

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11)

028246

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: 2017.10.31

(51) Int. Cl. A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки: 201591047

(22) Дата подачи: 2013.11.26

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 61/731,597

(32) 2012.11.30

(33) US

(43) 2015.11.30

(86) PCT/US2013/071816

(87) WO 2014/085371 2014.06.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН ЭлЭлСи (US)

(56) US-A1-20060014768

US-A-6077871

US-A1-20120183613

US-A1-20060128611

WO-A1-2012136776

(72) Изобретатель:
Кэмпбелл Госсетт, Энрикес Франциско (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны составы порошка, обладающего способностью ингибировать МЕК активность, содержащего терапевтически эффективное количество сольвата N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида и солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир-В-циклодекстрина и гипромеллозы. Кроме того, описаны пероральные растворы, полученные из этого порошка.

028246

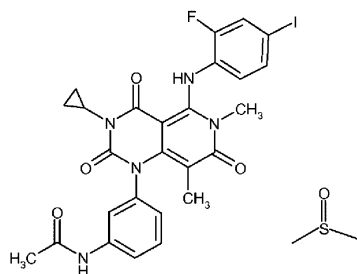
B1

B1

028246

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к порошку для приготовления перорального раствора (POS), содержащему сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксид, представленный следующей формулой (I), известный как траметиниб-диметилсульфоксид, диметилсульфоксид Me-kinist®, GSK1120212B и в дальнейшем в данном документе называемый соединением А



(Соединение А) .

Предпосылки создания изобретения

N-{3-[3-Циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид в форме несольватированного соединения (в дальнейшем в данном документе называемый соединением В) представляет собой соединение, которое раскрывают и заявляют, наряду с его фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, как являющиеся полезными в качестве ингибитора активности МЕК (тирозинкиназы), особенно в лечении рака, в международной заявке № РСТ/JP2005/011082, имеющей дату подачи международной заявки 10 июня 2005 г.; номер международной публикации WO 2005/121142 и дату международной публикации 22 декабря 2005 г., полное раскрытие которой тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки. Соединение В представляет собой соединение примера 4-1. Соединение В может быть получено таким же образом, как описано в международной заявке № РСТ/JP2005/011082. Соединение В может быть получено так же, как это описано в публикации патента Соединенных Штатов № US 2006/0014768, опубликованной 19 января 2006 г., полное раскрытие которой тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки. Соединение В представляет собой соединение из примера 4-1.

Подходящим образом, соединение В находится в форме сольватированного диметилсульфоксида или представляет собой соединение А или траметиниб-диметилсульфоксид. В дальнейшем в данном документе "траметиниб" означает траметиниб-диметилсульфоксид. Подходящим образом, соединение В находится в форме сольвата, выбранного из гидрата, уксусной кислоты, этанола, нитрометана, хлорбензола, 1-пентанола, изопропилового спирта, этиленгликоля и 3-метил-1-бутанола. Сольватные и солевые формы могут быть получены специалистом в данной области, например, на основе описания, приведенного в международной заявке № РСТ/JP2005/011082 или в публикации патента Соединенных Штатов № US 2006/0014768. Получение соединения А приведено в примере 4-149 публикации патента Соединенных Штатов № US 2006/0014768.

Твердые пероральные фармацевтические лекарственные формы представляют собой популярные и полезные формы лекарственных препаратов для дозирования фармацевтически активных соединений. Различные такие формы известны, включая таблетки, капсулы, пеллеты (микросферы), леденцы для рассасывания и порошки.

Однако состав приемлемой твердой фармацевтической лекарственной формы в промышленном масштабе является неэффективным. При введении *in vivo* каждое фармацевтическое соединение действует особым образом в отношении терапевтических уровней лекарственного средства. Кроме того, фармацевтически активные соединения, особенно противоопухолевые соединения, часто имеют нежелательные побочные эффекты, такие как токсичность (например, генотоксичность, тератогенность) и нежелательные физические или психологические проявления. В дополнение к сбалансированию уникальных химических свойств лекарственных средств с уникальными химическими свойствами эксципиентов, лекарственное средство должно вводиться в конкретном количестве, которое является достаточным для обеспечения желательного терапевтического уровня лекарственного средства, но которое составляет меньшее количество, чем то, которое предоставляет неприемлемый профиль побочных эффектов, или которое находится в пределах терапевтического окна для того конкретного лекарственного средства. Кроме того, состав и способ изготовления должны быть такими, которые позволят обеспечить составляющую единое целое лекарственную форму, которая сохраняет свою целостность вплоть до использования. Лекарственная форма должна также обладать приемлемыми характеристиками растворения и распадаемости с тем, чтобы обеспечивать желательный профиль при использовании. Фармацевтически активные соединения с низкой растворимостью и/или в сольватной форме могут создавать особые трудности в приготовлении лекарственных форм высокого качества. Эти сложности включают недостаточное и неправильное или противоречивое воздействие при введении *in vivo* и десольватацию, которая высвобождает несольватированное соединение, которое может проявлять слабые фармакодинамические свойства.

Соединение А оценивалось в разнообразных типах опухоли и показало противоопухолевую активность у субъектов с положительной метастатической меланомой с мутациями в гене BRAF V600 в недавнем исследовании III-й фазы. В текущий момент соединение А разрабатывается как для монотерапии, так и в комбинации с другими противораковыми лекарственными препаратами, включающими цитотоксические лекарственные средства и низкомолекулярные ингибиторы направленного действия. В Государственное Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) представлена заявка на регистрацию нового лекарственного средства (NDA), таблеток на основе соединения А массой 0,5, 1,0 и 2,0 мг. Твердые лекарственные формы соединения А, и в особенности таблетки массой 0,5, 1,0 и 2,0 мг, раскрыты и заявлены в международной заявке № PCT/US2011/066021, имеющей дату подачи международной заявки 20 декабря 2011 г.; номер международной публикации WO 2012/088033 и дату международной публикации 28 июня 2012 г.

Хотя раскрытые таблетки подходят для применения взрослыми, таблетки не являются предпочтительными для введения соединения А детям или индивидуумам, которые имеют трудности в проглатывании таблеток. Для пациентов педиатрического профиля, часто желательно, что лекарственное средство доступно в форме порошка для растворения с приготовлением пероральной суспензии или раствора. Для получения такого порошка необходимо стремиться смешать различные эксципиенты в сухом состоянии с активным веществом в ожидании обеспечить порошковую смесь с хорошими свойствами сыпучести и с хорошей однородностью содержимого.

Существует несколько дополнительных проблем, касающихся применения соединения А в составе для детей. Например, природа лекарственного вещества способствует превращению из сольватированного диметилсульфоксида в десольватированную форму в условиях высокой влажности или в водной среде, в результате чего стандартные составы имеют недостатки в обеспечении адекватной физической стабильности и водной растворимости. Кроме того, соединение А очень чувствительно к действию света и, следовательно, упаковка имеет большую важность для стабильности лекарственной формы. К тому же, лекарственное средство, как было обнаружено, имеет горький вкус.

Значительное проявление этих вызывающих опасения проблем будет иметь отрицательный эффект в отношении введения соединения А *in vivo*.

Было бы желательно предоставить соединение А в составе, подходящем для введения пациентам педиатрического профиля.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к полученному непосредственным смешением порошку для получения перорального раствора, обладающему способностью ингибировать MEK активность, содержащему а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват

N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, и солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения солюбилизатор присутствует в количестве, составляющем более чем 60 мас. %.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к полученному непосредственным смешением порошку для получения перорального раствора, обладающему способностью ингибировать MEK активность, содержащему:

а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, буферный раствор и подсластитель; где

б) распределение частиц лекарственного средства по размеру является таким, при котором по меньшей мере 90% частиц имеют размер от 1 до 20 мкм.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к пероральному раствору, обладающему способностью ингибировать MEK активность, содержащему а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, консервант, буферный раствор, подсластитель и водную среду-носитель; где раствор получен из порошка по настоящему изобретению.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к пероральному раствору, обладающему способностью ингибировать MEK активность, содержащему а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, и водную среду-носитель; где раствор получен из порошка по настоящему изобретению.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к пероральному раствору, обладающему способностью ингибировать МЕК активность, содержащему а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, консервант, буферный раствор, подсластитель, ароматизатор вкуса и водную среду-носитель; где раствор получен из порошка по настоящему изобретению.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к пероральному раствору, обладающему способностью ингибировать МЕК активность, содержащему а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, консервант, буферный раствор, подсластитель, поверхностно-активное вещество, ароматизатор вкуса, и водную среду-носитель; где раствор получен из порошка по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к применению порошка по настоящему изобретению для лечения ракового заболевания у человека и для ингибирования МЕК у человека.

Настоящее изобретение также относится к применению раствора по настоящему изобретению для лечения ракового заболевания у человека и для ингибирования МЕК у человека.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана растворимость в воде траметиниба в присутствии различных солюбилизаторов.

На фиг. 2 представлен профиль концентрации в виде зависимости как от времени, так и от концентрации кавитрона, начиная с концентрации 1 мг/мл траметиниба.

На фиг. 3 показан эффект гипромеллозы (HPMC) и различных солюбилизаторов в отношении растворимости в воде траметиниба, начиная с исходной концентрации 1 мг/мл траметиниба.

На фиг. 4 показан профиль растворимости соединения В при концентрации 0,05 мг/мл при использовании различных солюбилизаторов в зависимости от времени.

На фиг. 5 показаны значения расстояний между "отличительными метками" для содержащего активное вещество раствора и для плацебо-раствора траметиниба с различными вкусоароматизирующими системами и индексы их различия.

Подробное описание

Используемый в данном документе термин "порошок для приготовления перорального раствора (POS)" означает фармацевтический состав, содержащий фармацевтические эксципиенты и соединение А.

