



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83672 (13) C2
(51) МПК (2006)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 47/10

A61K 9/19

A61K 47/16

A61K 47/20

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІОФІЛІЗОВАНІ КОМПОЗИЦІЇ CCI-779

1

2

(21) а200601965

(22) 15.07.2004

(24) 11.08.2008

(86) PCT/US2004/023773, 15.07.2004

(31) 60/490,293

(32) 25.07.2003

(33) US

(46) 11.08.2008, Бюл.№ 15, 2008 р.

(72) РУБІНО ДЖОЗЕФ Т.

(73) УАЙТ

(56) WO A2 02/40000 23.05.2002

WO A2 02/26746 04.04.2002

UA A 200501758 25.07.2003 (& WO A 2004/011000
05.02.2005)

UA A 200503586 15.09.2003 (& WO A 2004026280
01.04.2004)

(57) 1. Розчин, придатний для приготування ліофілізованого CCI-779, вказаний розчин містить від 0,1мг/мл до 250мг/мл CCI-779 і щонайменше 50% об./об. розчинника, вибраного з групи, яка складається з ізопропанолу, т-бутилового спирту та їх сумішей, які необов'язково додатково містять воду.

2. Розчин за п. 1, який містить 40% об./об. води і має рН у діапазоні від 4 до 6.

3. Розчин за п. 1, який містить від 60% до 70% об./об. розчинника.

4. Розчин за п. 1, в якому розчинник містить т-бутиловий спирт.

5. Розчин за п. 4, в якому вказаний розчинник містить т-бутиловий спирт у діапазоні від 50 до 60% об./об. т-бутилового спирту у воді.

6. Розчин за п. 1, що містить воду, де рН дорівнює приблизно 5,5.

7. Розчин за будь-яким з пп. 1-6, що містить від 10мг/мл до 100 мг/мл CCI-779.

8. Розчин за будь-яким з пп. 1-7, в якому вказаний розчин додатково містить від 2 до 5% мас./об. наповнювача.

9. Розчин за п. 8, в якому вказаний наповнювач являє собою маніт.

10. Розчин за будь-яким з пп. 1-9, в якому вказаний розчин додатково містить антиоксидант.

11. Спосіб приготування ліофілізованої препаративної форми CCI-779, що включає стадію ліофілізації розчину за будь-яким із пп. 1-10 або розчину, що включає від 0,1 мг/мл до 250мг/мл CCI-779 і щонайменше 50% об./об. розчинника, вибраного з групи, яка складається з диметилсульфоксиду, ацетонітрилу, етанолу, ізопропанолу, т-бутилового спирту та їх сумішей, які необов'язково додатково містять воду.

12. Спосіб приготування ліофілізованої препаративної форми CCI-779, що включає стадії:

(а) приготування розчину, що має рН від 4 до 6 і містить від 10мг/мл до 100мг/мл CCI-779, 2-5% мас./об. маніту і т-бутиловий спирт у воді; і

(б) ліофілізації вказаного розчину для одержання ліофілізованого CCI-779.

13. Ліофілізована препаративна форма CCI-779, одержана ліофілізацією розчину за будь-яким із пп. 1-10 або розчину, що включає від 0,1мг/мл до 250мг/мл CCI-779 і щонайменше 50% об./об. розчинника, вибраного з групи, яка складається з диметилсульфоксиду, ацетонітрилу, етанолу, ізопропанолу, т-бутилового спирту та їх сумішей, які необов'язково додатково містять воду.

14. Спосіб приготування CCI-779 для введення в рідкій формі, що включає стадію відновлення ліофілізованої препаративної форми CCI-779 за п. 13 за допомогою придатного для парентерального введення розчинника, для одержання концентрованого розчину CCI-779, і змішування вказаного концентрованого розчину з розріджувачем, що містить воду, для одержання рідкої лікарської форми CCI-779.

15. Спосіб за п. 14, в якому зазначений розріджувач додатково містить 5-8% мас./об. полісорбату 80.

16. Спосіб за пп. 14 або 15, в якому зазначений розріджувач додатково містить дегідратований спирт.

