	Носій/поліпшувач розчинності	Напівтверда
27B	Gattefosse	Носій/поліпшувач розчинності	Напівтверда
27C	Gattefosse	Носій/поліпшувач розчинності	Рідка
27D	Gattefosse	Носій/поліпшувач розчинності	Рідка
27E	Gattefosse	Носій/поліпшувач розчинності	Рідка
27F	Gattefosse	Носій/поліпшувач розчинності	Рідка
27G	Gattefosse	Носій/поліпшувач розчинності	Напівтверда
27H	Gattefosse	Носій/поліпшувач розчинності	Рідка
Олії (масла)			
Рицинова олія	Sigma-Aldrich	Носій	Рідка
Кукурудзяна олія	Sigma	Носій	Рідка
Miglyol 812	Sasol	Носій	Рідка
Поліпшувачі біодоступності (поверхнево-активні речовини)			
Capryol PGMC	Gattefosse	Поверхнево-активна речовина	Рідка
Cremphor ELP	BASF	Поверхнево-активна речовина	Напівтверда
Gelucire 44/14	Gattefosse	Поверхнево-активна речовина	Напівтверда
Maisine-35	Gattefosse	Поверхнево-активна речовина	Рідка
Поліетиленгліколь 400	Clairant	Поверхнево-активна речовина	Рідка
Vitamin E TPGS	Eastman	Поверхнево-активна речовина	Напівтверда
Інші			
Желатинові капсули Swedish Orange 0 розміру	Capsugel	Пристрій доставки лікарського засобу	Тверда речовина
Ацетонітрил	Fisher Scientific	Розчинник	Рідка

5 Тестування змішуваності розчинника: Однакові порції кожного зразка SELF і чистий ацетонітрил точно відміряють із застосуванням піпетки у прозору пляшку з кришкою, що закручується, і потім закручують протягом 1 хвилини із застосуванням вихрового змішувача Heidolph relax top. Одержані суміші – однорідна фаза видимо прозорого розчину – є такими, що змішуються.

10 Тестування насиченої розчинності для рідких зразків SELF: 2 мл кожного рідкого SELF відміряють із застосуванням Finnpiptette у 8 мл пляшку з кришкою, що закручується. Аліквоти 50 мг API потім додають доти, поки суміш не стає насиченою. Суміші обробляють ультразвуком протягом 30 хвилин і потім дивляться, чи зберігається насиченість. Аліквоти 25 мг API далі додають у ненасичені зразки при перемішуванні; їх обробляють ультразвуком протягом ще 30 хвилин. Цей процес повторюють доти, поки насиченість не досягається та зберігається після оброблення ультразвуком.

15 Рідкі зразки потім поміщають у водяну баню Variomatic при 25 °C і перемішують протягом двох ночей. Кожний зі зразків SELF продувають газоподібним азотом після застосування для мінімізації окиснення.

20 Насичені рідкі зразки центрифугують зі швидкістю 4000 об./хвилину протягом 10 хвилин при 25 °C.

Тестування насиченої розчинності для напівтвердих зразків SELF: Перед поміщенням напівтверді ліпіди плавлять у сухій печі при 60 °C. Напівтверді речовини поміщають у пляшки з кришками, що загвинчуються; аліквоти API додають для одержання та збереження насиченості.

25 Насичені напівтверді речовини перемішують при 60 °C.

Наступного дня мішалку виключають, але нагрівання зберігають на рівні 60 °C протягом 1 години. Це дозволяє осадити дисперговані тверді частинки. З верхнього прозорого шару

кожного з насичених напівтвердих зразків беруть 0,1 мл і розводять ацетонітрилом. Для зразків, у яких не випав осад, через солюбілізацію насиченого API протягом деякого часу, додають ще API, і зразки перемішують протягом ще однієї ночі.

УФ аналіз: Насичені зразки та ліпідні носії розводять ацетонітрилом у тому ж співвідношенні. Зразки розводять ацетонітрилом для одержання абсорбції від 0,1 до 1. Абсорбцію розведених рідких носіїв застосовують як основу для визначення абсорбції активного зразка. Розведені зразки сканують при фіксованій довжині хвилі 320 нм. Концентрацію API розраховують із застосуванням значення E11, одержаного з концентрації API в ацетонітрилі.

Результати біодоступності інкапсульованої гранульованої композиції: Аналіз пероральної біодоступності проводять на десяти собаках, п'яти самках і п'яти самцях. Він включає введення 60 мг на кг гранульованих капсул і 33 мг на кг композиції розплаву. Ці результати біодоступності порівнюють із попередніми гранульованими композиціями для капсул (Фаза I). У таблиці 9-2 показаний середній відсоток біодоступності кожної композиції та кількість собак, які досягли цільового відсотка біодоступності.

Таблиця 9-2

## Відсоток біодоступності з дослідження на собаках

Композиції	Фаза дослідження	% біодоступності (F)	Кількість собак > 20 % F
Гранульовані капсули з ЛСН	II	17,4±10,7	5
Гранульовані капсули	I	11,5±7,9	1
Гранульовані капсули з Poloxamer 188	II	8,2±5,7	0
Гранульовані капсули з Tween 80	II	2,2±1,4	0
Екструдований розплав 30:90	II	2,1±1,2	0
Екструдований розплав 10:90	II	1,3±0,6	0

Поєднання зниження розміру лікарської речовини БА та застосування лаурилсульфату натрію, іонної поверхнево-активної речовини, поліпшує біодоступність лікарської речовини. Збільшення площі поверхні лікарської речовини поліпшує її проникність. Лаурилсульфат натрію є аніонною поверхнево-активною речовиною та є амфіфільним за природою, будучи і гідрофільним, і ліпофільним. Лаурилсульфат натрію має хімічну структуру  $\text{Na}^+\text{OSO}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ .

Полімерний вуглецевий ланцюг лаурилсульфату натрію забезпечує його ліпофільність, а сульфатна головна частина молекули забезпечує його гідрофільність. Амфіфільна природа ЛСН дозволяє йому поліпшувати гідратацію та проникнення у широку групу сполук. Концентрація ЛСН впливає на швидкість утворення міцел. Було описано, що ЛСН може сприяти утворенню пористості у вихідній лікарській речовині. Збільшення кількості лаурилсульфату натрію в передбачених композиціях також поліпшує його здатність "блокуватися" на БА лікарській речовині та забезпечувати швидке утворення матриці лікарський засіб-міцела і здатність до швидкого змочування. Додавання лаурилсульфату натрію до самоемульгувальних систем також забезпечує потенціал для підвищення змочуваності та проникності.

Поліпшення розчинності за допомогою попередніх концентратів самоемульгувальних ліпідів  
Тестування змішуваності розчинника: Тестування змішуваності проводять, як описано вище, результати наведені в таблиці 9-3.

Таблиця 9-3

## Змішуваність ацетонітрилу зі зразками SELF від Gattefosse

SELF	Змішуваність	Зовнішній вигляд
27A	Так	Прозорий
27B	Так	Злегка каламутний
27C	Ні	Прозорий/поділ фаз
27D	Так	Прозорий
27E	Так	Прозорий
27F	Так	Прозорий
27G	Так	Прозорий

Продовження таблиці 9-3

SELF	Змішуваність	Зовнішній вигляд
27H	Ні	Прозорий/поділ фаз

Зразки для тестування змішуваності 27A, D, E, F і G показали негайну змішуваність, яка зберігається протягом 48 годин. Зразок 27B показав доказ скаламучуваності при струшуванні, але він стає прозорим при припиненні струшування. Зразки 27C і H є прозорими при струшуванні, але поділяються на дві фази при вистояванні. На основі цих спостережень зразки ліпідів, які пройшли тестування змішуваності, застосовують для подальшого аналізу API.

Тестування самоемульгування: 0,15 мл беруть із кожної ліпідної системи доставки плацебо та диспергують у 200 мл води при перемішуванні, результати показані в таблиці 9-4.

Таблиця 9-4

## Самоемульгування SELF у воді

Самоемульгувальні ліпіди	Зовнішній вигляд у воді	Коментар
27A	Прозорий	Утворено мікроемульсію
27B	Каламутний/золотавий відтінок	Утворено емульсію
27C	Каламутний/золотавий відтінок	Утворено емульсію
27D	Прозорий	Утворено мікроемульсію
27E	Каламутний/золотавий відтінок	Утворено емульсію
27F	Прозорий	Утворено мікроемульсію
27G	Прозорий	Утворено мікроемульсію
27H	Прозорий	Утворено мікроемульсію

Насичена розчинність: Насичену розчинність тестують для шести зразків SELF (Gattefosse), які змішуються з ацетонітрилом. Ці зразки перемішують протягом двох ночей. Результати цього аналізу показані в таблиці 9-5.

Таблиця 9-5

## Концентрація БА в розчинниках через 2 ночі

Зразки	Ранг	Середня концентрація, мг/мл	Поліпшення розчинності в порівнянні з водою
Вода	7	0,20	H/3
27B	6	105	524
27E	5	107	675
27G	4	139	695
27D	3	140	699
27F	2	161	804
27A	1	215	1074

Самоемульгувальні ліпіди від Gattefosse спочатку аналізують на поліпшення розчинності. На основі вихідних результатів необхідно одержати більшу кількість самоемульгувальних ліпідів. Формули свіжоприготованих самоемульгувальних ліпідів показані в таблиці 9-6.