Полученный непосредственным смешением состав порошка, содержащий соединение А, смешанное с эксципиентами, называют порошком для приготовления перорального раствора (POS). Перед введением, порошок для приготовления перорального раствора (POS) разводят в водной среде-носителе с получением прозрачного или слегка окрашенного раствора. Раствор дают дозами, основываясь на массе тела или площади поверхности пациента.

Было обнаружено, что соединение А может претерпевать фотонестабильность. Ситуация достижения неприемлемых уровней фоторазложения представляет особую важность, поскольку продукты фотокатализируемого разложения могут быть потенциально токсичными.

Было обнаружено, что соединение А может подвергаться десольватации во время обращения с ним и приготовления состава, что приводит к образованию несольватированного соединения В. Соединение В является намного менее растворимым, чем соединение А, что отрицательно сказывается на его фармакодинамических свойствах при высвобождении из фармацевтической композиции. Соответственно составы по настоящему изобретению содержат количество десольватированного соединения В, которое не превышает 30%, соответственно не превышает 25%, соответственно не превышает 20%, соответственно не превышает 15%, соответственно не превышает 10%, соответственно не превышает 5%, соответственно не превышает 2%, при сравнении с соединением А. Такие составы помогают обеспечить безопасное и эффективное лечение.

Было обнаружено, что соединение А может проявлять слабое воздействие (низкую концентрацию) и поглощение при введении *in vivo*. Соответствующий порошок для приготовления перорального раствора (POS) по настоящему изобретению содержит микронизированные частицы соединения А, где по меньшей мере 90% частиц соединения А имеют размер от 1 до 20 мкм, соответственно от 2,2 до 10,5 мкм, такие составы обеспечивают приемлемый профиль воздействия/поглощения. Соответствующий порошок для приготовления перорального раствора (POS) по настоящему изобретению содержит микронизированные частицы соединения А, где по меньшей мере 50% частиц соединения А имеют размер от 1 до 6 мкм, соответственно от 1,5 до 4,3 мкм, такие составы обеспечивают приемлемый профиль воздействия/поглощения. Соответствующий порошок для приготовления перорального раствора (POS) по настоящему изобретению содержит микронизированные частицы соединения А, где по меньшей мере 10% частиц соединения А имеют размер от 0,01 до 3,0 мкм, соответственно от 0,77 до 1,3 мкм, такие составы обеспечивают приемлемый профиль воздействия/поглощения. Такие составы помогают обеспечить

безопасное и эффективное лечение.

Используемый в данном документе термин "улучшенные свойства" и его производные предусматривает несколько преимуществ в отношении фармакокинетического профиля высвобождения *in vivo* соединения А из POS, который реализует аспект настоящего изобретения по сравнению с составом, который не использует тот аспект настоящего изобретения, соответственно состав производят в промышленном масштабе. Примеры улучшенных свойств включают повышенную биодоступность при пероральном введении препарата, улучшенные физическую и химическую стабильность, улучшенную фотостабильность, правильный фармакокинетический профиль, улучшенный фармакокинетический профиль, целесообразную скорость растворения и стабильный пероральный фармацевтический состав при смешении POS с водной средой-носителем.

Используемый в данном документе термин "лекарственное средство" или "активный ингредиент" и его производные, если не определено иное, означает соединение А или N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксид.

Используемый в данном документе термин "соединение В" и его производные означает N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид, как соединение в свободной или несольевой и несольватированной форме. Соединение В также относится к количеству соединения в свободной или несольевой и несольватированной форме в количестве соединения А.

Под термином "промышленный масштаб" и его производными, используемыми в данном документе, подразумевают изготовление серии размером более приблизительно 20 кг POS, соответственно более 50 г, соответственно более 75 кг, или серии размером, подходящим для приготовления по меньшей мере приблизительно 10000 доз POS соответственно, по меньшей мере 25000 доз соответственно, по меньшей мере 50000 доз.

Термин "эффективное количество" и его производные, означает то количество лекарственного средства или активного ингредиента, которое будет вызывать биологическую или лечебную реакцию ткани, системы, животного или человека, которой пытается добиться, например, исследователь или врач-консультант. Кроме того, термин "терапевтически эффективное количество" означает любое количество, которое, при сравнении с соответствующим субъектом, который не получил такое количество, дает в результате улучшенное лечение, излечение, предупреждение, или уменьшение интенсивности симптомов заболевания, расстройства, или побочного эффекта, или снижение скорости развития заболевания или расстройства. Этот термин также включает в рамках своего объема количества, эффективные в усилении нормальной физиологической функции.

Под термином "совместное введение", используемым в данном документе, подразумевают либо одновременное введение, либо любой способ раздельного последовательного введения твердой или жидкой пероральной фармацевтической лекарственной формы, содержащей соединение А, и дополнительное(ые) активное(ые) средство или средства, которое(ые), как известно, является(ются) полезным(и) в лечении ракового заболевания, включая химиотерапию и лучевую терапию. Термин "дополнительное(ые) активное(ые) средство или средства", используемый в данном документе, включает любое соединение или терапевтическое средство, известное в лечении рака, или, которое демонстрирует преимущественные свойства при введении пациенту, нуждающемуся в лечении ракового заболевания. Используемый в данном документе, термин "дополнительное(ые) активное(ые) средство или средства" используют взаимозаменяемо с термином "дополнительное(ые) антинеопластическое(ие) средство или средства". Предпочтительно, если введение является одновременным, то соединения вводят непосредственно близко по времени друг за другом. К тому же, не имеет значения, вводят ли соединения в одинаковой лекарственной форме или нет, например одно соединение может быть введено путем инъекции, а другое соединение может быть введено перорально. Подходящим образом, "совместное введение" в основном будет состоять из жидкой пероральной фармацевтической лекарственной формы, содержащей соединение А, и второй фармацевтической лекарственной формы, содержащей дополнительное активное средство. Подходящим образом, "совместное введение" в основном будет состоять из жидкой пероральной фармацевтической лекарственной формы, содержащей соединение А, и второй фармацевтической лекарственной формы, содержащей дополнительное активное средство, и из третьей фармацевтической лекарственной формы, содержащей еще одно дополнительное активное средство.

Обычно антинеопластическое средство, которое обладает активностью в отношении чувствительной опухоли, подлежащей лечению, может быть совместно введено в лечении ракового заболевания в настоящем изобретении. Примеры таких средств могут быть обнаружены в *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (авторы), 6-е изд. (15 февраля, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Средний специалист в данной области сможет распознать, какие комбинации средств могут быть полезными, исходя из конкретных характеристик лекарственных средств и рассматриваемого ракового заболевания. Обычные антинеопластические средства, полезные в настоящем изобретении, включают анти-микротубулиновые средства, такие как дитерпеноиды и алкалоиды барвинка; координационные комплексы платины; алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (хлорметины), окса-

зафосфорины, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, и триазены; антибиотики, такие как антрациклины, актиномицины и блеомицины; ингибиторы топоизомеразы II, такие как эпиподофиллотоксины; антитаболиты, такие как пуриновые и пиримидиновые аналоги и антифолатные соединения; ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотецины; гормоны и гормональные аналоги; ингибиторы пути трансдукции сигнала; ингибиторы ангиогенеза нерецепторной тирозинкиназы; иммунотерапевтические средства; проапоптотические средства; ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла; ингибиторы протеасом; и ингибиторы метаболизма рака, но не ограничиваются этим.

Примеры дополнительного(ых) активного(ых) средства или средств (antineoplastic средства) для использования в комбинации или при совместном введении с фармацевтической лекарственной формой по настоящему изобретению, представляют собой химиотерапевтические средства.

Антимикротубулиновые или антимитотические средства представляют собой фазоспецифические агенты, активные в отношении микротрубочек опухолевых клеток во время фазы М или фазы митоза клеточного цикла. Примеры антимикротубулиновых средств включают дитерпеноиды и алкалоиды барвинка, но не ограничиваются этим.

Дитерпеноиды, которые получают из природных источников, представляют собой специфические противораковые средства, которые действуют в фазах G₂/М клеточного цикла. Полагают, что дитерпеноиды стабилизируют субъединицу β-тубулина микротрубочек путем связывания с этим белком. Разборка белка, по-видимому, затем ингибируется задерживающимся митозом и последующей гибелью клеток. Примеры дитерпеноидов включают паклитаксел и его аналог доцетаксел, но не ограничиваются этим.

Паклитаксел, 13-сложный эфир 5β,20-эпокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гекса-гидрокситакс-11-ен-9-он-4,10-диацетат-2-бензоата с (2R,3S)-N-бензоил-3-фенилизосерином, является природным дитерпеновым продуктом, выделенным из тиса Тихого *Taxus brevifolia* (тиса коротколистного), и является коммерчески доступным в виде инъекционного раствора TAXOL®. Паклитаксел был одобрен для клинического применения при лечении рефракторного рака яичников и рака груди в Соединенных Штатах.

Доцетаксел, 13-сложный эфир N-трет-бутилового сложного эфира (2R,3S)-N-карбокси-3-фенилизосерина с тригидратом 5β-20-эпокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагидрокситакс-11-ен-9-он-4-ацетат-2-бензоата, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора как TAXOTERE®. Доцетаксел показан для лечения рака груди. Доцетаксел является полусинтетическим производным паклитаксела, q.v., получаемым с использованием природного предшественника, 10-деацетилбаккатина III, экстрагируемого из иголок ягодного или европейского тиса. Дозолимитирующей токсичностью доцетаксела является нейтропения.

