



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

C07H 19/067 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/505 (2020.08); A61K 31/506 (2020.08); A61P 31/00 (2020.08); C07H 19/06 (2020.08); C07H 19/067 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2019100713, 12.05.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.05.2017

Дата регистрации:
14.04.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.06.2016 IN 201641022026;
22.07.2016 IN 201641025259;
21.02.2017 IN 201741006185

(43) Дата публикации заявки: 28.07.2020 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 14.04.2022 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.01.2019

(86) Заявка РСТ:
IB 2017/052814 (12.05.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/002739 (04.01.2018)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):

КАНДУЛА Махеш (IN)

(73) Патентообладатель(и):

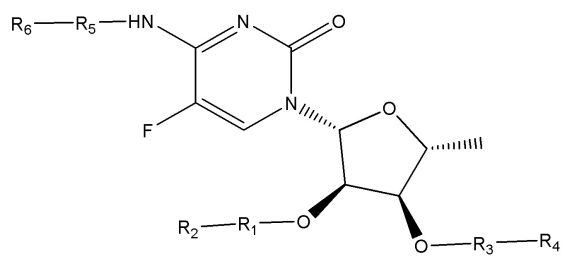
СЕЛЛИКС БИО ПРАЙВЕТ ЛИМИТЕД (IN)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: В.Г.Беликов "Фармацевтическая химия", учебное пособие, 2007, М.: "МЕДпресс-информ", стр.27-29. М.Д. МАШКОВСКИЙ, "Лекарственные средства, пособие для врачей", 1993, часть 1, М.: "Медицина", стр. 8. "Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств" под ред. Миронова А.Н., М.: Гриф и К, 2012, стр. 640-669. SHIMMA NOBUO ET (см. прод.)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

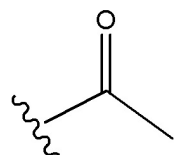
(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединению формулы:

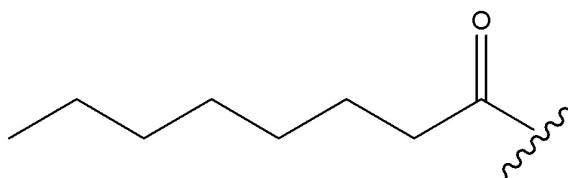


в которой R₁, R₃, R₅ отсутствуют, R₂, R₄

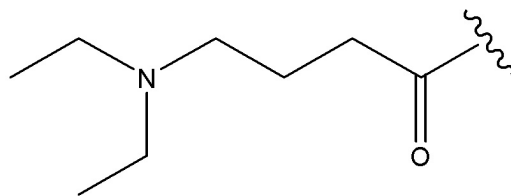
независимо представляют собой



а R₆ независимо представляет собой



или



которое может быть использовано для лечения рака, а также к содержащей его фармацевтической композиции. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 7 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

AL: "The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, Capecitabine", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 2000, vol. 8, no. 7, 1697-1706. JHANSI RANI V ET AL: "Synthesis and biological activity evaluation of cytidine-5'-deoxy-5-fluoro-N-[(alkoxy/aryloxy)]carbonyl-cyclic 2',3'-carbonates", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2012, vol. 54, стр. 699-696. WO 2016063080 A1, 10.06.2010. EP 602478 A1, 22.06.1994. US 4966891 A, 30.10.1990. R. B. DIASIO ET AL, "Evidence for Conversion of 5-Fluorocytosine to 5-Fluorouracil in Humans: Possible Factor in 5-Fluorocytosine Clinical Toxicity", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1978, 14, No. 6, 993-908. DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, 01.01.2000 No. 290 : 892697 (реферат) & ENDO, HIROTAKE ET AL: "Lymphatic delivery of anticancer drug by lipid microspheres containing prodrug of 5'-deoxy-5-fluorouridine", DRUG DELIVERY SYSTEM, 2000, 15(5), 457-465. WO 02/11668 A2, 14.02.2002. US 5968914 A, 19.10.1999. М.Ю. Федянин и др., "КАПЕЦИТАБИН И ФТОРУРАЦИЛ В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И РАКА ЖЕЛУДКА: АНАЛИЗ ПРЯМЫХ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ", ФАРМАТЕКА, 2011, N 17, стр. 20-26. Химическая Энциклопедия под ред. И.Л. Кнунянца, из-во "Советская Энциклопедия" 1988, т. стр. 344-345, Валентность.