Одержання самоемульгувальних ліпідів. Самоемульгувальні ліпіди одержують однореакторним способом. Суміш масла (олії), поверхнево-активних речовин і додаткових поверхнево-активних речовин гомогенізують при високій швидкості доти, поки весь вміст не стане пінитися, потім зразки обробляють ультразвуком протягом 30 хвилин при 60 °C. Подальше оброблення ультразвуком проводять для видалення бульбашок, що залишилися.

Таблиця 9-6

## Свіжоприготовані самоемульгувальні ліпіди

SELF	Наповнювачі самоемульгувальних ліпідів					
	Масло (олія)	%	Поверхнево-активна речовина	%	Додаткова поверхнево-активна речовина	%
F1	Miglyol 812	30	Solutol HS	50	ПЕГ 400	20
F2	Кукурудзяна олія	30	Solutol HS	47,5	ПЕГ 400 SLS	20 2,5
F3	Рицинова олія	50	Solutol HS	40	Tween 80	10
F3	Miglyol 812	37,5	Gelucire 1/44	50	Tween 80 SLS	10 2,5
F5	Miglyol 812	40	Vitamin E TPGS	40	Capryol PGMC	20
F6	Рицинова олія	40	Masine	30	Cremphor ELP SLS	27,5 2,5
F7	Miglyol 812	27,5	Solutol HS	50	ПЕГ 400 SLS	20 2,5

Тестування самоемульгування свіжоприготованих зразків SELF: Приблизно 0,15 мл плацебо самоемульгувальних ліпідів поміщають у 200 мл води при перемішуванні. Свіжоприготовані самоемульгувальні ліпіди спонтанно емульгуються у воді. Суміш композиції F1 у воді залишається прозорою, це може вказувати на емульсію нанорозмірних частинок та утворення мікроемульсії. Всі інші композиції у воді показали каламутний відтінок золотавого кольору при перегляді на світлі.

Оцінка змішуваності свіжоприготованих самоемульгувальних ліпідів в ацетонітрилі. Однакові кількості свіжоприготованих зразків SELF та ацетонітрилу поміщають у 20 мл прозору пляшку з кришкою, що загвинчується. Суміші завихрюють протягом 1 хвилини із застосуванням Heidolph relax top. Спостереження записані в таблиці 9-7.

Таблиця 9-7

## Змішуваність зразків SELF в ацетонітрилі

Зразки SELF	Ацетонітрил	Зовнішній вигляд
F1	Так	Прозорий
F2	Так	Злегка каламутний
F3	Так	Прозорий
F4	Так	Прозорий
F5	Так	Прозорий
F6	Так	Прозорий
F7	Так	Прозорий

Через потенційну нестабільність зразка F2 його застосування для поліпшення розчинності скасоване.

Насичена розчинність свіжоприготованих зразків ліпідів: Насичену розчинність тестують для кожного із свіжоприготованих самоемульгувальних ліпідів як описано вище. Результати в таблиці 9-8 ґрунтуються на зрівноважуванні насичених зразків протягом двох ночей.

Таблиця 9-8

## Поліпшення розчинності зразків свіжоприготованих напівтвердих ліпідів

Зразки	Ранг	Середня концентрація, мг/мл	Поліпшення розчинності в порівнянні з водою
Вода	7	0,20	H/3
F4	6	42	210
F5	5	75	375
F6	4	76	380
F3	3	87	435
F7	2	135	675
F1	1	185	925

Дані поліпшення розчинності: Поліпшення розчинності API у всіх тестованих зразках розраховують у порівнянні з концентрацією API у воді та ранжирують у порядку зростання (див. таблицю 9-9).

5

Таблиця 9-9

## Концентрація БА в насичених зразках через 2 ночі

Зразки	Ранг	Середня концентрація, мг/мл	Поліпшення розчинності
Вода	13	0,20	H/3
F4	12	42	212
F5	11	75	374
F6	10	76	380
F3	9	87	435
27B	8	105	524
27E	7	107	532
F7	6	135	675
27G	5	139	695
27D	4	140	699
27F	3	161	804
F1	2	185	924
27A	1	215	1074

Хороше поліпшення розчинності досягнуте з деякими зразками Gattefose і власними зразками SELF. Застосування лаурилсульфату натрію (ЛСН) для одержання самоемальгувальних ліпідів не чинить бажаного ефекту, імовірно через розмір частинок порошкового ЛСН. Оптимізація способів одержання ліпідів може ще більше поліпшити розчинність.

10

Аналіз даних: Порівняння проводять між концентрацією насичених зразків, зрівноважених протягом однієї ночі, і зразків, зрівноважених протягом двох ночей. При спостереженні зазначають поділ фаз для зразків F3 і F7, це звичайно вказує на те, що емульсія нестабільна, і може вплинути на концентрацію API протягом часу. Крива на фіг. 4 не лише підкреслює вплив стабільності агентів доставки на концентрацію, але також вказує на період часу, необхідний для насичення.

15

Насичені зразки напівтвердих речовин аналізують у кожний момент часу із застосуванням УФ спектрофотометра після першої та другої ночі насичення. Зразки F1, F4, F5, F6 і 27A показали підвищення концентрації API протягом 2 ночей. Однак зразки F3 і F7 показали незначне зниження концентрації. Це може бути результатом нестабільності цих двох самоемальгувальних ліпідів, поділ фаз може викликати зниження кількості API у верхньому шарі насиченої суміші. Зразок F1 показав найвищу концентрацію після першої ночі зрівноважування, це може вказувати на те, що зразок 27A чинить більш сильну дію, що сповільнює вивільнення, на API, ніж F1. Це означає, що зрівноважування протягом двох ночей більше підходить для ліпідних носіїв.

20

25

Оцінка ефективності заповнення капсул: Вибрану кількість ліпідних систем оцінюють для визначення кількості, яка буде поміщатися в капсулу нульового розміру. Одержану густину потім

застосовують для розрахунку об'єму наповнення капсули для загальної маси наповнення 0,6 г. Результати цього аналізу показані в таблиці 9-10.

Таблиця 9-10

Здатність заповнювати самоемульгуювальними ліпідами капсули 0 розміру

Матеріали	Дійсний об'єм заповнення	Дійсна маса наповнення (г)	Густина (г/мл)	Розрахунковий об'єм наповнення капсули (мл)
ПЕГ 400	0,45	0,5315	1,18	0,51
F7	0,6	0,5503	0,92	0,65
27G	0,6	0,5815	0,97	0,62
27D	0,6	0,6207	1,04	0,57
27F	0,6	0,6196	1,03	0,58
F1	0,6	0,5803	0,97	0,62
27A	0,6	0,6008	1,001	0,6

5 Дані в таблиці 9-10 показують, що всі тестовані ліпідні системи наповнюють капсулу нульового розміру в кількості 0,6 г. Це основано на приблизно 100 % об'ємі заповнення. Додавання API може змінювати ці значення.

10 Оцінка вмісту API у ліпідних системах. Вміст API у капсулі нульового розміру визначають для кожної з двох композицій, які показали додатне поліпшення розчинності для одиничної дози 100 мг на капсулу. Одержану густину застосовують для оцінки вмісту API в 90 % об'єму наповнення капсули. Обґрунтуванням для цього є, у першу чергу, необхідність уникати виплискування під час одержання партій продукту, і потенційне розширення напівтвердих речовин у капсулі при охолодженні. Розрахункові значення наведені в таблиці 9-11.

Таблиця 9-11

Вміст API для 90 % об'єму наповнення капсули

Матеріали	Густина, г/мл	90 % об'єму наповнення капсули	Концентрація API, мг/мл	Вміст API (мг) на капсулу 0 розміру
F1	0,97	0,56	184,76	104
27A	1,001	0,54	214,73	116

15 Цільовий вміст лікарського засобу для БА API становить 100 мг на одну капсулу; результати в таблиці 9-11 показують, що бажана сила дози може бути досягнута з ліпідними композиціями F1, 27A і 27F.

20 Результати біодоступності інкапсульованих гранул показали, що зниження розміру API незначно поліпшує абсорбцію лікарського засобу.

Результати біодоступності

Результати біодоступності показані в таблицях 9-12 і 9-13 нижче.

Таблиця 9-12

## Результати біодоступності (перша фаза)

ID собаки					
Композиція	CWZAGV	CWZAIS	CWZAKD	CWZBAR	Середнє значення ± (С.В.)
Напівтверда водна диспергована основа	12,0	6,7	4,6	14,5	9,5
Напівтверда водна змішувана основа	21,2	6,6	3,6	3,1	8,6 (8,5)
Гранульовані порошкові капсули	20,6	6,1	НД	7,9	11,5 (7,9)
ПЕГ 400	4,6	7,3	4,6	10,3	6,7 (2,7)
N, N-диметилацетамід ПЕГ монокаприлат	15,3	4,3	2,5	20,5	10,7 (8,6)

Таблиця 9-13

## Результати біодоступності (друга фаза)

ID	Лаурил натрію	Полоксамер	Полісорбат 80	Екструдований розплав	Екструдований розплав
CTPALK	11,6	0,2	НР	НР	НР
CURAWI	12,6	16,2	3,6	НР	1,2
CURAWW	26,2	2,3	0,8	0,5	1,3
CUSAIT	21,2	6,7	3,6	НР	НР
CUSAKN	36,3	14,7	3,8	2,1	2,4
CUSAND	25,6	2,1	0,6	НР	2,8
CUZAKY	5,6	9,9	0,9	1,3	1,6
CVSCCL	21,3	5,5	2,5	1,2	3,1
CVSCNH	0,2	10,6	1,0	НР	0,5
CVSCYM	13,3	14,1	3,4	НР	4,0
Середнє	17,4	8,2	2,2	1,3	2,1
CO	10,7	5,7	1,4	0,6	1,2

## Приклад 10

## 5 Суть аналізу пероральної доступності БА

Два аналізи пероральної біодоступності БА проводять на собаках породи бігль. Фазу in vivo проводять у Covance (Kalamazoo, MI) у не-GLP умовах. Зразки плазми збирають у заздалегідь визначені моменти часу після дозування і заморожені зразки доставляють в Alta Analytical (El Dorado Hills, CA) для визначення концентрацій БА та його метаболітів із застосуванням

## 10 РХ/МС/МС аналізу.

## Композиції

Склад композицій, застосовуваних у даному дослідженні, наданий у таблиці 10-1 нижче. Рідину для ін'єкцій купують в Aptuit і зберігають при 5 °С. Капсули купують у Patheon UK Limited і зберігають при температурі навколишнього середовища.