Алкалоиды барвинка являются фазоспецифическими antineoplastic агентами, происходящими из растения барвинок. Алкалоиды барвинка действуют в М фазе (митоза) клеточного цикла путем специфического связывания с тубулином. Впоследствии, связанная молекула тубулина не способна полимеризоваться в микротрубочки. Считается, что митоз задерживается в метафазе с последующей гибелью клеток. Примеры алкалоидов барвинка включают, но не ограничиваются ими, винбластин, винкристин и винорелбин.

Винбластин, сульфат винкалейкобластина, коммерчески доступен как VELBAN® в виде инъекционного раствора. Хотя он имеет возможные показания в качестве второй линии терапии разнообразных солидных опухолей, в первую очередь он показан при лечении тестикулярного рака и различных лимфом, включающих болезнь Ходжкина, и лимфоцитарную и гистиоцитарную лимфомы. Миелосуппрессия является дозолимитирующим побочным действием винбластина.

Винкристин, винкалейкобластин, 22-оксосульфат, является коммерчески доступным как ONCOVIN® в виде инъекционного раствора. Винкристин показан для лечения острых лейкозов и обнаружено также, что он полезен в лечебных режимах при злокачественных лимфомах Ходжкина и неходжкинских лимфомах. Алоpecia и неврологические эффекты являются наиболее обычным побочным действием винкристина, и в меньшей степени имеют место эффекты миелосуппрессии и воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Винорелбин, 3',4'-дидегидро-4'-деокси-С'-норвинкалейкобластин [R-(R*,R*)-2,3-дигидроксипутандиоат (1:2) (соль)], коммерчески доступный как инъекционный раствор винорелбинтартрата (NAVELBINE®), является полусинтетическим алкалоидом барвинка. Винорелбин показан как единственный агент или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, такими как цисплатин, при лечении различных солидных опухолей, в частности немелкоклеточного рака легких, прогрессирующего рака груди, и гормонально-рефракторного рака простаты. Миелосуппрессия является наиболее обычным дозолимитирующим побочным действием винорелбина.

Координационные комплексы платины являются нефазоспецифическими противораковыми агентами, которые взаимодействуют с ДНК. Платиновые комплексы входят в опухолевые клетки, подвергаются гидратации и образуют внутри- и межнитевые поперечные связи с ДНК, вызывая пагубные для опухоли биологические действия. Примеры координационных комплексов платины включают цисплатин и карбоплатин, но не ограничиваются ими.

Цисплатин, цис-диаминдихлорплатина, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора как

PLATINOL®. Цисплатин прежде всего показан при лечении метастатического тестикулярного рака и рака яичников и прогрессирующего рака мочевого пузыря. Побочными действиями цисплатина, ограничивающими прайминг-дозу, являются нефротоксичность, которая может регулироваться гидратацией и диурезом, и ототоксичность.

Карбоплатин, диамин [1,1-циклобутандикарбоксилат(2-)-O,O']платины, коммерчески доступен как PARAPLATIN® в виде инъекционного раствора. Карбоплатин показан прежде всего в терапии "первой и второй линии" прогрессирующей карциномы яичников. Подавление костного мозга показывает дозолimitирующую токсичность карбоплатина.

Алкилирующие агенты являются нефазовыми противораковыми специфическими агентами и сильными электрофилами. Обычно алкилирующие агенты образуют ковалентные связи, путем алкилирования, с ДНК через нуклеофильные фрагменты молекулы ДНК, такие как фосфатная, amino-, сульфгидрильная, гидроксильная, карбоксильная и имидазольная группы. Такое алкилирование прерывает функцию нуклеиновой кислоты, что приводит к гибели клеток. Примеры алкилирующих агентов включают, но не ограничиваются ими, азотистые иприты, такие как циклофосфамид, мелфалан и хлорамбуцил; алкилсульфонаты, такие как бусульфан; нитрозомочевины, такие как кармустин; и триазены, такие как дакарбазин.

Циклофосфамид, моногидрат 2-оксида 2-[бис-(2-хлорэтил)амино]тетрагидро-2H-1,3,2-оксазафосфорина, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора или таблеток как CYTOXAN®. Циклофосфамид показан в качестве единственного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, при лечении злокачественных лимфом, рассеянной миеломы и лейкоемий. Алопеция, тошнота, рвота и лейкопения являются наиболее обычными дозолimitирующими побочными действиями циклофосфамида.

Мелфалан, 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-L-фенилаланин, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора или таблеток как ALKERAN®. Мелфалан показан для паллиативного лечения рассеянной миеломы и неоперабельной эпителиальной карциномы яичников. Подавление костного мозга является наиболее обычным дозолimitирующим побочным действием мелфалана.

Хлорамбуцил, 4-[бис-(2-хлорэтил)амино]бензолбутановая кислота, коммерчески доступен в виде таблеток LEUKERAN®. Хлорамбуцил показан для паллиативного лечения хронической лимфатической лейкоемии и злокачественных лимфом, таких как лимфосаркома, гигантская фолликулярная лимфома и болезнь Ходжкина. Подавление костного мозга является наиболее обычным дозолimitирующим побочным действием хлорамбуцила.

Бусульфан, диметансульфонат 1,4-бутандиола, является коммерчески доступным в виде таблеток MYLERAN®. Бусульфан показан для паллиативного лечения хронической миелогенной лейкоемии. Подавление костного мозга является наиболее обычным дозолimitирующим побочным действием бусульфана.

Кармустин, 1,3-[бис-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина, коммерчески доступен в виде отдельных ампул лиофилизованного материала как BiCNU®. Кармустин показан для паллиативного лечения в форме единственного агента или в комбинации с другими средствами лечения опухолей головного мозга, рассеянной миеломы, болезни Ходжкина и неходжкинских лимфом. Задерживающаяся миелосупрессия является наиболее обычным дозолimitирующим побочным действием кармустина.

Дакарбазин, 5-(3,3-диметил-1-триазено)имидазол-4-карбоксамида, является коммерчески доступным в виде отдельных ампул материала как DTIC-Dome®. Дакарбазин показан для лечения метастатической злокачественной меланомы и в комбинации с другими агентами для терапии "второй линии" болезни Ходжкина. Тошнота, рвота и анорексия являются наиболее обычными дозолimitирующими побочными действиями дакарбазина.

Антибиотические антинеопластические агенты являются нефазовыми специфическими агентами, которые связываются или интеркалируются с ДНК. Обычно такое действие приводит в результате к стабильным комплексам с ДНК или разрыву нитей, что прерывает обычную функцию нуклеиновых кислот, приводя к гибели клеток. Примеры антибиотических антинеопластических агентов включают, но не ограничиваются ими, актиномицины, такие как дактиномицин, антроциклины, такие как даунорубицин и доксорубицин; и блеомицины.

Дактиномицин, известный также как актиномицин D, коммерчески доступен в инъекционной форме как COSMEGEN®. Дактиномицин показан для лечения опухоли Вильма и рабдомиосаркомы. Тошнота, рвота и анорексия являются наиболее обычными дозолimitирующими побочными действиями дактиномицина.

Даунорубицин, гидрохлорид (8S-цис-)-8-ацетил-10-[(3-амино-2,3,6-тридеокси-α-L-ликогексопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендиона, является коммерчески доступным в виде липосомной инъекционной формы как DAUNOXOME® или в виде инъекционного средства как CERUBIDINE®. Даунорубицин показан для индукции ремиссии при лечении острой нелимфоцитарной лейкоемии и прогрессирующей ВИЧ ассоциированной саркомы Капоши. Миелосупрессия является наиболее обычным дозолimitирующим побочным действием даунорубицина.

Доксорубин, гидрохлорид (8S,10S)-10-[(3-амино-2,3,6-тридеокси- α -L-ликсогексопиранозил)окси]-8-глицолоил-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендиона, коммерчески доступен в виде инъекционной формы как RUBEX® или ADRIAMYCIN RDF®. Доксорубин прежде всего показан для лечения острой лимфобластной лейкемии и острой миелобластной лейкемии, а также как полезный компонент при лечении некоторых солидных опухолей и лимфом. Миелосупрессия является наиболее обычным дозолимитирующим побочным действием доксорубина.

Блеомицин, смесь цитотоксичных гликопептидных антибиотиков, выделенных из штамма *Streptomyces verticillus*, является коммерчески доступным как BLENOXANE®. Блеомицин показан в качестве паллиативного лечения, в виде единственного агента или в комбинации с другими агентами, карциномы сквамозных клеток, лимфом и тестикулярных карцином. Легочная токсичность и кожная токсичность являются наиболее обычными дозолимитирующими побочными действиями блеомицина.

Ингибиторы топоизомеразы II включают эпиподофиллотоксины, но не ограничиваются ими.

Эпиподофиллотоксины являются фазоспецифическими антинеопластическими агентами, производимыми из растения мандрагоры. Эпиподофиллотоксины обычно воздействуют на клетки в фазах S и G₂ клеточного цикла путем образования тройных комплексов с топоизомеразой II и ДНК, что вызывает разрывы нитей ДНК. Разрывы нитей накапливаются, и следует гибель клеток. Примеры эпиподофиллотоксинов включают, но не ограничиваются ими, этопозид и тенипозид.

Этопозид, 4'-деметил-эпиподофиллотоксин 9-[4,6-0-(R)-этилиден- β -D-глюкопиранозида], коммерчески доступен в виде инъекционного раствора или капсул как VePESID® и обычно известен как VP-16. Этопозид показан в качестве единственного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении тестикулярного и немелкоклеточного рака легких. Миелосупрессия является наиболее обычным побочным эффектом этопозидов. Случаи лейкопении обычно бывают более тяжелыми, чем тромбоцитопения.