RU 2 7 7 0 0 8 1 C 2

RU 2 7 7 0 0 8 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01)*C07H 19/06* (2006.01)*A61P 31/00* (2006.01)*C07H 19/067* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/505 (2020.08); *A61K 31/506* (2020.08); *A61P 31/00* (2020.08); *C07H 19/06* (2020.08); *C07H 19/067* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08)

(21)(22) Application: **2019100713, 12.05.2017**

(24) Effective date for property rights:
12.05.2017

Registration date:
14.04.2022

Priority:

(30) Convention priority:
28.06.2016 IN 201641022026;
22.07.2016 IN 201641025259;
21.02.2017 IN 201741006185

(43) Application published: **28.07.2020 Bull. № 22**(45) Date of publication: **14.04.2022 Bull. № 11**(85) Commencement of national phase: **28.01.2019**

(86) PCT application:
IB 2017/052814 (12.05.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/002739 (04.01.2018)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):

KANDULA Makhesh (IN)

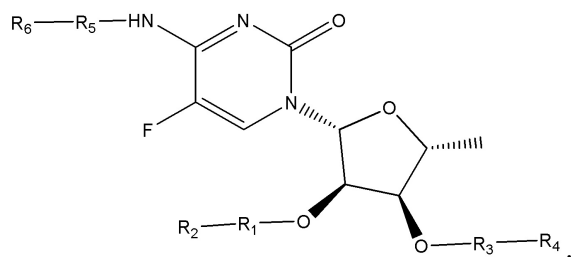
(73) Proprietor(s):

SELLIKS BIO PRAJVET LIMITED (IN)(54) **COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER**

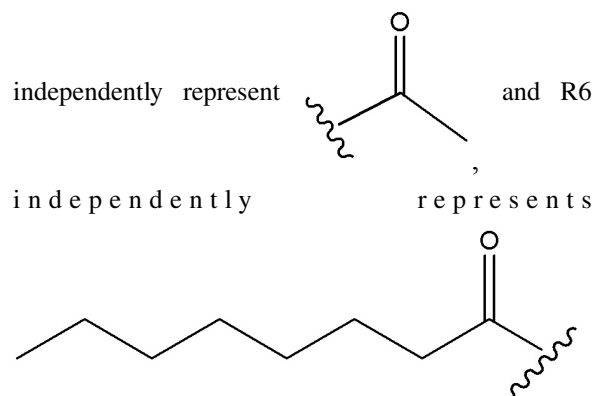
(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

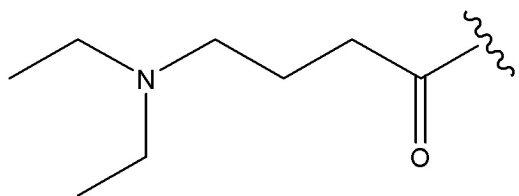
SUBSTANCE: present invention relates to a compound of formula:



in which R1, R3, R5 are absent, R2, R4



or



which can be used for treating cancer, as well as a pharmaceutical composition containing same.

EFFECT: compositions and methods for treating cancer are disclosed.

5 cl, 7 dwg, 4 ex

RU 2770081 C2

RU 2770081 C2

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии №201641022026, поданной 28 июня 2016 года, предварительной заявки на патент Индии №201641025259, поданной 22 июля 2016 года, и предварительной заявки на патент Индии №201741006185, поданной 21 февраля 2017 года, полное содержание которых используется для всех целей и включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к соединениям и композициям для лечения рака. Более конкретно, настоящее изобретение относится к лечению субъектов фармацевтически приемлемой дозой соединений, кристаллов, сольватов, энантиомеров, стереоизомеров, сложных эфиров, солей, гидратов, пролекарств или их смесей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] 5-Фторурацил (5-ФУ) до сих пор широко применяют в качестве противоракового лекарственного средства. С 1957 года он играет важную роль при лечении рака толстой кишки, и его применяют у пациентов с раком молочной железы и другими раковыми заболеваниями, такими как рак головы и шеи.

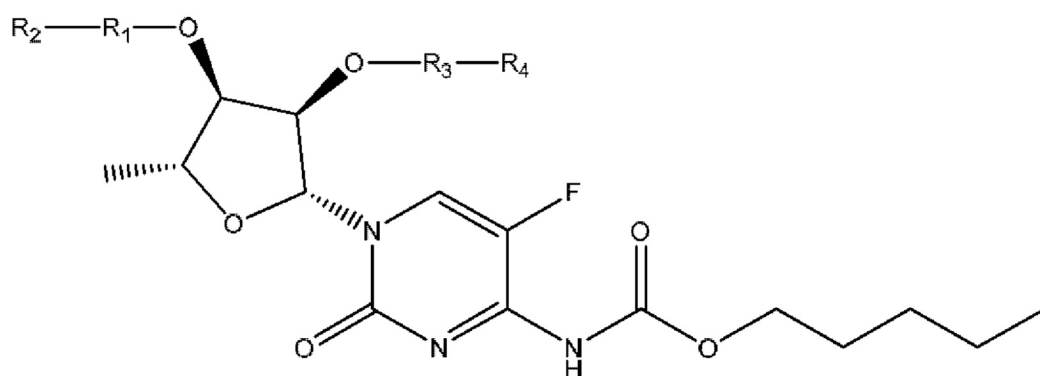
[0004] 5-ФУ представляет собой эффективное химиотерапевтическое лекарственное средство, разработанное в качестве ингибитора тимидилатсинтетазы (TS), которое приводит к гибели клеток в результате уменьшения содержания тимина. Он также является аналогом пиримидина, который встраивается в РНК и ДНК вместо урацила или тимина. Однако его клиническое применение сильно ограничено вследствие лекарственной устойчивости, которая может быть вызвана различными причинами, включая изменение во всасывании и выведении лекарственного средства, усиление инактивации лекарственного средства и мутации в мишени лекарственного средства.