(13) C2

(11) 83672

(19) UA

17. Спосіб за п. 14, в якому вказаний концентрований розчин розбавлений 1:9 0,9% розчином хлориду натрію.

18. Рідка лікарська форма CCI-779, одержана способом за будь-яким з пп. 14-17.

19. Спосіб підвищення стабільності при зберіганні CCI-779, який включає стадію ліофілізації розчину,

що містить від 25мг/мл до 100 мг/мл CCI-779, т-бутиловий спирт і має рН від 4 до 6.

20. Спосіб за п. 19, в якому вказаний розчин додатково містить від 2 до 5% мас./об. маніту.

21. Набір, що містить ємність для ліофілізованого CCI-779 за п. 13 і розчинник для його відновлення.

CCI-779 являє собою складний ефір 42-бісгідроксиметилпропіонової кислоти і рапаміцину, який досліджується в клінічних випробуваннях на активність проти раку, розсіяного склерозу і ревматоїдного артриту. CCI-779 проявляє цитостатичні властивості, на противагу цитотоксичним, і може відстрочити час прогресування пухлин або час до рецидиву пухлини. CCI-779, як вважають, має механізм дії, який подібний до механізму дії сіролімусу (рапаміцину). CCI-779 зв'язується з цитоплазматичним білком FKBP і формує з ним комплексну сполуку, яка інгібує фермент mTOR (об'єкт дії рапаміцину у ссавців, також відомий як FKBP12-рапаміцин асоційований білок [FRAP]). Інгібування активності кінази mTOR інгібує різноманітні шляхи передачі сигналу, включаючи стимульовану цитокинами клітинну проліферацію, трансляцію мРНК декількох ключових білків, які регулюють фазу G1 клітинного циклу, і транскрипцію, індувану інтерлейкіном-2, що приводить до інгібування переходу клітинного циклу від G1 до S. Механізм дії CCI-779, який приводить до блокування переходу з фази G1b фази S, є новим для протипухлинного лікарського засобу.

Показано, що *in vitro* CCI-779 інгібує цілий ряд гістологічно різноманітних пухлинних клітин. Найбільш чутливими до CCI-779 є клітинні лінії злоякісних пухлин центральної нервової системи (ЦНС), лейкозу (Т-клітинного), раку молочної залози, раку передміхурової залози і меланоми. Зазначена сполука зупиняла клітини у фазі G1 клітинного циклу.

Дослідження *in vivo* на "голих" мишах показали, що CCI-779 проявляє активність проти ксенотрансплантатів пухлин людини різноманітних гістологічних типів. Особливо чутливими до CCI-779 були гліоми, і дана сполука була активною в ортопедичній моделі гліоми у "голих" мишей. Стимуляція *in vitro* клітинної лінії гліобластоми людини, викликана фактором росту (тромбоцитарним), помітно пригнічується CCI-779. Ріст декількох пухлин підшлункової залози людини у "голих" мишей, так само як однієї з двох ліній раку молочної залози, досліджених *in vivo*, також інгібувався CCI-779.

Фізико-хімічні властивості CCI-779, які ускладнюють успішне приготування пероральних і рідких дозованих лікарських форм, включають погану розчинність у воді і хімічну нестійкість, обумовлену декількома механізмами.

У даному винаході пропонуються ліофілізовані композиції CCI-779, які не мають небажаних фізико-хімічних властивостей попередніх композицій CCI-779. Матеріал, що утворюється в результаті,

може використовуватися, щоб приготувати лікарські форми, які підходять для введення парентеральними шляхами або як проміжний продукт для перорального введення.

Інші аспекти і переваги даного винаходу легко стануть очевидними з наступного детального опису.

У даному винаході пропонуються попередньо ліофілізовані препаративні форми, які надають ліофілізований CCI-779 за винаходом з поліпшеними характеристиками активності і стабільності при зберіганні. Конкретніше виявлено, що при використанні препаративних форм для попередньої ліофілізації за винаходом ліофілізований CCI-779 зберігає більше ніж 95% початкової активності після одного місяця зберігання при 40°C і після шести місяців зберігання при кімнатній температурі. У даному винаході також пропонуються композиції CCI-779 з відновленням вологовмістом, придатні для парентерального введення або інших шляхів введення.