Тенипозид, 4'-деметил-эпиподофиллотоксин 9-[4,6-0-(R)-тенилиден- β -D-глюкопиранозида], является коммерчески доступным в виде инъекционного раствора как VUMON® и обычно известен как VM-26. Тенипозид показан в качестве одиночного агента или в комбинации с другими агентами химиотерапии при лечении острой лейкемии у детей. Миелосупрессия является наиболее обычным дозолимитирующим побочным действием тенипозидов. Тенипозид может вызывать и лейкопению и тромбоцитопению.

Антиметаболические неопластические агенты являются фазоспецифическими антинеопластическими агентами, которые действуют в фазе S (синтез ДНК) клеточного цикла путем ингибирования синтеза ДНК или путем ингибирования синтеза пуринового или пиримидинового основания, посредством чего ограничивают синтез ДНК. Следовательно, фаза S не развивается, и следует гибель клеток. Примеры антиметаболических антинеопластических агентов включают, но не ограничиваются ими, фторурацил, метотрексат, цитарабин, мекаптопурин, тиогуанин и гемцитабин.

5-Фторурацил-5-фтор-2,4-(1H,3H)-пиримидиндион коммерчески доступен как фторурацил. Введение 5-фторурацила ведет к ингибированию синтеза тимидилата, а также к внедрению как в РНК, так и в ДНК. Результатом обычно является гибель клеток. 5-фторурацил показан в виде одиночного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении карцином груди, ободочной кишки, прямой кишки, желудка и поджелудочной железы. Миелосупрессия и мукозит являются дозолимитирующими побочными эффектами 5-фторурацила. Другие фторпиримидиновые аналоги включают 5-фтордезоксифуридин (флорсуридин) и монофосфат 5-фтордезоксифуридина.

Цитарабин, 4-амино-1- β -D-арабинофуранозил-2 (1H)-пиримидин, является коммерчески доступным как CYTOSAR-U® и обычно известен как Ara-C. Считается, что цитарабин проявляет фазоспецифичность клеток в S-фазе путем ингибирования удлинения цепей ДНК в результате терминального внедрения цитарабина в растущую цепь ДНК. Цитарабин показан в виде одиночного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении острой лейкемии. Другие аналоги цитидина включают 5-азациитидин и 2',2'-дифтордезоксцитидин (гемцитабин). Цитарабин вызывает лейкопению, тромбоцитопению и мукозит.

Меркаптопурин, моногидрат 1,7-дигидро-6H-пурин-6-тиона, является коммерчески доступным как PURINETHOL®. Меркаптопурин проявляет фазоспецифичность клеток в S-фазе ингибированием синтеза ДНК по еще точно не установленному механизму. Меркаптопурин показан в виде одиночного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении острой лейкемии. Миелосупрессия и мукозит желудочно-кишечного тракта являются ожидаемыми побочными эффектами меркаптопурина в высоких дозах. Полезным аналогом меркаптопурина является азатиоприн.

Тиогуанин, 2-амино-1,7-дигидро-6H-пурин-6-тион, коммерчески доступен как TABLOID®. Тиогуанин проявляет фазоспецифичность клеток в S-фазе ингибированием синтеза ДНК по еще точно не установленному механизму. Тиогуанин показан в виде одиночного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении острой лейкемии. Миелосупрессия, включая лейкопению, тромбоцитопению и анемию, является наиболее обычным дозолимитирующим побочным эффектом введения тиогуанина. Однако случаются побочные эффекты в желудочно-кишечном тракте и могут быть показателями ограничения дозы. Другие аналоги пурина включают пентостатин, эритрогидроксинила-

денин, фосфат флударабина и кладрибин.

Гемцитабин, моногидрохлорид 2'-дезоксид-2',2'-дифторцитидина (β-изомер), является коммерчески доступным как GEMZAR®. Гемцитабин проявляет фазоспецифичность клеток в S-фазе путем блокирования продвижения клеток через границу G1/S. Гемцитабин показан в комбинации с цисплатином при лечении локально развивающегося немелкоклеточного рака легких и как таковой - при лечении локально развивающегося рака поджелудочной железы. Миелосуппрессия, включая лейкопению, тромбоцитопению и анемию, является наиболее обычным дозолимитирующим побочным эффектом введения гемцитабина.

Метотрексат, N-[4-[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил-L-глутаминовая кислота, коммерчески доступен как метотрексат натрия. Метотрексат проявляет специфично фазоклеточные эффекты в S-фазе путем ингибирования синтеза ДНК, репарации и/или репликации через ингибирование редуктазы дигидрофолиевой кислоты, которая требуется для синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата. Метотрексат показан как одиночный агент или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении хориокарциномы, менингеальной лейкемии, неходжкинской лимфомы и карцином груди, головы, шеи, яичников и мочевого пузыря. Миелосуппрессия (лейкопения, тромбоцитопения и анемия) и мукозит являются ожидаемыми побочными эффектами введения метотрексата.

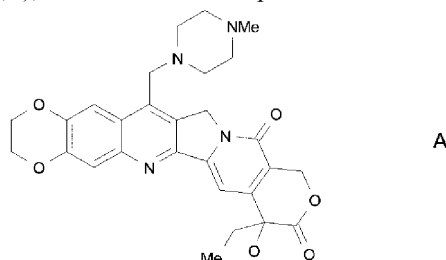
Камптотецины, включающие камптотецин и производные камптотецина, являются доступными для приобретения или разрабатываются как ингибиторы топоизомеразы I. Считается, что цитотоксическая активность камптотецинов связана с их ингибирующей активностью в отношении топоизомеразы I. Примеры камптотецинов включают, но не ограничиваются ими, иринотекан, топотекан и разнообразные оптические формы 7-(4-метилпиперазино-метил)-10,11-этилендиокси-20-камптотецина, описанного ниже.

Иринотекан HCl, гидрохлорид (4S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-9-[(4-пиперидинопиперидино)карбонилокси]-1H-пирано[3',4',6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14-(4H,12H)-диона, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора CAMPTOSAR®.

Иринотекан является производным камптотецина, которое связывается, наряду с его активным метаболитом SN-38, с комплексом топоизомеразы I-ДНК. Считается, что случаи цитотоксичности имеют место в результате невосстанавливаемых разрывов двойных нитей, вызываемых взаимодействием тройного комплекса топоизомеразы I:ДНК:иринотекан или SN-38 с ферментами репликации. Иринотекан показан для лечения метастатического рака ободочной кишки или прямой кишки. Дозолимитирующими побочными действиями иринотекана HCl являются миелосуппрессия, в том числе нейтропения, и эффекты GI, в том числе диарея.

Топотекан HCl, моногидрохлорид (S)-10-[(диметиламино)метил]-4-этил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4',6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14-(4H,12H)-диона, является коммерчески доступным в виде инъекционного раствора Hycamtin®. Топотекан является производным камптотецина, которое связывается с комплексом топоизомеразы I-ДНК и предотвращает релаксацию разрывов одиночных нитей, вызванное топоизомеразой I в ответ на деформацию кручения молекулы ДНК. Топотекан показан для терапии "второй линии" метастатической карциномы яичников и мелкоклеточного рака легких. Дозолимитирующим побочным действием топотекана HCl является миелосуппрессия, прежде всего, нейтропения.

Представляет интерес также производное камптотецина формулы А, приведенной ниже, в том числе форма рацемической смеси (R,S), а также энантиомеры R и S



известное под химическим названием "7-(4-метилпиперазино-метил)-10,11-этилендиокси-20(R,S)-камптотецин" (рацемическая смесь) или "7-(4-метилпиперазино-метил)-10,11-этилендиокси-20(R)-камптотецин" (R-энантиомер) или "7-(4-метилпиперазино-метил)-10,11-этилендиокси-20(S)-камптотецин" (S-энантиомер). Такое соединение, также как и родственные соединения, описаны, включая способы получения, в патентах США №№ 6063923; 5342947; 5559235 и 5491237.

Гормоны и гормональные аналоги являются полезными соединениями для лечения раковых заболеваний, где имеется взаимосвязь между гормоном(ами) и ростом и/или недостатком роста рака. Примеры гормонов и гормональных аналогов, полезных для лечения рака, включают, но не ограничиваются ими, аденокортикостероиды, такие как преднизон и преднизолон, которые полезны при лечении злокачественной лимфомы и острой лейкемии у детей; аминоклотиимид и другие ингибиторы ароматазы, такие как анастрозол, летразол, воразол и эксеместан, полезные при лечении аденокортикальной карциномы и

гормонально-зависимой карциномы груди, содержащей эстрогеновые рецепторы; прогестрины, такие как мегестролацетат, полезные при лечении гормонально-зависимого рака груди и эндометриальной карциномы; эстрогены, андрогены и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, ацетат ципротерона и 5α -редуктазы, такие как финастерид и дутастерид, полезные при лечении карциномы простаты и доброкачественной гипертрофии простаты; и антиэстрогены, такие как тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, а также селективные эстроген-рецепторные модуляторы (SERMS), такие как SERMS, описанные в патентах США №№ 5681835; 5877219 и 6207716, полезные при лечении гормонально-зависимой карциномы груди и других чувствительных раковых заболеваний; и гонадотропин-высвобождающий гормон (GnRH) и его аналоги, которые стимулируют высвобождение лютеинизирующего гормона (LH) и/или фолликулостимулирующего гормона (FSH), для лечения карциномы простаты, например агонисты и антагонисты LHRH, такие как гозерелинацетат и лупролид.

Ингибиторы пути сигнальной трансдукции являются теми ингибиторами, которые блокируют или ингибируют химический процесс, который вызывает внутриклеточные изменения. В используемом в данном документе смысле такие изменения означают пролиферацию или дифференциацию клеток. Ингибиторы сигнальной трансдукции, полезные в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, нерецепторных тирозинкиназ, блокаторов домена SH2/SH3, серин/треонинкиназ, фосфатидилинозитол-3 киназ, сигнальной системы мио-инозитола и онкогенов Ras.