[0005] К сожалению, помимо своего полезного противоопухолевого действия 5-ФУ также обладает рядом токсических свойств, о которых нельзя не упомянуть. Острый коронарный синдром (ОКС), вызванный введением 5-ФУ, является редким, но хорошо известным явлением, и это только один из ряда побочных эффектов со стороны сердца, связанный с указанным химиотерапевтическим агентом. Дополнительные кардиотоксические эффекты включают кардиомиопатию, вазоспастическую стенокардию, коронарный тромбоз и диссекцию, злокачественную аритмию и внезапную сердечную смерть.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

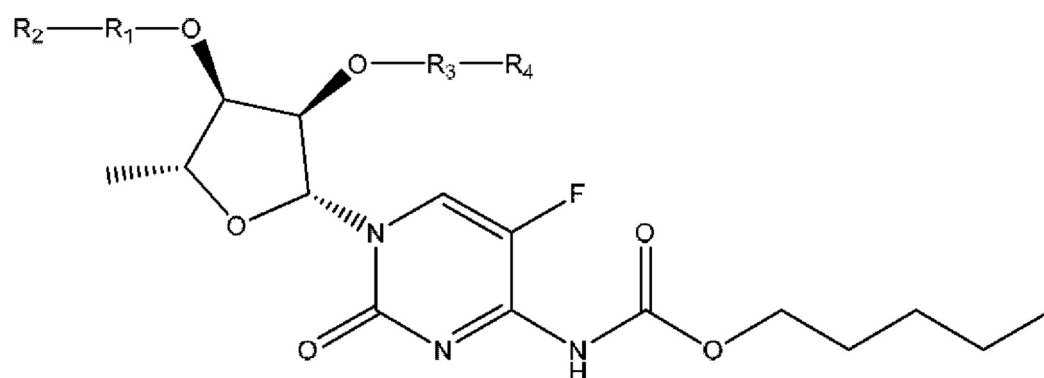
[0006] В настоящем изобретении предложены соединения, композиции, содержащие указанные соединения, и способы применения таких соединений и композиций для лечения, предотвращения и/или ослабления проявлений болезненных состояний, таких как рак.

[0007] В настоящем изобретении предложены композиции, содержащие соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений формулы I или его промежуточные соединения и одну или более фармацевтически приемлемых солей, носителей, сред-носителей или разбавителей. Данные композиции можно применять при лечении рака и связанных с ним осложнений.



Формула I

[0008] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединениям и композициям формулы I, или их фармацевтически приемлемым солям,



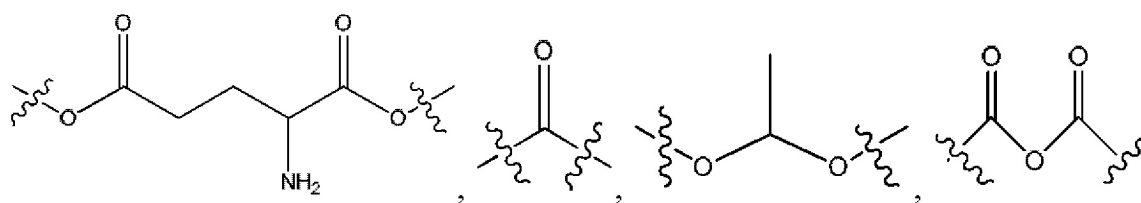
Формула I

и их фармацевтически приемлемым гидратам, сольватам, пролекарствам, энантиомерам и стереоизомерам;