## 15

Таблиця 10-1

## Тестовані композиції

Фаза	Номер композиції	Опис	Пляшка лот №	Документація лот №
1	Рідка	Рідина для ін'єкцій	PD05101	НЗ
2	1	Знижений розмір	FT06234	FT06212
3	2	Лаурилсульфат натрію	FT06235	FT06213



Продовження таблиці 10-1

Фаза	Номер композиції	Опис	Пляшка лот №	Документація лот №
4	3	Poloxamer 188	FT06236	FT06214
5	4	Polysorbate 80	FT06237	FT06215
6	5	Екструдований розплав	FT06230	НЗ
7	6	Екструдований розплав	FT06216	НЗ
8	1	Знижений розмір	FT06234	FT06212

Таблиця 10-2

Наповнювачі, застосовувані для композицій капсул

Матеріал	Торгова назва	Постачальник	Функція	Тип композиції
Частково желатинізований крохмаль	Starch 1500	Coloreon	Розріджувач	Гранули
Безводна лактоза	Pharmatose DCL 21	DMV	Розріджувач	Порошок
Мікрокристалічна целюлоза	Avicel PH101	FMC	Розріджувач	Порошок
Поліметакрилати	Eudragit	Degussa	Носій (екструдований розплав)	Порошок
Полівінілпіролідінон	Povidone K30	BASF	Зв'язувальний агент	Гранули
Натрій гліколят крохмалю	Explotab	Penwest	Розкладальний агент	Гранули
Стеарат магнію	НЗ	Peter Graven	Змащувальний агент	Порошок
Лаурилсульфат натрію	Empicol LZD	Huntsmann	Поверхнево-активна речовина	Гранули
Poloxamer 188	Lutrol	Univar	Поверхнево-активна речовина	Гранули
Polysorbate 80	Tween 80	ICI	Поверхнево-активна речовина	Гранули
Очищена вода	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ

5 Чотири композиції одержують методом вологого гранулювання. Склад композицій для гранульованих капсул показаний у таблиці 10-3. 4-Йод-3-нітробензамід API позначений як БА.

Таблиця 10-3

Композиції гранул

	12	13	14	15
Внутрішньогранульний склад, % за масою				
БА (тонкоподрібнений)	40,0	40,0	40,0	40,0
Желатинізований крохмаль	32,5	31,5	22,5	31,5
Мікрокристалічна целюлоза PH101	20,0	20,0	20,0	20,0
Полівінілпіролідінон K30	2,5	2,5	2,5	2,5
Натрій гліколят крохмалю	2,0	2,0	2,0	2,0
Лаурилсульфат натрію	НЗ	1,0	НЗ	НЗ
Полоксамер 188	НЗ	НЗ	10,0	НЗ
Полісорбат 80	НЗ	НЗ	НЗ	1,0
Екстрагранульний склад, % за масою				
Натрій гліколят крохмалю	2,0	2,0	2,0	2,0
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0	1,0
Всього	100	100	100	100

Ідентифікований кожний критичний процес. 4-Йод-3-нітробензамід API позначений як API БА. Склад двох композицій екструдованого розплаву показаний нижче в таблиці 10-4 і таблиці 10-5.

Таблиця 10-4

Композиція екструдованого розплаву FT06216 (30:70)

Матеріали	Одинична доза (мг)	% за масою
БА/Eudragit E	333,3	83,3
Pharmatose DCL 21	28,7	7,2
Натрій гліколят крохмалю	32,0	8,0
Лаурилсульфат натрію	4,0	1,0
Стеарат магнію	2,0	0,5
Всього	400	100

5

Таблиця 10-5

Композиція екструдованого розплаву FT06230 (10:90)

Матеріали	Одинична доза (мг)	% за масою
БА/Eudragit	333,3	83,3
Pharmatose DCL 21	28,7	7,2
Натрій гліколят крохмалю	32,0	8,0
Лаурилсульфат натрію	4,0	1,0
Стеарат магнію	2,0	0,5
Всього	400	100

Перелік композицій, які тестують у дослідженні 7666-113, наданий у таблиці 10-6 нижче. Рідину для ін'єкцій одержують від Aptuit і зберігають при 5 °С. Капсули одержують від Patheon UK Limited і зберігають при температурі навколишнього середовища.

10

Таблиця 10-6

Композиції, тестовані у дослідженні 7666-113

Фаза	Номер композиції	Опис	Лот №
1	Рідка	Рідина для ін'єкцій	PD05101
2	1	Тонкоподрібнена	FT07030
3	2	Тонкоподрібнена з 1 % ЛСН	FT07031
4	3	Тонкоподрібнена з 1 % ЛСН	FT07032
5	4	Напівтверда	FT07026

Усі композиції, що містять 100 мг тонкоподрібненого БА та різні рівні лаурилсульфату натрію, описані в таблиці 10-7. Тонкоподрібнений БА одержують у Micro technologies, пропускаючи API через подрібнювальну систему. Кінцевий розмір частинок становить 10 мкм.

15

Таблиця 10-7

Тонкоподрібнені композиції БА

	FT07030		FT07031		FT07032	
Матеріал	мг/капсулу	% за масою	мг/капсулу	% за масою	мг/капсулу	% за масою
Внутрішньогранульний склад						
БА (тонкоподрібнений)	100,00	40,0	100,00	40,0	100,00	40,0

Продовження таблиці 10-7

Матеріал	FT07030		FT07031		FT07032	
	мг/капсулу	% за масою	мг/капсулу	% за масою	мг/капсулу	% за масою
Внутрішньогранульний склад						
Starch 1500	81,25	32,50	78,75	31,50	76,25	30,50
Avicel PH101	50,00	20,00	50,00	20,00	50,00	20,00
Povidone K30	6,25	2,50	6,25	2,50	6,25	2,50
Натрій гліколят крохмалю	5,00	2,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Лаурилсульфат натрію	-	-	2,50	1,00	5,0	2,00
Екстрагранульний склад						
Натрій гліколят крохмалю	5,00	2,00	5,00	2,00	5,00	2,00
Стеарат магнію	2,50	1,00	2,50	1,00	2,50	1,00
Всього	250	100,00	250,00	100,00	250,00	100,00

- Напівтверді композиції для капсул одержують із застосуванням самоподрібнювальної емульгуювальної системи доставки лікарського засобу (SMEDDS), набір 27А.
- 5 Самоподрібнювальну емульгуювальну систему доставки лікарського засобу (SMEDDS) готують із застосуванням воскоподібної твердої речовини для масляної фази, ліпідної додаткової поверхнево-активної речовини та поверхнево-активної речовини. Застосовуване масло складається із суміші жирних кислот із різними довжинами ланцюга; але звичайно воно класифікується як середньоланцюговий тригліцерид. SMEDDS композиції мають високий
- 10 відсотковий вміст масла, і це може впливати на бімодальний профіль абсорбції, у вигляді швидкої початкової абсорбції через поральну систему та залишкової абсорбції через лімфатичну систему. Композиції свіжоприготованих SMEDDS носіїв показані в таблиці 10-8.

Таблиця 10-8

## Композиція SMEDDS

Матеріали	Номер партії	Функції	% за масою	Об'ємна маса (г)	Дійсна маса (г)
Gelucire 44/14	105656	Масло	75	300,00	300,59
Labrasol	32927	Поверхнево-активна речовина	20	80,00	80,62
Lauroglykol 90	34643	Додаткова поверхнево-активна речовина	5	20,00	20,30
Всього			100,00	400,00	401,51

- 15 Капсули на основі БА SMEDDS одержують із застосуванням свіжоприготованих композицій SMEDDS, як описано в таблиці 10-9. Номер партії для композиції капсул FT07026.

Таблиця 10-9

## Композиція БА в SMEDDS FT07026

Матеріали	Функції	Номер партії	Одинична доза (мг)	% за масою	Об'ємна маса (г)	Дійсна маса (г)
БА	API	06-318 005RRD	100	18,18	18,18	18,20
SMED FT07025	Рідкий носій	FT07025	450	81,82	81,82	81,93
Всього			500	100	100	100

Фаза in vivo (собаки породи бігль)

Собак породи бігль переводять із розплідника Covance та акліматизують протягом шести днів перед початком тестування. Під час акліматизації та тестування тварин розміщують окремо у дротяні клітки з підлогою, покритою лозою. Тварин не об'єднують протягом щонайменше 24 годин після введення дози для моніторингу ефектів, пов'язаних із тестованою речовиною. Тварин годують несертифікованим кормом для собак Canine Diet #5L03 (PMI Feeds, Inc.) без обмеження, за винятком того, як приписано для введення дози.