Синтез CCI-779 описаний у [патенті США 5362718], який включений за допомогою посилання. Періоселективний синтез CCI-779 описаний у [патенті США 6277983], який включений за допомогою посилання.

Розчин для попередньої ліофілізації CCI-779 за винаходом виготовляють, розчиняючи CCI-779 у придатному органічному розчиннику або суміші органічного розчинника і води. Відповідно, розчинник є достатньо летким, щоб видалятися за типових умов температури і тиску, які використовуються в промисловому ліофілізаторі. Крім того, розчинність CCI-779 в органічному розчиннику або суміші розчинник-вода є достатньо високою, щоб зробити матеріал, який є достатньо концентрованим, щоб дати можливість для практичних застосувань лікарського засобу. Як правило, концентрація CCI-779 у розчинах для попередньої ліофілізації складає від 0,1 до 250мг/мл, щоб забезпечити ліофілізовану форму CCI-779, яка підходить для приготування доз CCI-779 від 1 до 500мг. Приклади ефективних розчинників включають диметилсульфоксид, ацетонітрил, етанол, ізопропанол, т-бутиловий спирт і суміші, що містять лише вищезазначені розчинники або ще і воду. З даних розчинників кращим є т-бутиловий спирт. Очікується, що етанол також буде особливо бажаним, тому що, подібно до т-бутилового спирту, він має відносно низький рівень токсичності і може комбінуватися з водою і видалятися під вакуумом при низьких температурах.

Дані розчинники або суміші, що містять дані розчинники, присутні в кількості від приблизно 30% до приблизно 40%, до приблизно 50%, до приблизно 60%, до приблизно 70%, до приблизно 80%, до приблизно 90%, до приблизно 95%, до приблизно 100% об./об., хоча можуть бути вибрані більш низькі кількості окремих розчинників, щоб надати суміш, що забезпечує загальну кількість розчинника в передбаченому діапазоні. Вода може бути присутня в кількості від приблизно 0% до приблизно 70% об./об. суміші розчинників. Краще, однак, щоб суміш розчинників містила менше ніж 40% об./об. (тобто від 0% мас/об. до 40% об./об. води) і переважно менше ніж 30% об./об. води (тобто від 0% об./об. до 30% об./об. води), ґрунтуючись на об./об. % всього розчину.

Бажано, якщо в суміші розчинників розчину для попередньої ліофілізації присутня значна кількість води (наприклад, 40% об./об. або більше), краще встановити рН від 4 до 6, оскільки в даному діапазоні стабільність CCI-779 є максимальною. В одному варіанті здійснення рН доведений до рН приблизно 5,5.

У певних варіантах здійснення розчин для попередньої ліофілізації може додатково містити наповнювачі або антиоксиданти. Фахівець у даній галузі техніки легко може вибрати дані компоненти, беручи до уваги вибраний розчинник або суміш розчинників. Зокрема, розчинність типових водорозчинних наповнювачів, таких як цукор або багатоватомні спирти, зменшується в присутності органічних розчинників. У даних варіантах здійснення використовується суміш органічного розчинника і води, і композиція доводиться, щоб урівноважити адекватну концентрацію лікарського засобу з ефективною концентрацією доданої речовини. Придатні наповнювачі включають маніт і сахарозу. Додаткові, необов'язкові, речовини включають полівінілпіролідон, декстран, крохмаль, лактозу, трегалозу або гідроксietильований крохмаль і гліцерин. Можуть використовуватися комбінації вищезазначених наповнювачів. Наповнювачі можуть використовуватися в розчині для попередньої ліофілізації в діапазоні від 0,5 до 10% мас/об.