Некоторые протеинтирозинкиназы катализируют фосфорилирование специфических тирозильных остатков в разнообразных белках, участвующих в регулировании роста клеток. Такие протеинтирозинкиназы могут широко классифицироваться как рецепторные и нерецепторные киназы.

Рецепторные тирозинкиназы являются трансмембранными белками, имеющими внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранный домен и домен тирозинкиназы. Рецепторные тирозинкиназы вовлекаются в регуляцию клеточного роста и, как правило, называются рецепторами фактора роста. Показано, что неподходящая или неконтролируемая активация многих из данных киназ, то есть аберрантная активность киназного рецептора фактора роста, например, путем сверхэкспрессии или мутации, приводит в результате к неконтролируемому росту клеток. В соответствии с этим, аберрантная активность таких киназ была связана со злокачественным ростом ткани. Следовательно, ингибиторы таких киназ могут предоставить методы лечения рака. Рецепторы фактора роста включают, например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFr), рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFr), рецепторную тирозинкиназу erbB2, рецепторную тирозинкиназу erbB4, рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFr), тирозинкиназу с иммуноглобулин-подобными доменами и с доменами с гомологией эпидермального фактора роста (TIE-2), рецептор инсулинового фактора роста-I (IGFI), фактор стимуляции колонии макрофага (cfms), тирозинкиназу Брутона (BTK), ckit-киназу, рецепторную тирозинкиназу cmet, рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), Trk рецепторы (TrkA, TrkB и TrkC), рецепторы эфрина (eph) и протоонкоген RET. Некоторые ингибиторы рецепторов роста находятся на стадии разработки и включают антагонисты лигандов, антитела, ингибиторы тирозинкиназы и антисмысловые олигонуклеотиды. Рецепторы фактора роста и агенты, которые ингибируют рецепторную функцию фактора роста, описаны, например, в публикации Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10 (6): 803-818; Shawver et al. *DDT Vol. 2, No 2, февраль 1997* и Loftis, F.J. et al., "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Тирозинкиназы, которые не являются рецепторными киназами фактора роста, называются нерецепторными тирозинкиназами. Нерецепторные тирозинкиназы для использования в настоящем изобретении, которые являются мишенями или вероятными целями противораковых лекарственных средств, включают cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (фокальная адгезионная киназа), тирозинкиназа Brutons, и Bcr-Abl. Такие нерецепторные киназы и агенты, которые ингибируют функцию нерецепторных тирозинкиназ, описаны в публикации Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80 и Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*, 15: 371-404.

Блокаторы домена SH2/SH3 являются агентами, которые разрывают связь домена SH2 или SH3 в широком множестве ферментов или адаптерных белков, включающих субъединицы PI3-K p85, киназы семейства Src, адаптерные молекулы (Shc, Crk, Nek, Grb2) и Ras-GAP. Домены SH2/SH3 в качестве мишени для противораковых лекарственных средств описаны в публикации Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 34(3) 125-32.

Ингибиторы серин/треонинкиназ, включая блокаторы каскада киназы MAP, которые включают блокаторы Raf-киназ (rafk), митоген или внеклеточно регулируемые киназы (MEKs) и внеклеточные регулируемые киназы (ERKs); и блокаторы членов семейства протеинкиназы C, включающие блокаторы PKCs (альфа, бета, гамма, эпсилон, мю, лямбда, йота, зета), семейство IкВ-киназ (IKKa, IKKb), киназы семейства PKB, члены семейства act-киназ и PDK1-и TGF-бета рецепторные киназы. Такие серин/треонинкиназы и их ингибиторы описаны в публикациях Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*, 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R, (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*, 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*, 78: 3-27; Lackey, K. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; в патенте США № 6268391; в публикациях Pearce, L.R. et al., *Nature Reviews*

Molecular Cell Biology (2010) 11, 9-22 и Martinez-Iacaci, L., et al., Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Подходящим образом, фармацевтически активное соединение по изобретению используют в комбинации с ингибитором B-Raf. Соответственно применяют N-{3-[5-(2-амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, который(ую) раскрывают и заявляют, в международной заявке № PCT/US2009/042682, имеющей дату подачи международной заявки 4 мая 2009 г., полное раскрытие которой тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки. N-{3-[5-(2-Амино-4-пиримидинил)-2-(1,1-диметилэтил)-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид может быть получен таким образом, как описано в международной заявке № PCT/US2009/042682.

Подходящим образом, фармацевтически активное соединение по изобретению используют в комбинации с ингибитором протеинкиназы B (Akt). Соответственно используют N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль, который(ую) раскрывают и заявляют в международной заявке № PCT/US2008/053269, имеющей дату подачи международной заявки 7 февраля, 2008 г.; номер международной публикации WO 2008/098104 и дату международной публикации 14 августа 2008 г., полное раскрытие которой тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида является соединением примера 224 и может быть получен таким же образом, как описано в международной заявке № PCT/US2008/053269.

Подходящим образом, фармацевтически активное соединение по изобретению используют в комбинации с ингибитором Akt. Соответственно используют N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль, который(ую) раскрывают и заявляют в международной заявке № PCT/US2008/053269, имеющей дату подачи международной заявки 7 февраля, 2008 г.; номер международной публикации WO 2008/098104 и дату международной публикации 14 августа 2008 г., полное раскрытие которой тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида является соединением примера 96 и может быть получен таким же образом, как описано в международной заявке № PCT/US2008/053269. Соответственно N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида находится в форме хлористоводородной соли. Солевая форма может быть получена специалистом в данной области с использованием описания в международной заявке № PCT/US2010/022323, имеющей дату подачи международной заявки 28 января 2010 г.

Ингибиторы членов семейства фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-kinases), включающие блокаторы PI3-киназы, ATM, ДНК-РК и Ku-белки, также могут быть полезными в настоящем изобретении. Такие киназы рассмотрены в публикациях Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology, 8(3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17(25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 29(7): 935-8 и Zhong, H. et al., Cancer res., (2000) 60(6), 1541-1545.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения представляют интерес ингибиторы передачи сигнала с участием мио-инозитола, такие как блокаторы фосфолипазы C и аналоги мио-инозитола. Такие ингибиторы сигнала описаны в публикации Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Другой группой ингибиторов путей сигнальной трансдукции являются ингибиторы онкогена Ras. В число этих ингибиторов входят ингибиторы фарнезилтрансферазы, геранил-геранил трансферазы и протеаз СААХ, а также антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и иммунотерапевтические средства. Показано, что такие ингибиторы блокируют активацию онкогена *ras* в клетках, содержащих мутантный онкоген Ras дикого типа, тем самым действуя в качестве антипролиферативных агентов. Ингибирование онкогена Ras рассмотрено в публикациях Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science, 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology 9(2) 99-102 и Biochim. Biophys. Acta, (1999) 1423(3): 19-30.

Как указано выше, антагонисты антител в отношении связывания рецепторной киназы с лигандом также могут выполнять функцию ингибиторов сигнальной трансдукции. Данная группа ингибиторов пути сигнальной трансдукции включает использование гуманизированных антител к внеклеточному лиганд-связывающему домену рецепторных тирозинкиназ. Например, EGFR-специфичное антитело Imclone C225 (см. Green, M.C. et al., Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); антитело против erbB2 Herceptin® и VEGFR2-специфичные антитела 2CB (см. Brekken, R.A. et al., Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Ингибиторы ангиогенеза нереперторной киназы могут быть также полезными в настоящем изобретении. Ингибиторы связанных с ангиогенезом VEGFR и Tie2 обсуждены выше в связи с ингибиторами сигнальной трансдукции (оба рецептора являются рецепторными тирозинкиназами). Ангиогенез, как правило, связан с передачей сигнала erbB2/EGFR, поскольку было показано, что ингибиторы erbB2 и EGFR ингибируют ангиогенез, прежде всего экспрессию VEGF. Соответственно ингибиторы нерепер-

торной тирозинкиназы могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Например, анти-VEGF антитела, которые не распознают VEGFR (рецепторная тирозинкиназа), но связываются с лигандом; низкомолекулярные ингибиторы интегрин (альфа и бета3), которые будут ингибировать ангиогенез; эндостатин и ангиостатин (не-RTK) также могут оказаться полезными в комбинации с раскрываемыми соединениями.