Кожний собака одержує лікування, або через ВВ ін'єкцію, або через пероральну капсулу, відповідно до таблиць 10-10 і 10-11 нижче:

Таблиця 10-10

Дослідження 7666-110

Фаза	Кількість тварин		Композиція тестованого об'єкта	Дозування	Цільовий рівень дозування (мг/кг)	Цільова концентрація дози (мг/мл)	Цільовий об'єм дози (мл/кг)
	Самці	Самки					
1	5	5	БА – рідина для ін'єкцій	ВВ	5	10	0,5
2	5	5	БА – композиція 1 капсула	Пероральний	100	100 <sup>a</sup>	НЗ
3	5	5	БА – композиція 2 капсули	Пероральний	60	100 <sup>a</sup>	НЗ
4	5	5	БА – композиція 3 капсули	Пероральний	60	100 <sup>a</sup>	НЗ
5	5	5	БА – композиція 4 капсули	Пероральний	60	100 <sup>a</sup>	НЗ
6	5	5	БА – композиція 5 капсул	Пероральний	33	33 <sup>a</sup>	НЗ
7	5	5	БА – композиція 6 капсул	Пероральний	60	100 <sup>a</sup>	НЗ
8	5	5	БА – композиція 1 капсула	Пероральний	60	100 <sup>a</sup>	НЗ

ВВ – внутрішньовенно

НЗ – не застосовується

Примітка: Між фазами проводять щонайменше 7-денний період промивання.

<sup>a</sup> мг/капсулу

Таблиця 10-11

Дослідження 7666-113

Фаза	Кількість тварин		Композиція тестованого об'єкта	Дозування	Цільовий рівень дозування (мг/кг)	Цільова концентрація дози (мг/мл)	Цільовий об'єм дози (мл/кг)
	Самці	Самки					
1/1	3	3	БА – рідина для ін'єкцій	ВВ	5	10	0,5
2/1	3	3	БА – композиція 1 капсула	Пероральний	100	100 <sup>a</sup>	НЗ
3/1	3	3	БА – композиція 2 капсули	Пероральний	100	100 <sup>a</sup>	НЗ
4/1	3	3	БА – композиція 3 капсули	Пероральний	100	100 <sup>a</sup>	НЗ

Продовження таблиці 10-11

Фаза	Кількість тварин		Композиція тестованого об'єкта	Дозування	Цільовий рівень дозування (мг/кг)	Цільова концентрація дози (мг/мл)	Цільовий об'єм дози (мл/кг)
	Самці	Самки					
5/1	3	3	БА – композиція 4 капсули	Пероральний	100	100 <sup>a</sup>	НЗ

ВВ – внутрішньовенно

<sup>a</sup> мг/капсулу

## Приготування дози

5 Для внутрішньовенного введення тестовану сполуку дозують у вихідній концентрації без розведення. Для перорального введення капсули вводять у тому вигляді, як вони одержані від постачальника. Композицію для внутрішньовенного введення, що залишилася після введення, зберігають при приблизно 5 °С.

## Введення дози

10 Тварин, яким вводять пероральну дозу, не годують протягом ночі через приблизно 4 години після введення на кожній фазі. Тварини не голодують перед введенням внутрішньовенної дози. Індивідуальні дози розраховують на основі маси тіла у день дозування.

Внутрішньовенну дозу вводять як є через головну вену. Після введення дози, але перед видаленням голки з тварини, апарат для дозування промивають приблизно 2 мл фізіологічного розчину. Капсули вводять перорально та дають запити приблизно 5 мл води.

## 15 Відбір зразків

Кров (приблизно 2 мл) збирають з яремної вени в пробірки, що містять відому дозу антикоагулянту КЗЕДТА через 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 і 24 години після дозування.

## Розміщення тварин

20 Після закінчення фази in vivo дослідження тварин повертають у розплідник Covance.

## РХ/МС/МС аналіз

25 Концентрації БА в плазмі визначають із застосуванням РХ/МС/МС аналізу з нижньою межею кількісного визначення 5,0 нг/мл в Alta Analytical. Аналіз і внутрішній стандарт (CNBA {4-хлор-3-нітробензамід}) екстрагують із плазми собак екстрагуванням рідини рідиною із застосуванням метил-трет-бутилового ефіру (МТБЕ). Після випарювання насухо та відновлення екстракти аналізують РХ-API/МС/МС. Час прогону складає приблизно п'ять хвилин.

## Обладнання та апарати

30 - SCIEX API 3000™ мас-спектрометр (Applied Biosystems/MDS SCIEX);  
 - Shimadzu LC-IOAD HPLC помпи (2) із Т-подібною мішалкою (або еквівалентами), контролером Shimadzu SCL-IOA Controller (або еквівалентом), пристроєм автоінжекції HTS-PAL або HTC-PAL Autoinjector (або еквівалент);  
 - IEC Centra GP 8R центрифуга (або еквівалент);  
 - Випарник TurboVap® LV Evaporator.

## Реагенти та хімікати

35 Речовину, на яку посилаються, 4-йод-3-нітробензамід (БА), і внутрішній стандарт, 4-хлор-3-нітробензамід (CNBA), одержують від Pacific BioDevelopment, LLC. Застосовувані ацетонітрил (АЦН), метанол (MeOH), метил-трет-бутиловий ефір (МТБЕ) і H<sub>2</sub>O мають чистоту для ВЕРХ або еквівалентну.

40 Наступні методики одержання реагентів і розчинів наведені лише як приклади. Інші методики одержання можуть застосовуватися за умови, що кінцеві концентрації залишаються такими самими.

- Формувальний реагент/розчинник, що розводить: 50:50 MeOH:H<sub>2</sub>O. Об'єднують однакові об'єми MeOH і H<sub>2</sub>O. (Зберігають при кімнатній температурі);

45 - 1 М KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: Розчиняють 68,05 г KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> у 500 мл H<sub>2</sub>O (Зберігають при кімнатній температурі);

- 1 М K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: Розчиняють 87,1 г K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> у 500 мл H<sub>2</sub>O. (Зберігають при кімнатній температурі);

- 1 М Фосфатно-калієвий буфер рН~6: Об'єднують 400 мл 1 М KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> і ~60 мл 1 М K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> до рН ~6,0. (Зберігають при кімнатній температурі);

- 0,1 % мурашина кислота: об'єднують 1000 мл  $H_2O$  і 1 мл мурашиної кислоти. (Зберігають при 4 °C);

- Відновлювальний розчинник: 15:85 АЦН:0,1 % мурашиної кислоти. Об'єднують із 15 мл АЦН і 85 мл 0,1 % мурашиної кислоти. (Зберігають при кімнатній температурі);

5 - Рухома фаза А: 0,1 % мурашиної кислоти (МК). Об'єднують 999 мл  $H_2O$  і 1 мл мурашиної кислоти. (Зберігають при кімнатній температурі тільки для застосування рухомої фази);

- Рухома фаза В: АЦН із 0,1 % мурашиної кислоти (МК). Об'єднують 999 мл АЦН і 1 мл мурашиної кислоти. (Зберігають при кімнатній температурі);

10 - (50:50 MeOH: $H_2O$ ) з ~0,3 % мурашиної кислоти: Об'єднують 500 мл MeOH, 500 мл  $H_2O$  і 3 мл мурашиної кислоти. (Зберігають при кімнатній температурі);

- (80:20 АЦН: $H_2O$ ) з ~0,1 % мурашиної кислоти: Об'єднують 800 мл АЦН, 200 мл  $H_2O$  і 1 мл мурашиної кислоти. (Зберігають при кімнатній температурі).

У цьому дослідженні шість різних пероральних композицій тестують і порівнюють із ВВ дозою БА для визначення пероральної біодоступності. Пероральне введення самцям і самкам собак породи бігль БА у лаурилсульфаті натрію, Полоксамері 188 або композиції для зниження розміру дає стійкі концентрації в плазмі через 24 години після введення. Пероральну біодоступність 21,6 % $\pm$ 10,4 % одержують для композицій лаурилсульфату натрію. БА API зниженого розміру в поєднанні із застосуванням лаурилсульфату натрію, іонної поверхнево-активної речовини, поліпшує біодоступність лікарської речовини.

20 На фіг. 7 показана пероральна біодоступність різних композицій БА у самок і самців собак відповідно до дослідження 7666-110. Ці цифри показують ФК профілі, одержані у самців і самок собак при пероральному дозуванні БА зниженого розміру. Концентрація БА (кола), концентрація IABM (перевернуті трикутники) і концентрація IABA (квадрати). Очевидних статевих відмінностей у ФК профілях БА та метаболітів не спостерігається.

25 На фіг. 8 наведене порівняння ФК профілів у собак (самців і самок) при пероральному введенні БА зниженого розміру або БА зниженого розміру з 1 % лаурилсульфатом натрію (ЛСН). Додавання 1 % ЛСН до композиції БА підвищує пероральну абсорбцію БА зниженого розміру, що дає більшу площу під кривою концентрації в плазмі до часу.