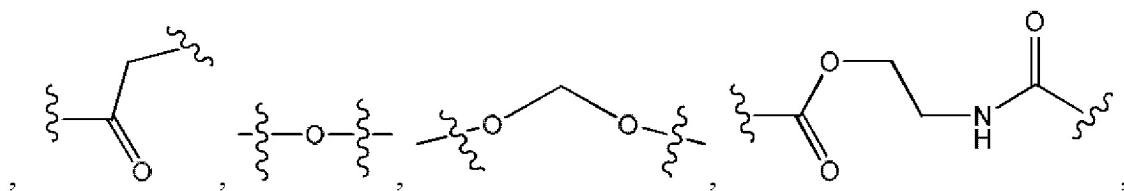
где

R_1 , R_3 отсутствует или представляет собой CD_3 , CD_2 , H, D, O, OD, CD_3CO ,

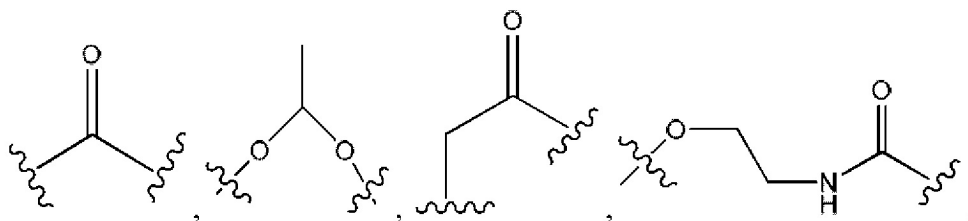
5



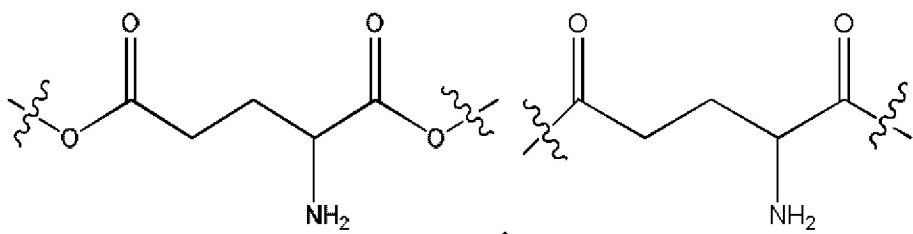
10



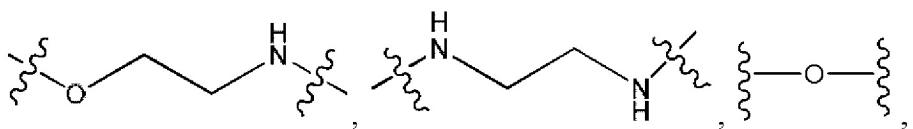
15



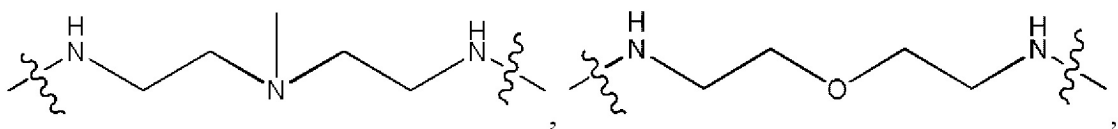
20



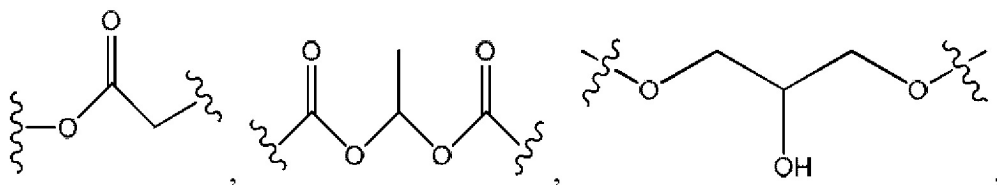
25



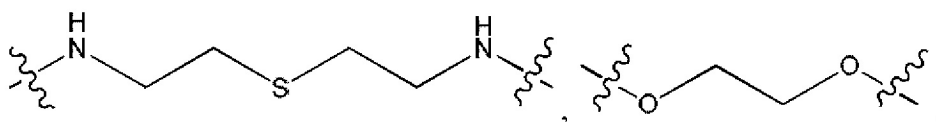