Попередньо ліофілізовані розчини за винаходом необов'язково містять антиоксидантний(і) компонент(и) в концентрації від 0,001% до 1% мас/об. або від 0,01% до 0,5% мас/об., хоча можуть бути бажаними більш низькі або більш високі концентрації. Приклади придатних антиоксидантів і оптимальних концентрацій включають ВНТ [бутилгідрокситолуол] (0,005-0,02% мас/об.), ВНА [бутилгідроксianізол] (0,005-0,02% мас/об.), альфатоккоферол (0,05-0,075% мас/об.), аскорбінову кислоту (0,02-0,5% мас/об.), ериторбову кислоту (0,1-1,0% мас/об.), дитіотреїтол (0,01-0,1% мас/об.), дитіоеритреїтол (0,01-0,1% мас/об.), глутатіон (0,01-0,1% мас/об.), аскорбілпальмітат (0,01-0,02% мас/об.), моногіліцерин (0,1-0,5% мас/об.), пропілгалат (0,05-0,1% мас/об.), бісульфіт натрію (0,05-1,0% мас/об.), метабісульфіт натрію (0,025-0,1% мас/об.).

У певних варіантах здійснення антиоксидантний компонент композиції за винаходом також проявляє хелатуючу активність. Приклади таких

хелатуючих речовин включають, наприклад, лимонну кислоту, бурштинову кислоту, яблучну кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, глутарову кислоту, адипінову кислоту. Інші підкислювальні речовини, які інгібують реакції, що каталізовані металами, але необов'язково діють як хелатуючі речовини, включають оцтову кислоту та аскорбінову кислоту (0,001-0,01% мас/об.) (яка може діяти і як класичний антиоксидант, та інгібувати каталіз металів в даних композиціях). Інші хелатуючі речовини включають такі речовини, які здатні до зв'язування іонів металів у розчині, наприклад етилендіамінтетраоцтову кислоту ЕДТА та її солі (0,002-0,1% мас/об.), гліцин, глутамінову кислоту або інші амінокислоти (0,002-0,1% мас/об.), здатні підвищувати стабільність CCI-779.

У деяких варіантах здійснення компоненти з хелатуючою активністю включені в композиції за винаходом як єдиний "антиоксидантний компонент". Як правило, такі компоненти, що зв'язують метали, якщо діють як хелатуючі речовини, використовуються з нижньою межею діапазону концентрацій для запропонованого тут антиоксидантного компонента. В одному прикладі лимонна кислота підвищувала стабільність CCI-779, при використанні в концентрації менше ніж 0,01% мас/об. Більш високі концентрації приводять до менш стабільних розчинів і, отже, менш бажані для продуктів, які будуть зазнавати тривалого зберігання в рідкій формі. Крім того, такі хелатуючі речовини можуть використовуватися в комбінації з іншими антиоксидантами як частина антиоксидантного компонента за винаходом. Наприклад, придатна композиція може містити і лимонну кислоту, і (і,1-а-токоферол. Фахівець у даній галузі техніки може легко визначити оптимальні концентрації вибраних антиоксидантів, ґрунтуючись на наданій інформації. Всі відсоткові вмісти виражені у мас/об. % в попередньо ліофілізованому розчині.

Бажано, щоб розчин для попередньої ліофілізації мав рН у діапазоні від 4 до 6, що, як виявлено, покращує стабільність CCI-779. У залежності від компонентів розчину для попередньої ліофілізації, рН може бути відрегульований з використанням будь-якої придатної неорганічної або органічної кислоти або основи, за необхідності. Потім розчин для попередньої ліофілізації піддається ліофілізації.

Ліофілізація може бути виконана з використанням промислових ліофілізаторів, таких як доступні з різноманітних джерел, використовуючи параметри настроювання, рекомендовані виготовлювачем. Бажано, щоб продукт піддався ліофілізації так, щоб ліофілізований продукт містив менше ніж 1% мас/об. розчинника/розріджувача. В одному прикладі продукт, завантажений при приблизно 20°C, заморожували до приблизно -40°C зі швидкістю приблизно 30 градусів/годину; витримували при -40°C протягом шести годин, і заморожений розчин термічно обробляли шляхом підйому температури полиці до -20°C і витримування протягом 2-8 годин. Альтернативно, заморожений розчин може бути термічно оброблений циклічним підвищенням температури з -40°C до -5°C і поверненням до -20°C. Потім може бути запущений кон-