30 У дослідженні 7666-113 тестують чотири різні композиції (тонкоподрібнений БА з або без ЛСН, і напівтверда композиція) і порівнюють із ВВ дозою БА для визначення пероральної біодоступності. Пероральна біодоступність усіх композицій нижча за 6 %.

На фіг. 9 і 10 показана пероральна біодоступність різних композицій БА в самок і самців собак із дослідження 7666-113.

35 Дія розміру частинок БА (тонкоподрібненого та зниженого розміру) на ФК профілі показана на фіг. 11. Наведене порівняння ФК профілів у собак (самців і самок), що одержали пероральну дозу тонкоподрібненого або зниженого розміру БА. Дані одержують із досліджень Covance Studies 7666-110 і 7666-113. Для прямого порівняння пероральну дозу 100 мг/кг із дослідження 7666-113 перетворюють на 60 мг/кг із допущенням лінійного ФК із дозою.

40 Вплив при введенні пероральної дози БА, зазначеної AUC, пролонгований та дає системні концентрації метаболітів, що зберігаються через 24 години після введення API зниженого розміру. Зниження розміру частинок API тонким подрібненням дає вищі пікові концентрації в плазмі (C<sub>max</sub>) і коротший час досягнення пікових концентрацій (T<sub>max</sub>), що показують швидшу пероральну абсорбцію, однак зниження концентрацій БА та метаболітів у плазмі також є швидким.

45 Коли значення AUC (розраховані при введенні через 4 години, 8 годин, 12 годин і 24 години після дозування) порівнювали з пероральним дозуванням API зниженого розміру та тонкоподрібненого API, було показано, що співвідношення зниженого розміру до тонкоподрібненого API підвищується від менше одного до більше одного з AUC протягом тривалого періоду після введення, відображаючи відмінності у поглинанні із шлунково-кишкового тракту зі швидшою абсорбцією для тонкоподрібненого API. Однак пероральна біодоступність (у порівнянні з AUC 0-24 годин) була вищою для продукту зниженого розміру. T<sub>max</sub> і C<sub>max</sub> співвідношення також показують швидкість абсорбції, яка була нижчою для продукту зі зниженим розміром.

55 На фіг. 12 наведене порівняння у собак ФК профілів БА та його метаболітів (IABM, IABA), одержуваних у вигляді ВВ вливання або пероральної дози БА (тонкоподрібненого, із 2 % ЛСН). Пероральне введення БА пролонгує дію БА та його метаболітів у собак.

60 Загалом, найкращу пероральну біодоступність БА 21,6 % $\pm$ 10,4 % одержують для API зниженого розміру з 1 % ЛСН. Зниження розміру частинок API подрібненням дає швидшу пероральну абсорбцію та швидке зниження концентрацій БА і метаболіту в плазмі, що призводить до нижчої пероральної біодоступності в порівнянні з API зниженого розміру.

Всі способи, описані та заявлені тут, можуть застосовуватися без звичайного експериментування з урахуванням наведеного опису. Фахівцеві в даній галузі техніки буде зрозуміло, що варіації можуть бути проведені, не виходячи за рамки концепції, суті та обсягу даного винаходу. Конкретніше, очевидно, що певні агенти, які є хімічно та фізіологічно спорідненими, можуть бути заміною для описаних тут агентів для досягнення таких самих або подібних результатів. Усі такі замісники і модифікації є очевидними для фахівця у даній галузі техніки та включені до суті, обсягу і концепції даного винаходу, визначених формулою винаходу. Хоча переважні варіанти даного винаходу показані та описані тут, фахівцеві в даній галузі техніки зрозуміло, що ці варіанти наведені лише як приклади. Багато варіантів, змін і заміщень очевидні фахівцям у даній галузі техніки та не виходять за рамки даного винаходу. Має бути зрозумілим, що різні альтернативи до варіантів даного винаходу можуть бути використані при практичному застосуванні даного винаходу.

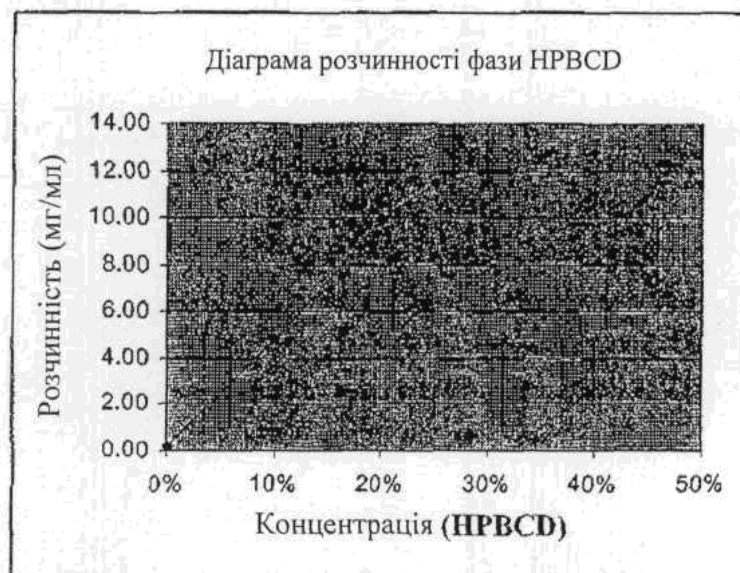
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція у формі водного розчину для ін'єкцій, яка містить 4-йод-3-нітробензамід або його фармацевтично прийнятну сіль, фізіологічно сумісний буфер і  $\beta$ -циклодекстрин, який являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин або сульфобутиловий ефір  $\beta$ -циклодекстрину.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин.
4. Фармацевтична композиція за п. 1, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою сульфобутиловий ефір  $\beta$ -циклодекстрину.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, де буфер являє собою фосфатний буфер.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин в концентрації 25 % (мас./об.), а буфер являє собою 10 мМ фосфатний буфер.
7. Фармацевтична композиція за п. 1, де гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин являє собою 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин.
8. Фармацевтична композиція за п. 1, де гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин являє собою Клептоза<sup>TM</sup>.
9. Фармацевтична композиція за п. 6, де концентрація 4-йод-3-нітробензаміду складає 1 % (мас./об.).
10. Фармацевтична композиція за п. 6, де фосфатний буфер містить додекагідрат гідрофосфату динатрію і дигідрат дигідрофосфату натрію.
11. Фармацевтична композиція за п. 1, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній у вказаному водному розчині в концентрації від 25 % до 40 % (мас./об.) композиції.
12. Фармацевтична композиція за п. 1, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній у вказаному водному розчині в концентрації 25 % або 40 % (мас./об.) композиції.
13. Фармацевтична композиція за п. 1, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній в концентрації 25 % і буфер являє собою 10 мМ фосфат при рН 7,4.
14. Фармацевтична композиція за п. 1, де масове співвідношення  $\beta$ -циклодекстрину до 4-йод-3-нітробензаміду становить від 1:100 до 5000:1.
15. Фармацевтична композиція за п. 1, де циклодекстрин являє собою 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин і присутній в концентрації 25 %, а буфер являє собою 10 мМ фосфат при рН 7,4.
16. Застосування фармацевтичної композиції у формі водного розчину для ін'єкцій, яка містить 4-йод-3-нітробензамід або його фармацевтично прийнятну сіль, фізіологічно сумісний буфер і  $\beta$ -циклодекстрин, який являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин або сульфобутиловий ефір  $\beta$ -циклодекстрину, для виробництва лікарського засобу для лікування вірусного стану у суб'єкта, щодо якого є підозри, що він має вказаний стан.
17. Застосування фармацевтичної композиції у формі водного розчину для ін'єкцій, яка містить 4-йод-3-нітробензамід або його фармацевтично прийнятну сіль, фізіологічно сумісний буфер і  $\beta$ -циклодекстрин, який є гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрином або сульфобутиловим ефіром  $\beta$ -циклодекстрину, для виробництва лікарського засобу для лікування раку у суб'єкта, щодо якого є підозри, що він має вказаний стан.
18. Застосування за п. 17, де буфер являє собою фосфатний буфер.
19. Застосування за п. 17, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній у вказаному водному розчині в концентрації від 25 % до 40 % (мас./об.) композиції.