30



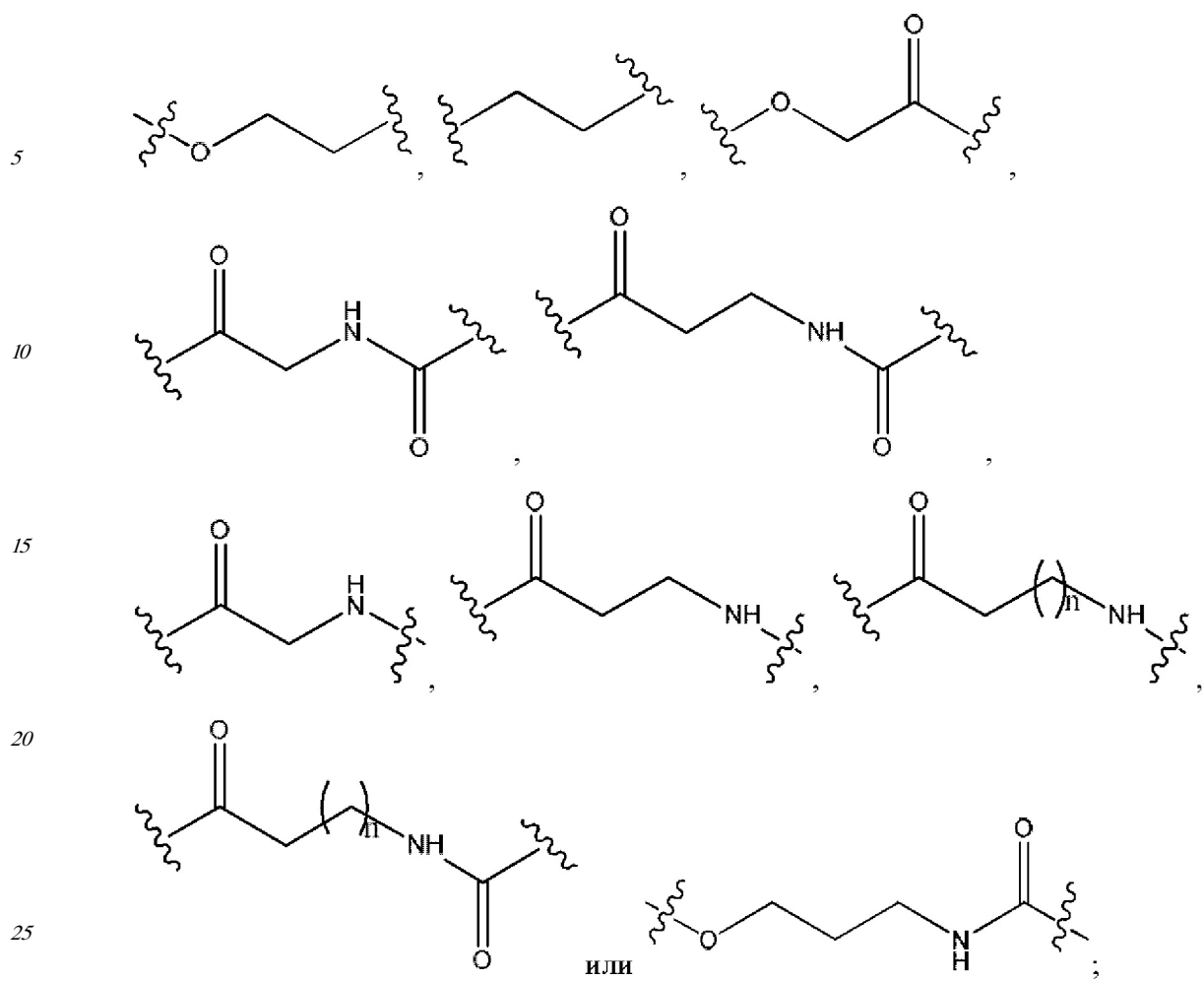
35



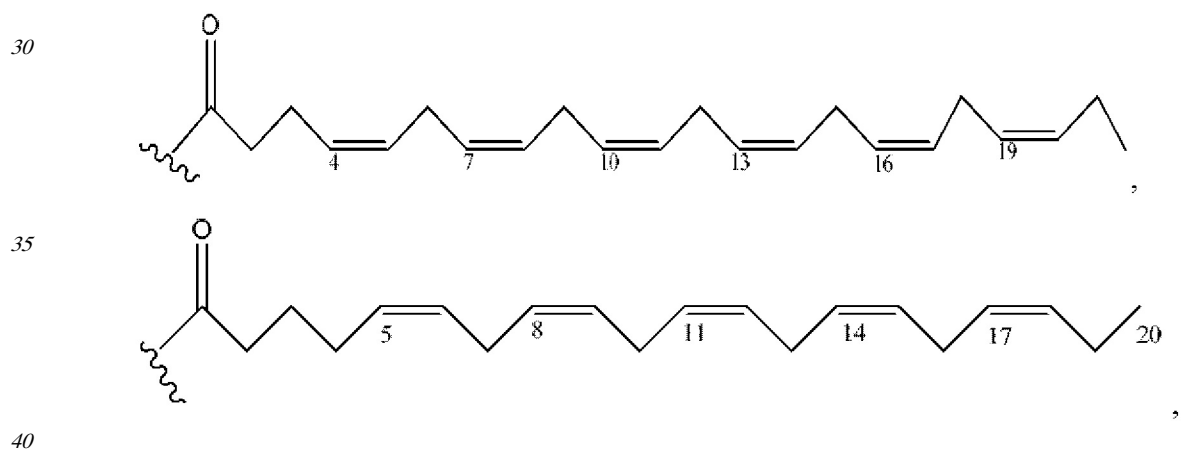
40



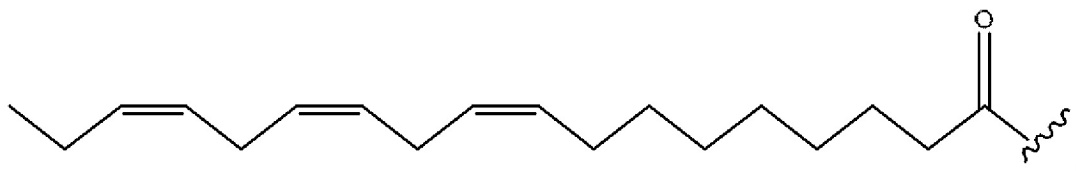
45



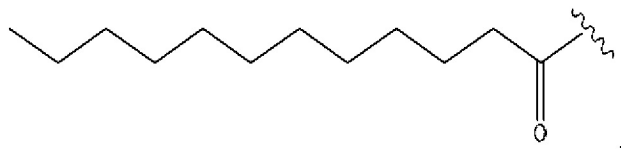
R_2 , R_4 независимо представляют собой



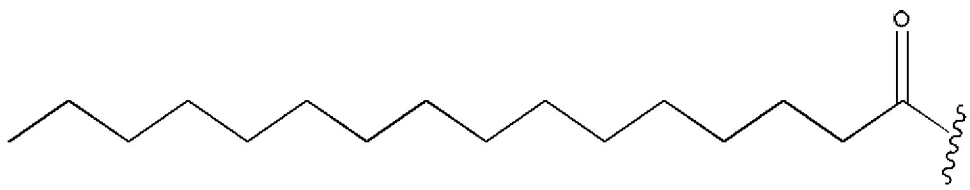
5



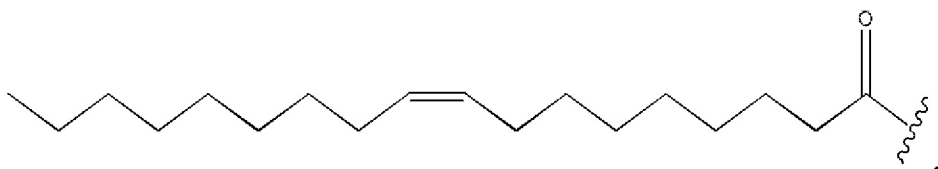
10



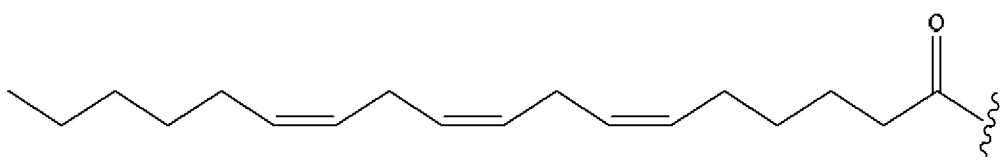
15