денсатор, і встановлений вакуум (наприклад, 100мтор), і температура полиці піднята до +10°C. Коли температура продукту досягне +10°C, продукт необов'язково зазнає повторного сушіння. Таке повторне сушіння може початися, коли температура полиці досягла приблизно 40°C. Повторне сушіння проводиться під тиском, наприклад, приблизно 100мтор, протягом ночі (наприклад, приблизно 12-18 годин) або приблизно до 24 годин. Альтернативно, даний етап може бути виконаний протягом більш короткого або більш тривалого часу. Відповідно, ліофілізація дає продукт, що містить залишковий розчинник у кількості менше ніж 1% за масою від кінцевої маси твердих речовин у ліофілізованому CCI-779. У доповнення або як альтернатива другому етапу можуть використовуватися інші способи обробки, щоб додатково зменшити кількість залишкового розчинника в кінцевій ліофілізованій речовині. Такі способи обробки включають чищення азотом.

Краще, щоб ліофілізований CCI-779 за винаходом зберігав більше ніж 95% активності протягом тривалого проміжку часу при різних умовах зберігання. Дана ліофілізована композиція придатна для приготування ряду дозованих форм для введення суб'єкту, і особливо сприятлива для приготування рідких і пероральних дозованих форм.

Коли ліофілізований CCI-779 готується до відновлення, вибирається придатний розчинник. Ефективний розчинник для відновлення є біологічно сумісним, розчиняє адекватні кількості препарату у відносно малих об'ємах і і запобігає осадженню препарату під час ін'єкції в рідині організму або розбавлення розчинами для внутрішньовенної інфузії. В одному варіанті здійснення амфіфільні сполуки, придатні для парентерального введення, комбінуються з водою, і органічними розчинниками або сумішшю води з органічними розчинниками. і Приклади придатних амфіфільних сполук включають полісорбат 20, 60 або 80, етоксильовані олії, такі як PEG-35 рицинова олія (наприклад, Cremophor EL), складні ефіри жирних кислот і PEG, такі як Solutol HS, сукцинат пропіленгліколю токоферолу вітаміну E (Vitamin E TPGS), складні ефіри жирних кислот і сахарози, солі жовчних кислот, фосфоліпіди і комбінації солей жовчних кислот із фосфоліпідами. Концентрація амфіфільної речовини в розчиннику для відновлення вологовмісту може змінюватися від 2% до 100% мас/об. Альтернативно, в деяких варіантах здійснення амфіфільна речовина може бути включена з CCI-779 в композиції для попередньої ліофілізації. У таких варіантах здійснення відновлення може здійснюватися з використанням або води, або комбінації води та органічного розчинника.

Коли CCI-779 відновлений за даним винаходом, відновлена композиція може містити концентрації CCI-779 від 0,05мг/мл, від 2,5мг/мл, від 5мг/мл або від 10мг/мл до приблизно 50мг/мл. Концентрат може бути змішаний з розріджувачем, приблизно до 1 частини концентрату на 1 частину розріджувача, щоб дати композиції з концентраціями CCI-779 від 1мг/мл, від 5мг/мл, від 10мг/мл, від 20мг/мл до приблизно 25мг/мл. У даний винахід також включені композиції з меншими концент-

раціями CCI-779 у концентраті співрозчинників, і композиції, в яких одна частина концентрату змішана з більш ніж 1 частиною розріджувача, наприклад, концентрат: розріджувач у співвідношенні приблизно 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4 або 1:5 об./об. і так далі до композицій CCI-779 із концентрацією CCI-779 менше нижніх рівнів виявлення. Фахівець у даній галузі техніки може легко вибрати відповідний розріджувач, беручи до уваги шлях введення. Наприклад, розріджувач може бути водним, переважно водним, наприклад, розчином глюкози, сольовим розчином, буферизованим сольовим розчином, 0,9% хлористим натрієм для ін'єкцій, 5% глюкозою для ін'єкцій, розчином Рінгера з лактатом, або неводним.