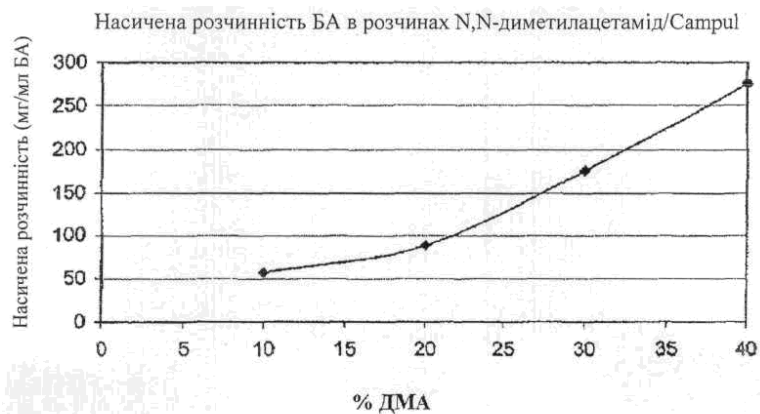
20. Застосування за п. 17, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній у вказаному водному розчині в концентрації 25 % або 40 % (мас./об.) композиції.
21. Застосування за п. 17, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній в концентрації 25 % і буфер являє собою 10 мМ фосфат при рН 7,4.
- 5 22. Застосування за п. 17, де масове співвідношення  $\beta$ -циклодекстрину до 4-йод-3-нітробензаміду становить від 1:100 до 5000:1.
23. Застосування за п. 17, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин.
24. Застосування за п. 17, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин.
- 10 25. Застосування за п. 17, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою сульфобутиловий ефір  $\beta$ -циклодекстрину.
26. Застосування за п. 18, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин в концентрації 25 %, а буфер являє собою 10 мМ фосфатний буфер.
27. Застосування за п. 26, де концентрація 4-йод-3-нітробензаміду складає 1 % (мас./об.).
- 15 28. Застосування за п. 26, де фосфатний буфер містить додекагідрат гідрофосфату натрію і дигідрат дигідрофосфату натрію.
29. Застосування за будь-яким з пп. 17-28, де рак належить до групи, яка складається з раку кори надниркової залози, раку заднього проходу, апластичної анемії, раку жовчних проток, раку сечового міхура, раку кісток, метастазів у кістках, пухлин ЦНС, раку периферичної ЦНС, раку молочної залози, хвороби Кастлемена, раку шийки матки, дитячої неходжкінської лімфоми, раку прямої і товстої кишки, раку ендометрія, раку стравоходу, пухлин сімейства Ювінга, раку ока, раку жовчного міхура, карциноїдних пухлин шлунково-кишкового тракту, стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту, гестаційної трофобластичної пухлини, волосатоклітинного лейкозу, хвороби Ходжкіна, саркоми Капоші, раку нирок, раку гортані і підглоткової ділянки, гострої лімфоцитарної лейкемії, дитячої лейкемії, хронічної лімфоцитарної лейкемії, хронічної мієлоїдної лейкемії, раку печінки, раку легень, карциноїдних пухлин легень, неходжкінської лімфоми, раку молочних залоз у чоловіків, злоякісної мезотеліоми, множинної мієломи, мієлодиспластичного синдрому, мієлопроліферативних розладів, раку носової порожнини і біляносової області, раку носоглотки, нейробластоми, раку ротової порожнини і ротоглоткової порожнини, остеосаркоми, раку яєчників, раку підшлункової залози, раку статевого члена, пухлини гіпофіза, раку простати, ретинобластоми, рабдоміосаркоми, раку слинної залози, саркоми (раку м'яких тканин у дорослих), меланоми шкіри, немеланомного раку шкіри, раку шлунка, раку яєчок, раку тимуса, раку щитовидної залози, саркоми матки, раку піхви, раку вульви, макроглобулінемії Вальдестрема і ракових пухлин вірусного походження.
30. Застосування за будь-яким пп. 17-28, де рак належить до групи, яка складається з лейкемії, раку молочної залози, раку яєчників, раку легень, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози та раку шийки матки.
- 35 31. Застосування за будь-яким з пп. 17-28, де рак належить до групи, яка складається з раку молочної залози, раку яєчників, раку легень та раку підшлункової залози.
32. Застосування за будь-яким з пп. 17-28, де рак являє собою рак легень.
- 40 33. Застосування за будь-яким з пп. 17-28, де рак являє собою рак підшлункової залози.
34. Застосування за будь-яким з пп. 17-28, де рак являє собою рак молочної залози.
35. Застосування за будь-яким з пп. 17-28, де рак являє собою рак яєчників.
36. Спосіб лікування вірусного стану, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективною кількістю фармацевтичної композиції у формі водного розчину для ін'єкцій, яка містить 4-йод-3-нітробензамід або його фармацевтично прийнятну сіль, фізіологічно сумісний буфер і  $\beta$ -циклодекстрин, який являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин або сульфобутиловий ефір  $\beta$ -циклодекстрину.
- 45 37. Спосіб лікування раку, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективною кількістю фармацевтичної композиції у формі водного розчину для ін'єкцій, яка містить 4-йод-3-нітробензамід або його фармацевтично прийнятну сіль, фізіологічно сумісний буфер і  $\beta$ -циклодекстрин, який являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин або сульфобутиловий ефір  $\beta$ -циклодекстрину.
- 50 38. Спосіб за п. 37, де буфер являє собою фосфатний буфер.
39. Спосіб за п. 37, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній у вказаній композиції в концентрації від 25 % до 40 % (мас./об.) композиції.
- 55 40. Спосіб за п. 37, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній у вказаній композиції в концентрації від 25% або 40% (мас./об.) композиції.
41. Спосіб за п. 37, де  $\beta$ -циклодекстрин присутній в концентрації 25 % (мас./об.).
42. Спосіб за п. 37, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин.
- 60 43. Спосіб за п. 42, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин.



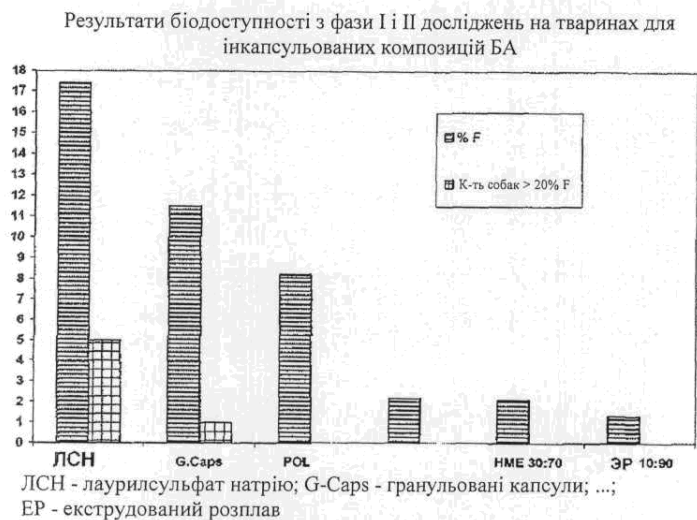
44. Спосіб за п. 37, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою сульфобутиловий ефір- $\beta$ -циклодекстрину.
45. Спосіб за п. 37, де  $\beta$ -циклодекстрин являє собою гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин в концентрації 25 % (мас./об.), а фосфатний буфер являє собою 10 мМ фосфатний буфер.
46. Спосіб за п. 45, де концентрація 4-йод-3-нітробензаміду складає 1 % (мас./об.).
- 5 47. Спосіб за п. 45, де фосфатний буфер містить додекагідрат гідрофосфату натрію і дигідрат дигідрофосфату натрію.
48. Спосіб за будь-яким з пп. 37-47, де рак належить до групи, яка складається з раку кори надниркової залози, раку заднього проходу, апластичної анемії, раку жовчних проток, раку сечового міхура, раку кісток, метастазів у кістках, пухлин ЦНС, раку периферичної ЦНС, раку
- 10 молочної залози, хвороби Кастлемена, раку шийки матки, дитячої неходжкінської лімфоми, раку прямої і товстої кишки, раку ендометрія, раку стравоходу, пухлин сімейства Ювінга, раку ока, раку жовчного міхура, карциноїдних пухлин шлунково-кишкового тракту, стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту, гестаційної трофобластичної пухлини, волосатоклітинного лейкозу, хвороби Ходжкіна, саркоми Капоші, раку нирок, раку гортані і підглоткової ділянки, гострої
- 15 лімфоцитарної лейкемії, дитячої лейкемії, хронічної лімфоцитарної лейкемії, хронічної мієлоїдної лейкемії, раку печінки, раку легень, карциноїдних пухлин легень, неходжкінської лімфоми, раку молочних залоз у чоловіків, злоякісної мезотеліоми, множинної мієломи, мієлодиспластичного синдрому, мієлопроліферативних розладів, раку носової порожнини і біляносової області, раку носоглотки, нейробластоми, раку ротової порожнини і ротоглоткової
- 20 порожнини, остеосаркоми, раку яєчників, раку підшлункової залози, раку статевого члена, пухлини гіпофіза, раку простати, ретинобластоми, рабдоміосаркоми, раку слинної залози, саркоми (раку м'яких тканин у дорослих), меланоми шкіри, немеланомного раку шкіри, раку шлунка, раку яєчок, раку тимуса, раку щитовидної залози, саркоми матки, раку піхви, раку вульви, макроглобулінемії Вальдестрема і ракових пухлин вірусного походження.
- 25 49. Спосіб за будь-яким з пп. 37-47, де рак належить до групи, яка складається з лейкемії, раку молочної залози, раку яєчників, раку легень, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози та раку шийки матки.
50. Спосіб за будь-яким з пп. 37-47, де рак належить до групи, яка складається з раку молочної залози, раку яєчників, раку легень та раку підшлункової залози.
- 30 51. Спосіб за будь-яким з пп. 37-47, де рак являє собою рак молочної залози.
52. Спосіб за будь-яким з пп. 37-47, де рак являє собою рак легень.
53. Спосіб за будь-яким з пп. 37-47, де рак являє собою рак підшлункової залози.