Агенты, используемые в иммунотерапевтических схемах лечения, также могут быть полезными в комбинации с соединениями формулы (I). Существует ряд иммунологических стратегий генерирования иммунного ответа. Эти стратегии, как правило, относятся к области вакцинации опухолей. Эффективность иммунологических подходов может быть в значительной мере улучшена путем комбинированного ингибирования сигнальных путей с использованием низкомолекулярных ингибиторов. Обсуждение подхода с применением иммунологических/опухолевых вакцин против erbB2/EGFR дается в публикациях Reilly R.T. et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576 и Chen Y., Hu D., Eling D.J., Robbins J., and Kipps T.J. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

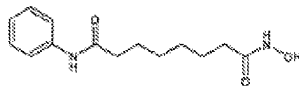
Агенты, используемые в проапоптотических схемах лечения (например, антисмысловые олигонуклеотиды bcl-2), могут быть также полезны в комбинации по настоящему изобретению. Члены семейства белков Bcl-2 блокируют апоптоз. Поэтому повышающее регулирование bcl-2 связывают с химиорезистентностью. Исследования показали, что эпидермальный фактор роста (EGF) стимулирует антиапоптотических членов семейства bcl-2 (т.е. mcl-1). Следовательно, стратегии, предназначенные для понижающего регулирования экспрессии bcl-2 в опухолях, продемонстрировали клиническую пользу, причем конкретно речь идет об антисмысловом олигонуклеотиде для bcl-2 Genta's G3139. Такие проапоптотические стратегии, в которых применяется антисмысловой олигонуклеотид для белка bcl-2, обсуждаются в публикациях Water J.S. et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823 и Kitada S. et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

Ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла ингибируют молекулы, вовлекаемые в контролирование клеточного цикла. Семейство протеинкиназ, называемое циклинзависимыми киназами (CDKs), и их взаимодействие с семейством белков, называемых циклинами, управляет развитием клеточного цикла эукариотических клеток. Координированная активация и инактивация различных комплексов циклин/CDK необходима для нормального продвижения по клеточному циклу. Разрабатывается несколько ингибиторов передачи сигнала клеточного цикла. Например, примеры циклинзависимых киназ, включая CDK2, CDK4 и CDK6, и их ингибиторов описаны, например, в публикации Rosania et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2): 215-230. Кроме того, p21WAF1/CIP1 описан в качестве сильнодействующего и универсального ингибитора циклинзависимых киназ (Cdks) (Ball et al., *Progress in Cell Cycle Res.*, 3: 125 (1997)). Соединения, которые, как известно, индуцируют экспрессию p21WAF1/CIP1, вовлечены в подавление пролиферации клеток и в качестве соединений, обладающих активностью в отношении подавления опухоли (Richon et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 97(18): 10014-10019 (2000)), и включены в качестве ингибиторов передачи сигнала клеточного цикла. Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) вовлечены в транскрипционную активацию p21WAF1/CIP1 (Vigushin et al., *Anticancer Drugs*, 13(1): 1-13 (Jan 2002)) и являются подходящими ингибиторами передачи сигнала клеточного цикла для применения в данном изобретении.

Примеры таких ингибиторов HDAC включают в себя следующее.

1. Вориностат, в том числе его фармацевтически приемлемые соли; Marks et al., *Nature Biotechnology* 25, 84-90 (2007); Stenger, *Community Oncology* 4, 384-386 (2007).

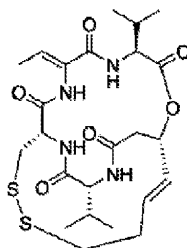
Вориностат имеет следующую химическую структуру и название:



N-гидрокси-N'-фенил-октандиамид.

2. Ромидепсин, в том числе его фармацевтически приемлемые соли; Vinodhkumar et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62 (2008) 85-93.

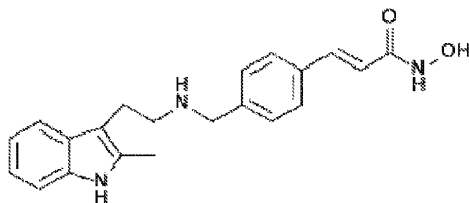
Ромидепсин имеет следующую химическую структуру и название:



(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-этилиден-4,21-ди(пропан-2-ил)-2-окса-12,13-дитиа-5,8,20,23-тетразабицикло[8.7.6]трикоз-16-ен-3,6,9,19,22-пентон.

3. Панобиностат, в том числе его фармацевтически приемлемые соли; *Drugs of the Future* 32(4): 315-322 (2007).

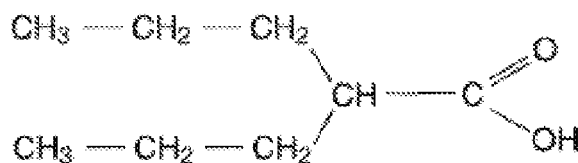
Панобиностат имеет следующую химическую структуру и название:



(2E)-N-гидрокси-3-[4-({[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино}метил)фенил]акриламид.

4. Вальпроовую кислоту, в том числе ее фармацевтически приемлемые соли; Gottlicher, et al., *EMBO J.* 20(24): 6969-6978 (2001).

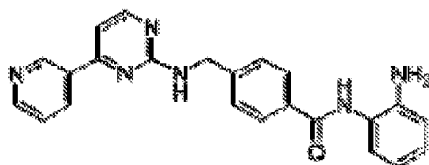
Вальпроовая кислота имеет следующую химическую структуру и название:



2-пропилпентановая кислота.

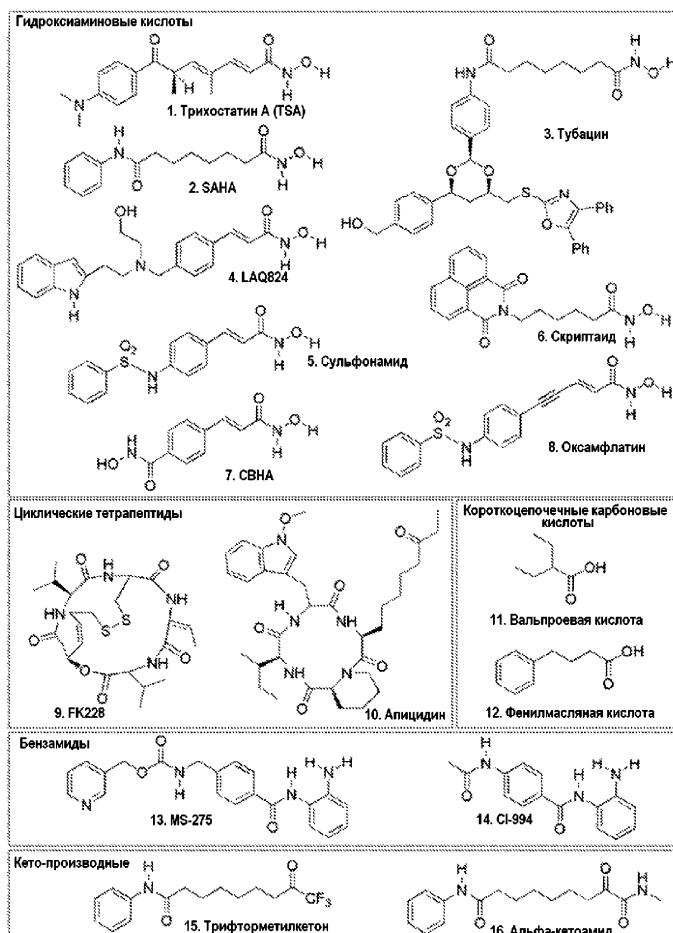
5. Моцетинонат (MGCD0103), в том числе его фармацевтически приемлемые соли; Balasubramanian, et al., *Cancer Letters* 280: 211-221 (2009).

Моцетинонат имеет следующую химическую структуру и название:



N-(2-аминофенил)-4-[[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]метил]бензамид.

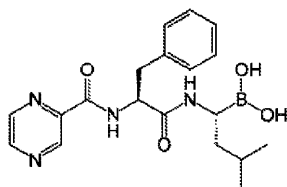
Дополнительные примеры таких ингибиторов HDAC включены в Bertrand *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, (2010) 2095-2116, особенно соединения из табл. 3, которая представлена ниже в данном документе.



Ингибиторы протеасом представляют собой лекарственные средства, которые блокируют действие протеасом, клеточных комплексов, которые разрушают белки, например белок р53. Некоторые ингибиторы протеасом имеются в продаже или находятся в стадии изучения при использовании в лечении рака. Подходящие ингибиторы протеасом для применения в данном изобретении включают в себя:

1. Бортезомиб (Velcade®), в том числе его фармацевтически приемлемые соли; Adams J., Kauffman M. (2004), Cancer Invest 22 (2): 304-11.

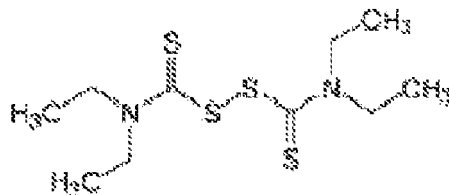
Бортезомиб имеет следующую химическую структуру и название:



[(1R)-3-метил-1-({(2S)-3-фенил-2-[(пиразин-2-илкарбонил)амино]пропаноил}амино)бутил]бороновая кислота.

2. Дисульфирам, в том числе его фармацевтически приемлемые соли; Bouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother. 42(6): 817-20.

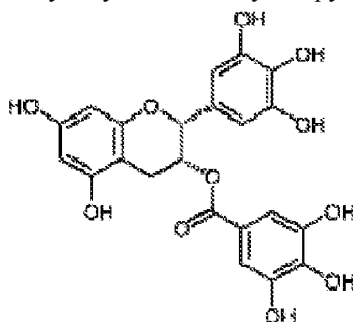
Дисульфирам имеет следующую химическую структуру и название:



1,1',1'',1'''-[дисульфандиил-бис-(карбонотионилнитрило)]тетраэтан.

3. Эпигаллокатехин-галлат (EGCG), в том числе его фармацевтически приемлемые соли; Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology 118(6): 1369-74.

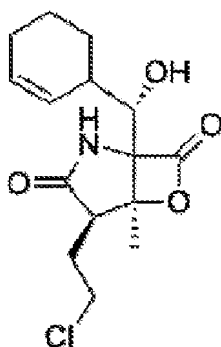
Эпигаллокатехин-галлат имеет следующую химическую структуру и название:



[(2R,3R)-5,7-дигидрокси-2-(3,4,5-тригидроксифенил)хроман-3-ил]3,4,5-тригидроксибензоат.

4. Салиноспирамид А, в том числе его фармацевтически приемлемые соли; Feling et al. (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 42(3): 355-7.

Салиноспирамид А имеет следующую химическую структуру и название:



(4R,5S)-4-(2-хлорэтил)-1-((1S)-циклогекс-2-енил(гидрокси)метил)-5-метил-6-окса-2-азабицикло[3.2.0]гептан-3,7-дион.

Ингибиторы метаболизма раковых клеток.