В одному варіанті здійснення вологовміст ліофілізованого CCI-779 для введення парентеральним шляхом відновлюють розріджувачем, що містить від 5 до 10% мас/об, полісорбату 80 або приблизно 8% мас/об, полісорбату 80, від 35 до 45% мас/об. абсолютного спирту або приблизно 40% мас/об, абсолютного спирту, решта - вода, щоб створити концентрат, що містить 5-10 мг/мл CCI-779. Альтернативно, ліофілізований CCI-779 для введення парентеральним шляхом відновлюють, використовуючи приблизно 5-10% мас/об, полісорбату 80 і воду. Відновлений концентрат необов'язково розбавляють розчином хлористого натрію, щоб забезпечити бажану концентрацію CCI-779 для ін'єкції.

Відновлені композиції за даним винаходом можуть використовуватися, щоб створити парентеральну лікарську форму. Така лікарська форма може бути придатною для введення або безпосередньо ін'єкцією, або за допомогою додавання до стерильних інфузійних рідин для внутрішньовенної інфузії.

Приклади придатних парентеральних лікарських форм представлені в заявці на [патент США №10/626943] і відповідній їй міжнародній заявці на [патент № WO 2004/011000].

Особливо придатні ін'єкційні композиції для 42-складних ефірів рапаміцину з 3-гідрокси-2-(гідроксиметил)-2-метилпропіоновою кислотою розкриті в заявці на [патент США №10/626943] і міжнародній заявці на [патент WO 2004/011000], які тим самим включені за допомогою посилання.

У даному варіанті здійснення ін'єкційна композиція, що застосовується у винаході, стосується концентрату CCI-779 у співрозчиннику, що містить розчинник, придатний для парентерального введення, і антиоксидант, як описано вище, і композиції для парентерального введення, що містять CCI-779, що складається з CCI-779, співрозчинника, придатного для парентерального введення, антиоксиданту, розбавляючого розчинника, і поверхнево-активної речовини. Будь-яка задана композиція, що застосовується в даному винаході, може містити безліч інгредієнтів компонентів кожного класу. Наприклад, розчинник, придатний для парентерального введення, може містити неспиртовий розчинник, спиртовий розчинник або їх суміші. Приклади придатних неспиртових розчинників включають, наприклад, диметилацетамід, диметилсульфоксид або їх суміші. "Спиртовий розчинник"

може містити один або декілька спиртів як компоненти спиртового розчинника композиції. Приклади розчинників, застосованих у композиціях за винаходом, включають, без обмеження, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 300, поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 600, поліетиленгліколь 1000 або їх суміші. Етанол і пропіленгліколь особливо бажані, тому що дані співрозчинники менше зазнають розкладання за допомогою окислення і лактонного розщеплення. Крім того, етанол і пропіленгліколь можна комбінувати.

У деяких варіантах здійснення парентеральних композицій, що застосовуються у винаході, вигідно запобігати осадженню CCI-779 при розбавленні водними інфузійними розчинами або кров'ю за допомогою поверхнево-активної речовини, яка міститься в розбавляючому розчині. Однією з особливо бажаних поверхнево-активних речовин є полісорбат 20 або полісорбат 80. Проте фахівець у даній галузі техніки може легко вибрати інші придатні поверхнево-активні речовини. Інші компоненти розріджувача можуть включати воду, етанол, поліетиленгліколь 300, поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 600, поліетиленгліколь 1000 або суміші, що містять один або більше даних поліетиленгліколів, пропіленгліколь та інші придатні для парентерального введення співрозчинники або речовини, що регулюють осмоларність розчину, такі як хлорид натрію, лактоза, маніт або інші цукри, придатні для парентерального введення, багатомісні спирти та електроліти. Очікується, що поверхнево-активна речовина буде складати від 2 до 100% мас/об, розбавляючого розчину, від 5 до 80% мас/об., від 10 до 75% мас/об., від 15 до 60% мас/об, і переважно, щонайменше 5% мас/об, або щонайменше 10% мас/об, розбавляючого розчину.