Фіг. 1

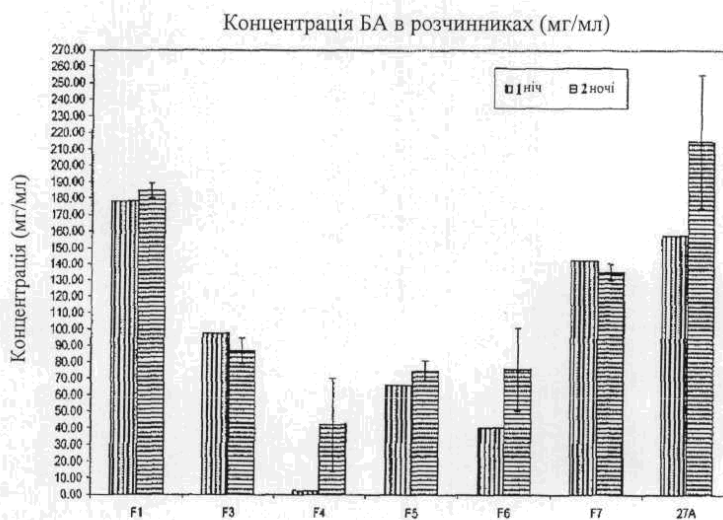


Фіг. 2



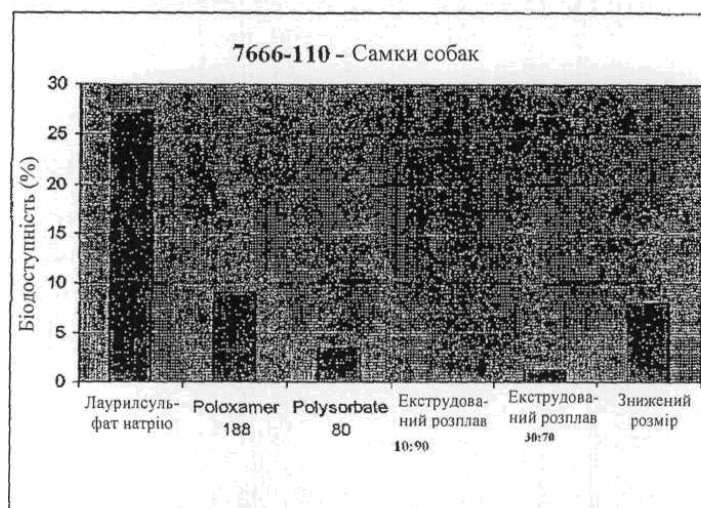
Тенденція API насичення в напівтвердих ліпідних зразках у часі

Фіг. 3



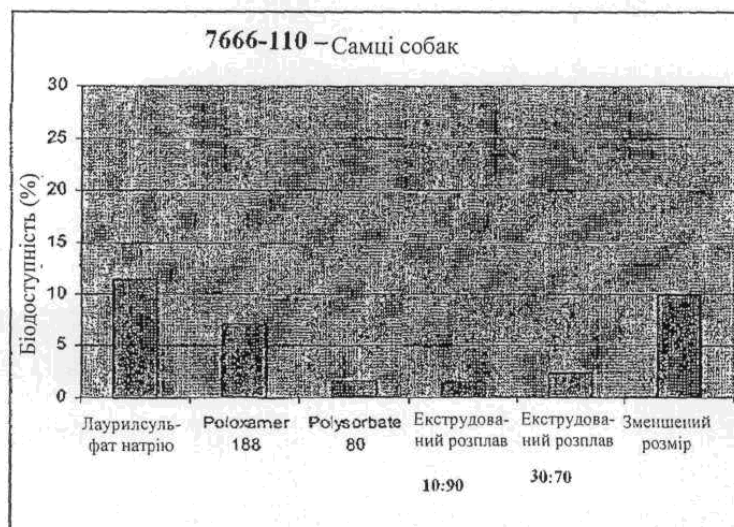
Фіг. 4

7666-110 - Самки собак



Фіг. 5

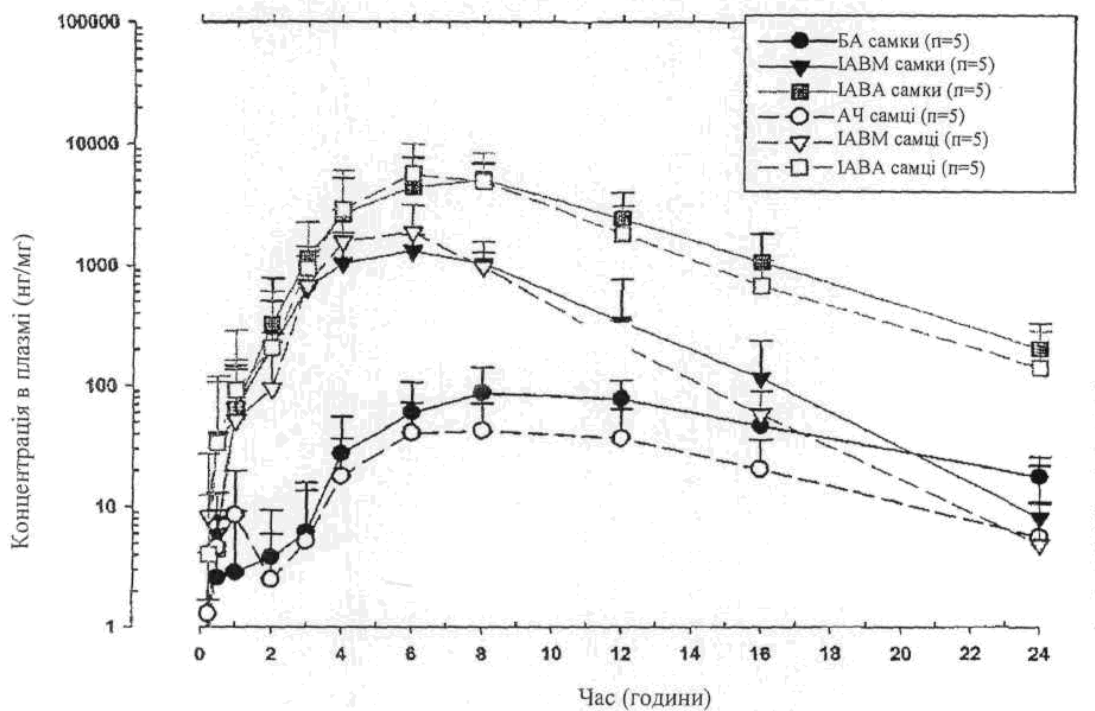
7666-110 - Самці собак



Фіг. 6

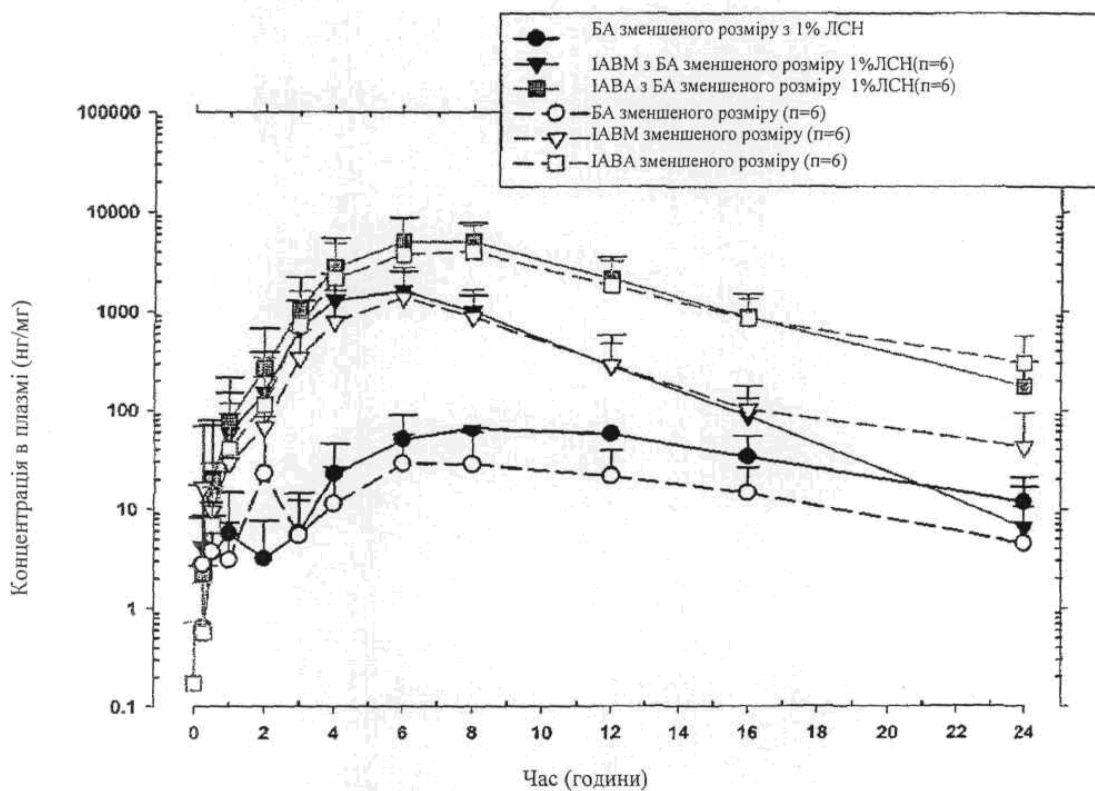


ФК профілі БА зменшеного розміру і метаболітів у собак після ПО введення 60 мг/кг з лаурилсульфатом натрію