Многие опухолевые клетки показывают метаболизм, значительно отличающийся от метаболизма нормальных тканей. Например, скорость гликолиза, метаболический процесс, который превращает глюкозу в пируват, увеличивается, и вырабатываемый пируват восстанавливается в лактат, а не дополнительно окисляется в митохондриях через цикл трикарбоновых кислот (ТКА). Этот эффект часто наблюдается даже в аэробных условиях и известен как эффект Варбурга (Warburg).

Лактат-дегидрогеназа А (LDH-A), изоформа лактат-дегидрогеназы, экспрессируемой в мышечных клетках, играет ключевую роль в метаболизме опухолевых клеток в результате осуществления восстановления пирувата в лактат, который затем может быть выведен из клетки. Фермент, как было показано, подвергается повышающему регулированию во многих типах опухоли. Изменение метаболизма глюкозы, описываемого в эффекте Варбурга, является решающим фактором для роста и пролиферации раковых клеток, и разборка на части LDH-A с использованием РНК-интерференции (RNA-i), как было показано, приводит к снижению пролиферации клеток и роста опухоли в ксенотрансплантатных моделях опухоли.

D.A. Tennant et al., Nature Reviews, 2010, 267.

P. Leder, et al., Cancer Cell, 2006, 9, 425.

Ингибиторы метаболизма раковых клеток, включая ингибиторы LDH-A, подходят для применения в комбинации с составами по этому изобретению.

Примеры солюбилизаторов, поверхностно-активных веществ, буферных растворов, консервантов, подсластителей и ароматизаторов вкуса изучены в данной области, такие компоненты, как правило, описаны, например, в словарях Martindale - The Extra Pharmacopoeia, Pharmaceutical Press, London (1993), и Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, и в справочнике Handbook of Pharmaceutical Excipients.

Используемый в данном документе термин "солюбилизатор" представляет собой вещество (жидкость или твердое вещество), которое помогает поддерживать однородность лекарственного средства, диспергированного и растворенного в растворе. Солюбилизатор предотвращает перекристаллизацию и выпадение в осадок растворенного лекарственного средства из раствора. Для использования в настоящем изобретении, подходящие солюбилизаторы включают гипромеллозу, поливинилпирролидон, сульфобутилэфир В-циклодекстрин (Captisol) и гидроксипропил В-циклодекстрин (Cavitrone), но не ограничиваются этим. Также может быть использована комбинация солюбилизаторов. Например, гипромеллоза и гидроксипропил В-циклодекстрин дают хорошую водную растворимость соединения А. Полиэтиленгликоль и пропиленгликоль признаны негодными по причине очень низкой водной растворимости соединения А в этих солюбилизаторах. Подходящим образом, количество солюбилизатора в составе согласно изобре-

тению будет выбрано из приблизительно 30-95; соответственно приблизительно 50-80; соответственно приблизительно 65-75 мас.% конечного продукта. Соответственно количество солибулизатора в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 30; соответственно приблизительно 35, соответственно приблизительно 40, соответственно приблизительно 45, соответственно приблизительно 50, соответственно приблизительно 55, соответственно приблизительно 60, соответственно приблизительно 65, соответственно приблизительно 70, соответственно приблизительно 75, соответственно приблизительно 80, соответственно приблизительно 85, соответственно приблизительно 90 и соответственно приблизительно 95 мас.% конечного продукта.

Используемый в данном документе термин "поверхностно-активное вещество" представляет собой активное вещество, которое понижает поверхностное натяжение жидкости, межфазное натяжение между двумя жидкостями, и межфазное натяжение между жидкостью и твердым веществом, в результате чего повышается смачиваемость частиц лекарственного средства, что облегчает растворение. Например, подходящие поверхностно-активные вещества включают гипромеллозу (HPMC), полисорбат 80, полисорбат 20 и лаурилсульфат натрия (SLS), но не ограничиваются этим. Предпочтительным поверхностно-активным веществом является гипромеллоза, так как, в этом случае, было обнаружено, что она действует и как поверхностно-активное вещество, и как солибулизатор.

Соответственно количество поверхностно-активного вещества в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 0-5; соответственно приблизительно 0,5-4; соответственно приблизительно 0,5-2 мас.% конечного продукта. Соответственно в случае присутствия количество поверхностно-активного вещества в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 0,5; соответственно приблизительно 1; соответственно приблизительно 1,5 мас.% конечного продукта.

Используемый в данном документе термин "буферный раствор" представляет собой смесь слабой кислоты и ее сопряженного основания или слабого основания и его сопряженной кислоты, которую используют для того, чтобы препятствовать изменению pH путем добавления небольшого количества кислоты или основания. Подходящие буферные растворы для использования в данном изобретении включают моногидрат лимонной кислоты и фосфат натрия, двухосновный, безводный или их комбинацию. Подходящим образом, количество совокупного буферного раствора в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 5-25; соответственно приблизительно 8-20; соответственно приблизительно 10-20 мас.% конечного продукта. Соответственно количество совокупного буферного раствора в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 5; соответственно приблизительно 10; соответственно приблизительно 15; соответственно приблизительно 20 мас.% конечного продукта.

Используемый в данном документе термин "консервант" используют для предотвращения роста бактерий и/или грибов в составе жидкости. Например, подходящие консерванты включают парабены (метил-, этил-, пропил- и бутил-), натриевую соль парабенов, сорбат калия, бензоат натрия и сорбиновую кислоту, но не ограничиваются этим. Подходящим образом, количество совокупного консерванта в составе согласно изобретению будет выбрано из: приблизительно 0,5-4; соответственно приблизительно 1-3; соответственно приблизительно 1-2,5 мас.% конечного продукта. Подходящим образом, количество совокупного консерванта в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 0,5; соответственно приблизительно 1; соответственно приблизительно 1,5; соответственно приблизительно 2 мас.% конечного продукта.

Используемый в данном документе термин "подсластитель" представляет собой вещество (твердое вещество или жидкость), которое используют для улучшения вкусовой привлекательности состава. Например, подходящие подсластители включают ксилитаб, ксилит, маннит, сахарозу, сукралозу, сахарин, глицирризинат аммония и натрия, аспартам, и сорбит, но не ограничиваются этим. Подходящим образом, количество подсластителя в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 5-25; соответственно приблизительно 8-20; соответственно приблизительно 10-20 мас.% конечного продукта. Соответственно, количество подсластителя в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 5; соответственно приблизительно 10; соответственно приблизительно 15; соответственно приблизительно 20 мас.% конечного продукта.

Используемый в данном документе термин "ароматизатор вкуса" представляет собой вещество (жидкость или твердое вещество), которое обеспечивает отчетливый вкус и запах составу. Ароматизаторы вкуса также помогают улучшить вкусовую привлекательность состава. Подходящим образом, ароматизатор вкуса представляет собой земляничный ароматизатор вкуса. Соответственно количество ароматизатора вкуса в составе согласно изобретению будет выбрано из: приблизительно 0,5-4; соответственно приблизительно 1-3; соответственно приблизительно 1-2,5 мас.% конечного продукта. Подходящим образом, количество ароматизатора вкуса в составе согласно изобретению будет выбрано из приблизительно 0,5; соответственно приблизительно 1; соответственно приблизительно 1,5; соответственно приблизительно 2 мас.% конечного продукта.

Используемый в данном документе термин "среда-носитель" представляет собой жидкость, которую используют для разведения порошка с получением пероральной суспензии или перорального раствора. Необходимо, чтобы среда-носитель была совместима с составом с тем, чтобы можно было добиться стабильности и поддерживать ее. Например, подходящие среды-носители включают очищенную воду,

стерилизованную воду для инъекционного состава, и стерилизованную воду для состава для спринцевания, но не ограничиваются этим. Согласно одному из вариантов осуществления, среда-носитель представляет собой очищенную или стерилизованную воду.

Растворимость траметиниба.

На фиг. 1 продемонстрирована водная растворимость траметиниба, добавленного к составу, содержащему гидроксипропил В-циклодекстрин (Cavitron), сульфобутилэфир В-циклодекстрин (Captisol), полиэтиленгликоль (PEG) и пропиленгликоль. Cavitron показал самую большую растворимость, за ним следует captisol. Траметиниб, как правило, не растворим в растворе PEG или пропиленгликоля.

Концентрация траметиниба.

Эффект концентрации гидроксипропил В-циклодекстрина (Cavitron) и времени на растворимость траметиниба продемонстрирован на фиг. 2. В этом эксперименте исходная концентрация траметиниба составляет 1 мг/мл, и по истечении пяти дней концентрация траметиниба снижается до ~7-10% от исходной концентрации. Результаты на фиг. 2 указывают на то, что в условиях, применяемых в экспериментах настоящего изобретения, когда исходная концентрации соединения В составляет ~0,05 мг/мл, никакое значительное количество лекарственного средства не будет выпадать в осадок из раствора.

Добавление НРМС.

Фиг. 3 демонстрирует то, что присутствие гипромеллозы (НРМС) в растворе, содержащем cavitron, повышает стабильность раствора траметиниба в результате ингибирования выпадения в осадок траметиниба из раствора.

Профиль растворимости траметиниба.

Фиг. 4 демонстрирует профиль растворимости траметиниба в растворах, содержащих cavitron и captisol, в зависимости от времени. Оба солюбилизующих агента могут поддерживать растворимость и стабилизировать раствор в течение 30 дней в условиях хранения при 25°C и 60%-ной относительной влажности.

Впоследствии, испытание на антимикробную эффективность показало, что cavitron, в присутствии траметиниба, способствует росту грибов (плесени), и для микробиальной стабильности требуются более высокие уровни консервантов.

Внесение ароматизатора вкуса.