Композиція для парентерального введення, що застосовується у винаході, може бути приготована у вигляді одного розчину або переважно може бути приготована у вигляді концентрату в співрозчиннику, що містить CCI-779, спиртовий розчинник і антиоксидант, який згодом об'єднується з розріджувачем, який містить розбавляючий розчинник і придатну поверхнево-активну речовину.

Композиції для парентерального введення, що застосовуються в даному винаході, можуть використовуватися для виготовлення дозованої форми, придатної для введення або безпосередньо ін'єкцією, або за допомогою додавання до стерильних інфузійних рідин для внутрішньовенної інфузії.

У деяких випадках може бути бажаним вводити композиції безпосередньо в дихальні шляхи у формі аерозолі.

Альтернативно, композиції з відновленням вологовмістом за винаходом можуть використовуватися, щоб створити дозу, придатну для перорального введення. Приклади придатних пероральних дозованих форм представлені в заявці на [патент США №10/663506] і відповідній їй міжнародній заявці на [патент WO 2004/026280; патенті США 6197781 і патенті США 6004973], які включені сюди за допомогою посилання. Така композиція для

перорального введення містить CCI-779, водорозчинний полімер, модифікатор рН, поверхнево-активну речовину та антиоксидант.

Композиції за винаходом можуть виготовлятися в формі набору. Такий набір придатний для приготування водної фармацевтичної композиції. Як правило, набір буде містити, як мінімум, першу ємність, в якій знаходиться ліофілізована композиція CCI-779 за винаходом, і другу ємність, в якій, таким чином, знаходиться фізіологічно придатний розчинник. Інші компоненти можуть включати флакони, мішалки, кришки, інструкції з відновлення вологовмісту, змішування, зберігання і/або використання. Необов'язково можуть також надаватися інші активні інгредієнти, які будуть вводитися в режимі з ліофілізованим CCI-779 або відновленим CCI-779. Винахід також включає фармацевтичну упаковку, що містить курс лікування для одного окремого ссавця, де упаковка містить CCI-779 і один або більше компонентів набору, описаних вище.

Наступні приклади є ілюстративними для даного винаходу. Даний винахід не обмежений відсотками, компонентами і методиками, описаними тут.

Приклади

У прикладах 1-8 пропонуються ілюстративні композиції для попередньої ліофілізації за винаходом, які були ліофілізовані згідно зі способом за винаходом.

Приклад 1

CCI-779	100мг
70% розчин т-бутилового спирту у воді	скільки потрібно до 1мл

Вищезазначений розчин фільтрували, розливали в скляні флакони і ліофілізували, щоб видалити суміш т-бутилового спирту-води. Флакони перед закупорюванням заповнювали газом азотом. Рентгенограми показали, що одержаний в результаті матеріал був значною мірою аморфним. Виявлено, що ліофілізований матеріал зберігає більше ніж 98% активності після 5 місяців зберігання при 40°C.

Приклад 2

CCI-779	25мг
Маніт	2% мас/об.
0,01н. HCl для доведення рН до 5,5	скільки потрібно
60% розчин т-бутилового спирту у воді	скільки потрібно до 1мл

Вищезазначений розчин фільтрували, розливали в скляні флакони і ліофілізували, щоб видалити суміш т-бутилового спирту-води. Флакони перед закупорюванням заповнювали газом азотом. Рентгенограми близько відповідали ліофілізованим плацебо-композиціям маніту без ознак кристалічного лікарського засобу. Виявлено, що ліофілізований матеріал зберігає більше ніж 95% активності після 1 місяця зберігання при 40°C і

після 6 місяців зберігання при кімнатній температурі.

Приклад 3

CCI-779	10мг
Маніт	2-5% мас/об.
0,01н. HCl для доведення рН до 5,5	скільки потрібно
40% об./об. розчин т-бутилового спирту у воді	скільки потрібно до 1мл

У вищезазначеній рецептурі більш низька концентрація т-бутилового спирту дозволяє включити до розчину для попередньої ліофілізації більш широкий діапазон наповнювача - маніту. В одному експерименті розчин, що містить 2% мас/об, маніту, фільтрували, розливали в скляні флакони і ліофілізували, щоб видалити суміш т-бутилового спирту-води. Флакони перед закупорюванням заповнювали газом азотом. Рентгенограми близько відповідали ліофілізованим плацебо-композиціям маніту без ознак кристалічного лікарського засобу.