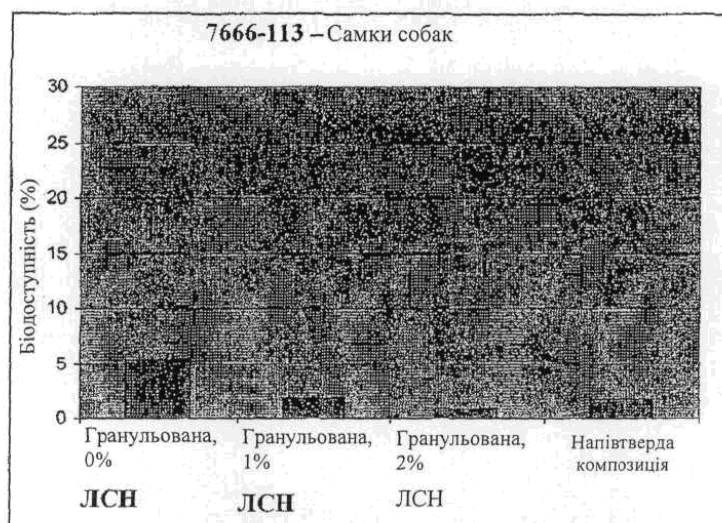
Фіг. 7

ФК профілі БА і метаболітів у собак після перорального введення композицій зменшеного розміру з 1% ЛСН і без ЛСН



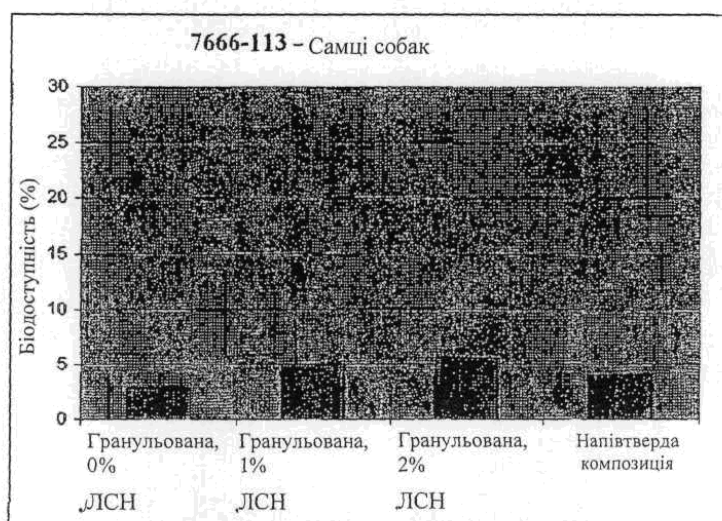
Фіг. 8

7666-113 - Самки собак



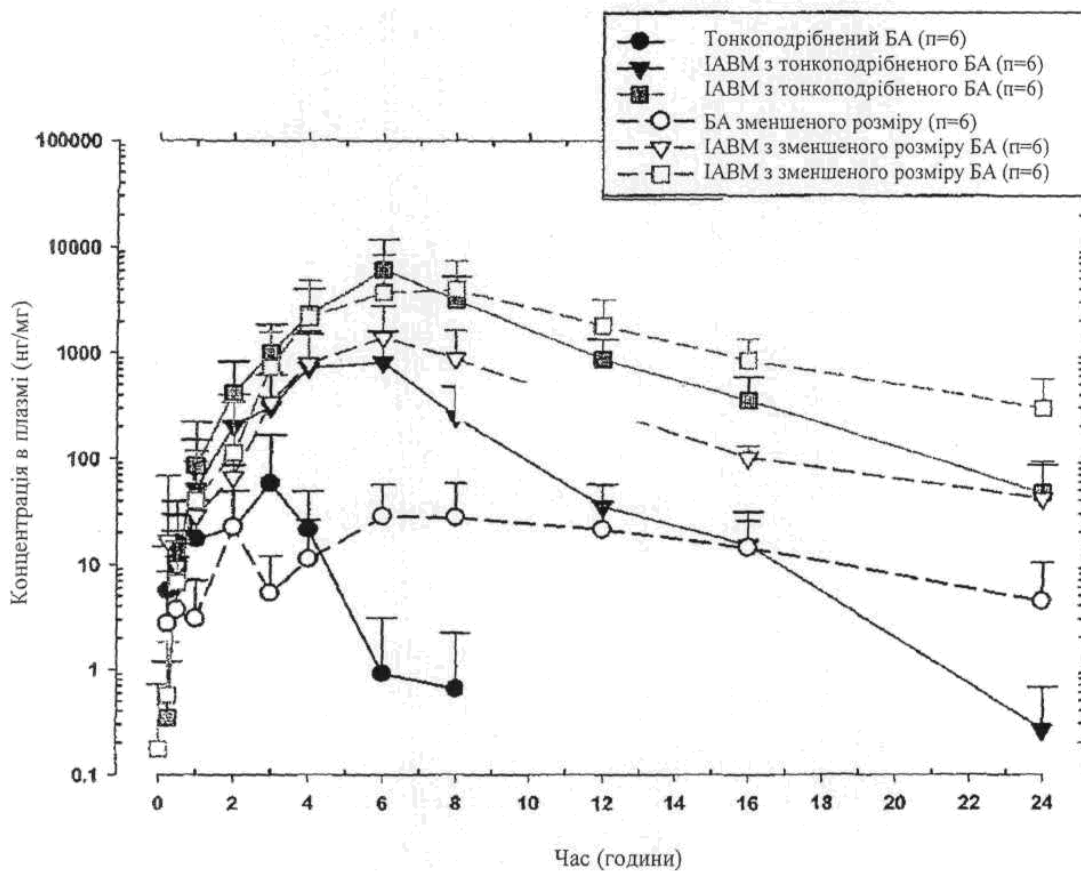
Фіг. 9

7666-113 - Самці собак

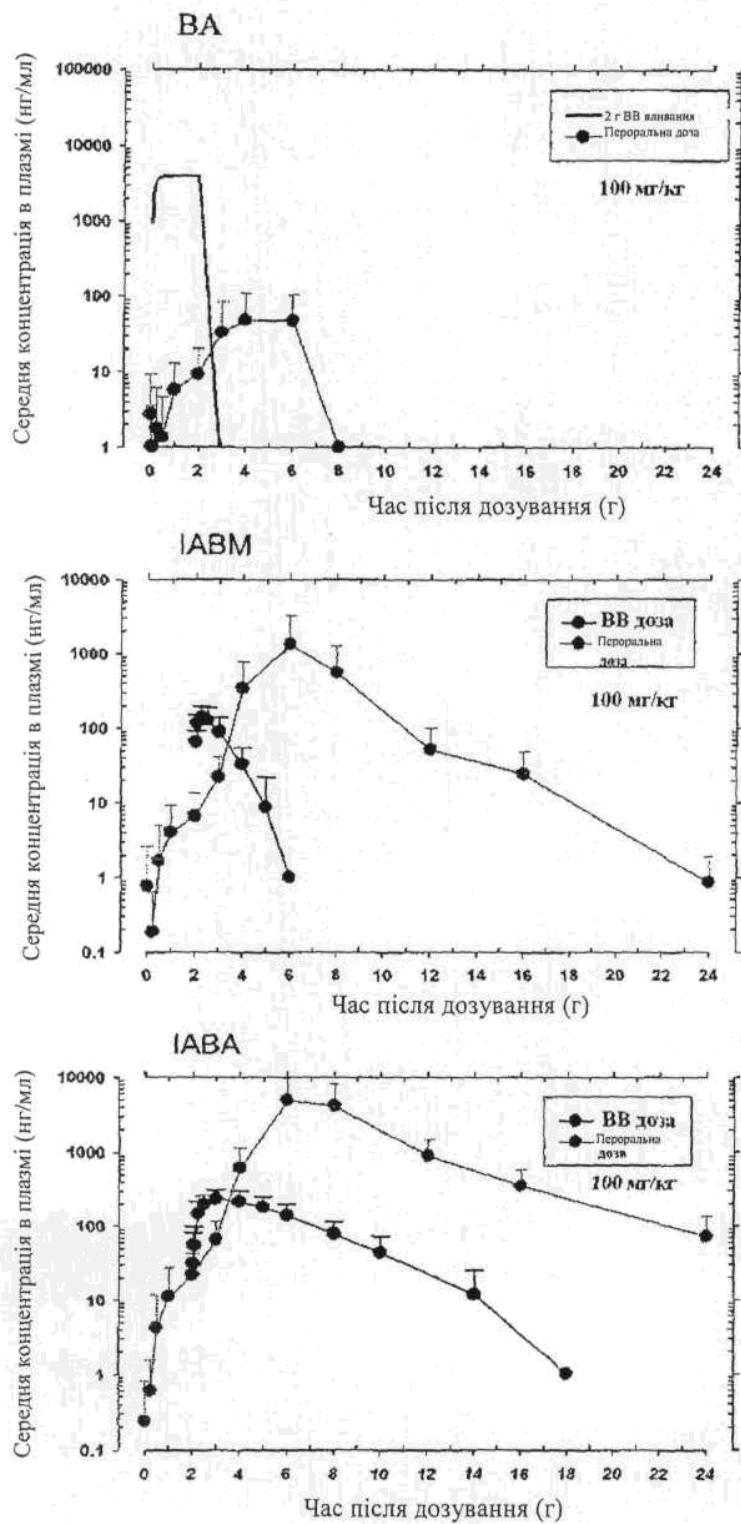


Фіг. 10

ФК профілі БА і метаболітів у собак після перорального введення 60 мг/кг  
АРІ в тонкоподрібненій формі або зменшеного розміру



Фіг. 11



Фіг. 12

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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