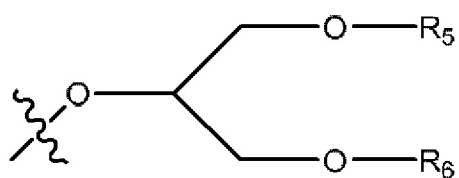
20



25

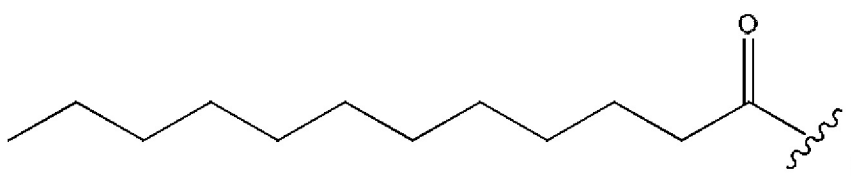


30



или

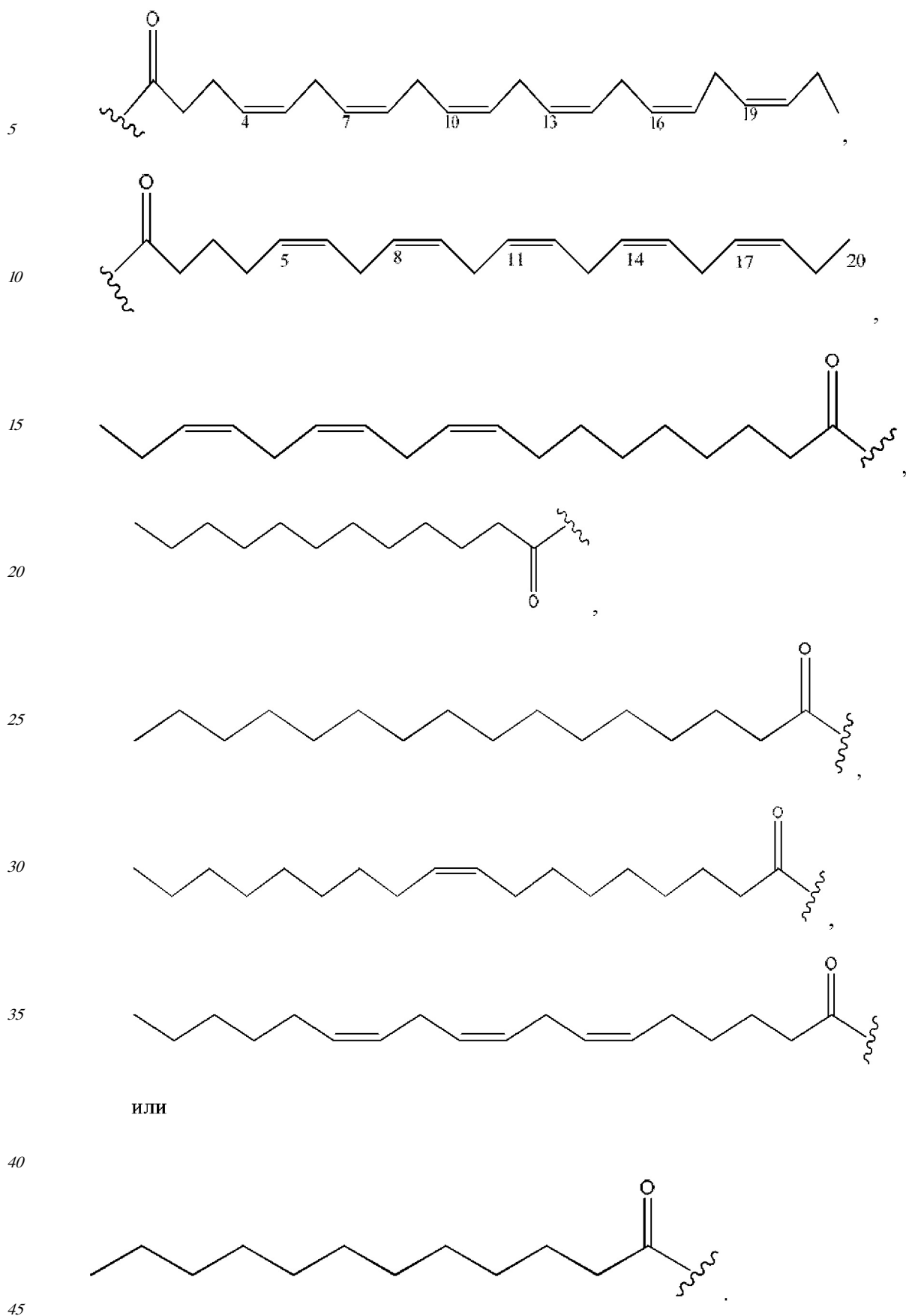
35



40

при условии, что
n представляет собой 0-12;
R₅ и R₆ независимо представляют собой

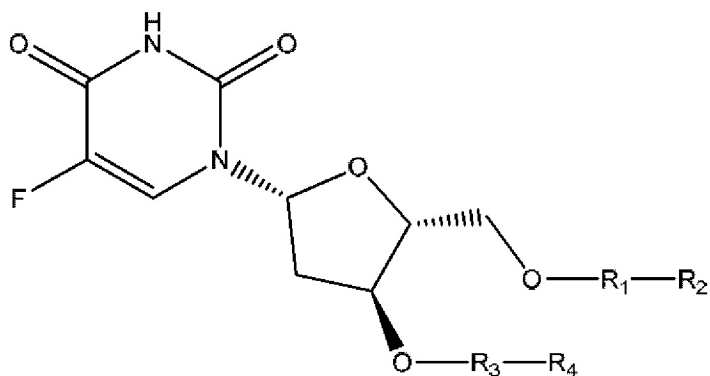
45



[0009] Композиции обычно представляют собой соединения капецитабина, в которых свободные гидроксильные группы капецитабина конъюгированы с одним из выбранных соединений жирных кислот в форме сложного эфирного конъюгата. В настоящем

изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие композиции формулы I и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0010] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединениям и композициям формулы II, или их фармацевтически приемлемым солям,