У прикладах 1 і 3 (в прикладі 3 використали 5% мас/об, маніт), використовувалася температура повторного сушіння 40°C при тиску 100мтор протягом 24 годин, щоб зменшити вміст залишкового т-бутилового спирту до рівня менше ніж 1% кінцевої маси твердих речовин.

Приклади 4-8 ілюструють інші композиції для попередньої ліофілізації за винаходом.

Приклад 4

CCI-779	100 мг
Абсолютний спирт	скільки потрібно до 1мл

Як використовується в даних прикладах, абсолютний спирт, USP, містить не менше ніж 98% за об'ємом етанолу (етилового спирту).

Приклад 5

CCI-779	25мг
Бутилгідрокситолуол	0,2мг
Лимонна кислота, безводна	0,05мг
Абсолютний спирт	скільки потрібно до 1,0мл

Приклад 6

CCI-779	25мг
d, 1 -альфа-токоферол	0,75мг
Гліцин • HCl	0,1мг
Маніт	20мг
0,01 н. HCl	скільки потрібно, для доведення рНдо5,5
60% розчин т-бутилового спирту у воді	скільки потрібно до 1,0мл

Приклад 7

CCI-779	25мг
Бутилгідрокситолуол	0,75мг
Гліцин • HCl	0,1мг
Маніт	20мг
0,01 н. HCl	скільки потрібно, для доведення рНдо5,5
60% розчин т-бутилового спирту у воді	скільки потрібно до 1,0мл

Приклад 8

CCI-779	25мг
d, 1 -альфа-токоферол	0,75мг
Лимонна кислота, безводна	0,1мг
Маніт	20мг
0,01н. HCl	скільки потрібно, для доведення рН до 5,5
60% т-бутиловий спирт у воді	скільки потрібно до 1,0мл

Вищезазначені розчини будуть профільтовані, розлиті в скляні флакони і ліофілізовані, щоб видалити спиртово-водну суміш. Флакони перед закупорюванням будуть заповнені газом азотом. Очікується, що рентгенограми покажуть, що одержані в результаті матеріали значною мірою аморфні. Очікується, що ліофілізовані матеріали збережуть активність після декількох місяців зберігання при 40°C.

Приклади 9 і 10 ілюструють відновлення вологовмісту ліофілізованих композицій CCI-779 для введення парентеральними шляхами.

Приклад 9

Полісорбат 80	8% мас/об.
Абсолютний спирт	39,5% мас/об.
Вода для ін'єкцій	скільки потрібно до 100%

Вищезазначений розріджувач додавали до прикладу 3, щоб одержати розчин 10мг/мл CCI-II 9 з відновленим вологовмістом. Розчин із відновленим вологовмістом міг бути розбавлений 1:10 упорскуванням 0,9% хлористого натрію, щоб створити суміш, візуально вільну від осаду.

У деяких випадках для відновлення вологовмісту ліофілізованого матеріалу міг би використовуватися розріджувач із більш високим вмістом води, щоб концентрація одержаного розчину була нижчою, ніж у розчині до ліофілізації.

Приклад 10

Полісорбат 80	5% мас/об.
Вода для ін'єкцій	скільки потрібно

Вищезазначений розріджувач був доданий до прикладу 2, щоб одержати відновлений розчин 5 мг/мл CCI-779. Розчин потенційно міг бути введений шляхом ін'єкції безпосередньо або бути розбавлений додаванням 0,9% хлористого натрію для внутрішньовенної інфузії.

Документи, вказані в описі, включені за допомогою посилання. Різноманітність модифікацій методик і компонентів, описаних тут, є зрозумілою

для фахівця у даній галузі техніки і включена до обсягу наступної формули винаходу.