Вкус траметиниба оценивают в целом как являющийся горьким. Восприятие вкуса состава на основе раствора оценивают с помощью электронного языка (е-языка) Astree®. е-язык измеряет и сопоставляет относительное перераспределение и близость вкуса для активного состава на основе суспензии и его соответствующего плацебо. Данные измерений е-языка анализируют с применением анализа основных компонентов (РСА). Предполагается, что плацебо предоставляет идеальный "целевой" вкусовой профиль, поскольку горький активный компонент не присутствует. Поэтому, маскировку горечи или вкусовую близость количественно оценивают с использованием евклидова расстояния между активными и плацебо-составами на диаграмме соответствия РСА, где меньшее расстояние указывает на ароматизатор вкуса, который выполняет более хорошую работу по маскировке и, следовательно, делает "отличительные метки", полученные с помощью е-языка, для активного и плацебо-составов ближе друг к другу. Индекс различия (DI в %) учитывает различие центровки выхода датчиков для каждой пары состава, а также дисперсию в пределах выхода датчиков для составов. Чем более высокое значение индекса различия (ближе к 100%), тем более слабое сходство между составами и более слабая маскировка возникают.

Пять различных ароматизаторов вкуса (земляника, ваниль, лимон, виноград и вишня) подвергают испытаниям при концентрации 0,3% в составе на основе раствора траметиниба в диметилсульфоксиде и в его соответствующем плацебо-составе для оценивания их эффективности маскировки. Результаты показаны на фиг. 5. Не все ароматизаторы вкуса уменьшают расстояние до отличительной метки раствора траметиниба в диметилсульфоксиде без ароматизатора вкуса. Конкретно, составы 4 (с добавлением ароматизатора вкуса лимон) и 5 (с добавлением ароматизатора вкуса виноград) показывают увеличение как расстояния, так и индекса различия, и, следовательно, считаются менее эффективными в маскировке вкуса раствора. Составы 1 (земляника), 2 (ваниль) и 6 (вишня) показывают меньшие значения расстояния и индексов различия по сравнению с составом без добавления ароматизатора вкуса (F0), что указывает на улучшение вкуса активного раствора. Индекс различия для составов F1, F2 и F6 имеет значение менее 20%, что позволяет предположить сходство эффективности маскировки вкуса этих трех составов. На основании этих результатов ароматизаторы вкуса могут быть расположены в ряд с учетом эффективности маскировки вкуса для раствора траметиниба в диметилсульфоксиде в таком порядке ваниль > вишня > земляника. Ароматизатор вкуса земляника имеет дополнительное преимущество благодаря его сильному аромату. Оценивание вкуса человеком проводят в исследовании относительной биодоступности путем проведения опроса, и общий ответ составляет то, что состав является приемлемым, и вкус не является горьким.

Компоненты получаемого непосредственным смешением состава порошка могут быть скомбинированы в любом порядке, либо по отдельности, либо в виде двух или более компонентов смеси, приготовленной в результате предварительного смешения.

Порошок для приготовления перорального раствора (POS) по изобретению может быть введен в терапевтически эффективных количествах для лечения или предупреждения болезненного состояния, например, которое описано в вышеупомянутой в качестве ссылки международной заявке № PCT/JP2005/011082 и в публикации патента Соединенных Штатов № US2006/0014768.

Изобретение также предусматривает применение соединения А в изготовлении получаемого непосредственным смешением состава порошка по настоящему изобретению для использования в лечении ракового заболевания.

Изобретение также предусматривает применение соединения А в изготовлении получаемого непосредственным смешением состава порошка по настоящему изобретению для использования в ингибировании МЕК.

Без дополнительной проработки полагают, что специалист в данной области сможет в результате использования предшествующего описания применить настоящее изобретение в его самой полной степени. Все эксципиенты, используемые в данном изобретении, представляют собой эксципиенты стандартной фармацевтической степени чистоты, доступные у многих производителей, хорошо известных специалистам в данной области.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полученный непосредственным смешением порошок для получения перорального раствора, обладающий способностью ингибировать МЕК активность, содержащий а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, и солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы.

2. Полученный непосредственным смешением порошок для получения перорального раствора по п.1, где солюбилизатор присутствует в количестве, составляющем более чем 60 мас.%.

3. Полученный непосредственным смешением порошок, обладающий способностью ингибировать МЕК активность, содержащий:

а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, буферный раствор и подсластитель; где

б) распределение частиц лекарственного средства по размеру является таким, при котором по меньшей мере 90% частиц имеют размер от 1 до 20 мкм.

4. Пероральный раствор, обладающий способностью ингибировать МЕК активность, содержащий а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, консервант, буферный раствор, подсластитель и водную среду-носитель; где раствор получен из порошка по любому из пп.1-3.

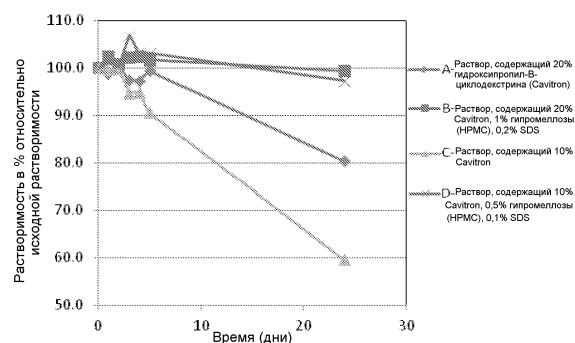
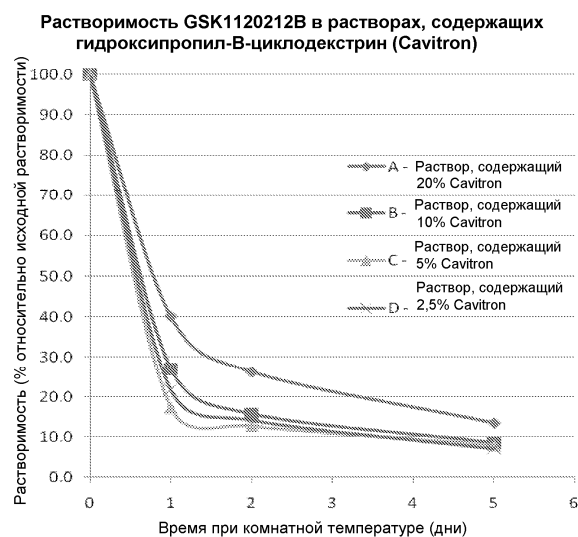
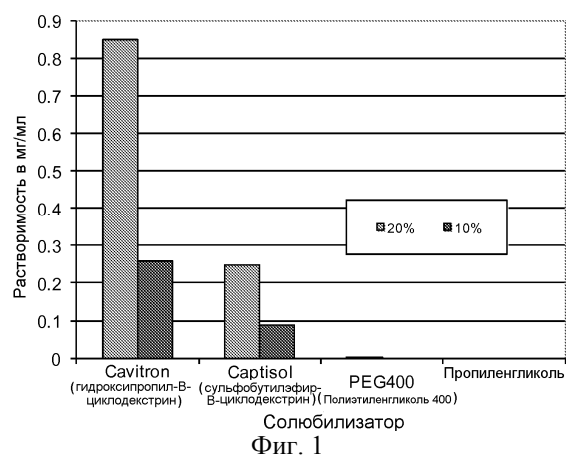
5. Пероральный раствор, обладающий способностью ингибировать МЕК активность, содержащий а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, и водную среду-носитель; где раствор получен из порошка по любому из пп.1-3.

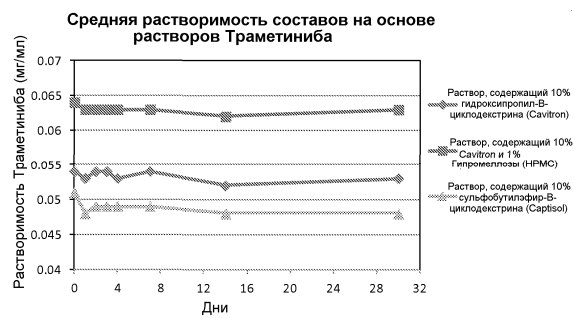
6. Пероральный раствор, обладающий способностью ингибировать МЕК активность, содержащий а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, консервант, буферный раствор, подсластитель, ароматизатор вкуса и водную среду-носитель; где раствор получен из порошка по любому из пп.1-3.

7. Пероральный раствор, обладающий способностью ингибировать МЕК активность, содержащий а) терапевтически эффективное количество лекарственного средства, которое представляет собой сольват N-{3-[3-циклопропил-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-1-ил]фенил}ацетамид-диметилсульфоксида, солюбилизатор, представляющий собой комбинацию сульфобутилэфир В-циклодекстрина и гипромеллозы, консервант, буферный раствор, подсластитель, поверхностно-активное вещество, ароматизатор вкуса и водную среду-носитель; где раствор получен из порошка по любому из пп.1-3.

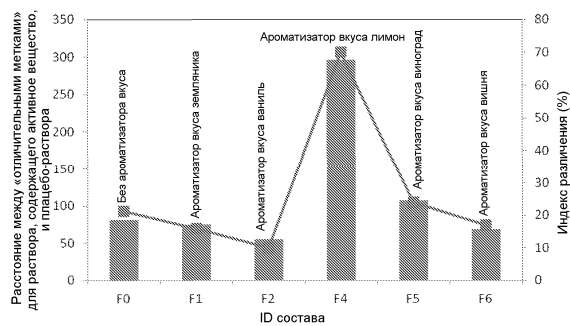
8. Применение порошка по п.1 в лечении ракового заболевания у человека.

9. Применение порошка по п.1 для ингибирования МЕК у человека.
 10. Применение раствора по п.4 в лечении ракового заболевания у человека.
 11. Применение раствора по п.4 для ингибирования МЕК у человека.





Фиг. 4



Фиг. 5