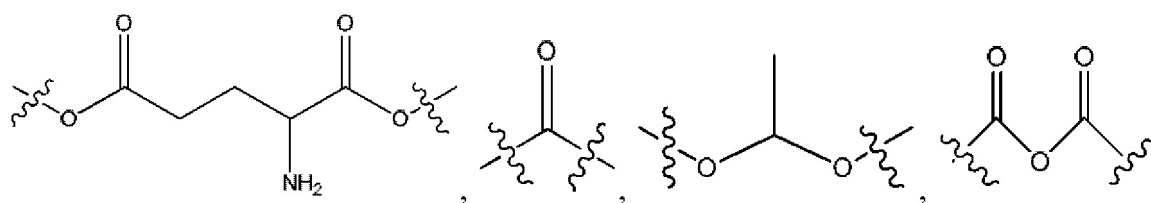
Формула II

и их фармацевтически приемлемым гидратам, сольватам, пролекарствам, энантиомерам и стереоизомерам;

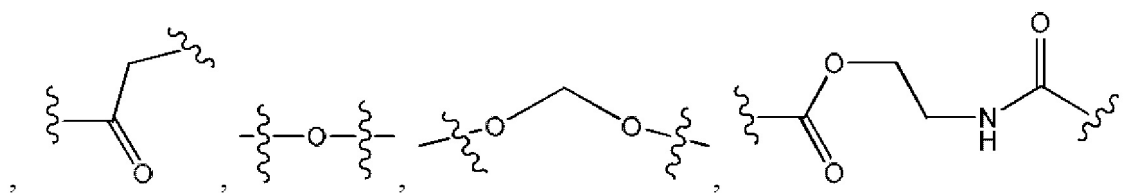
где

R_1 , R_3 отсутствует или представляет собой CD_3 , CD_2 , H, D, O, OD, CD_3CO ,

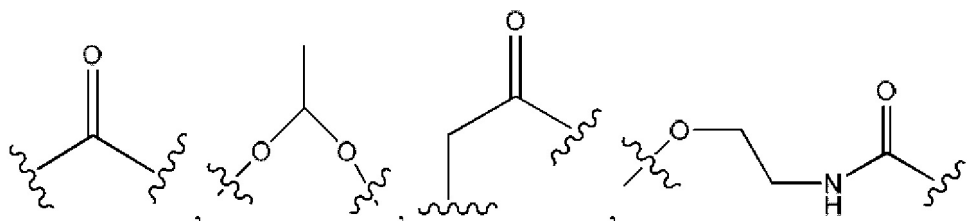
5



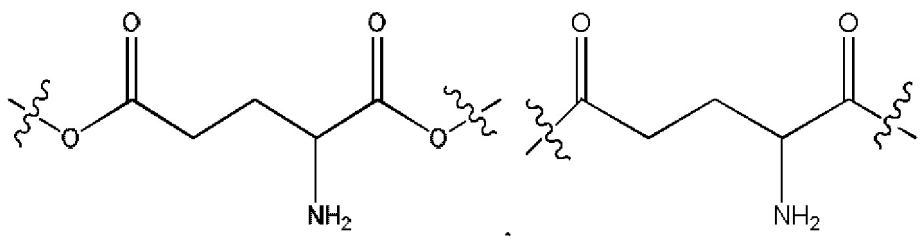
10



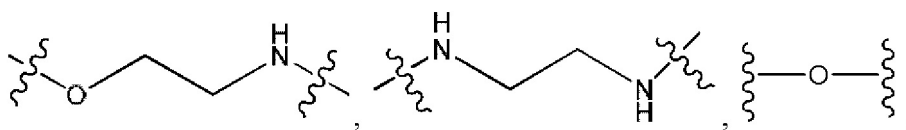
15



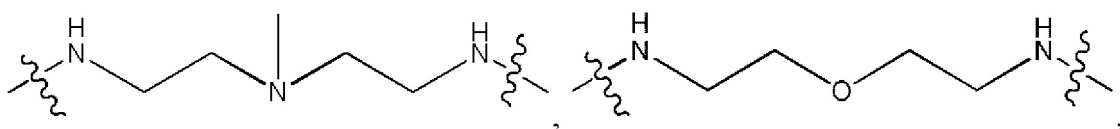
20



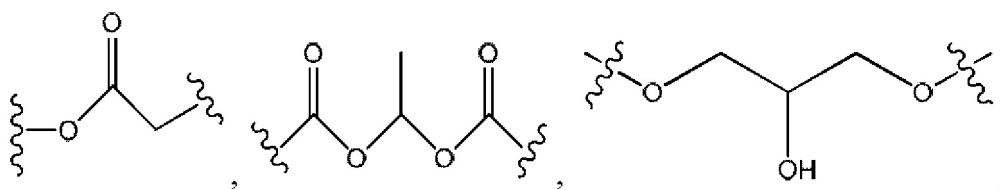
25



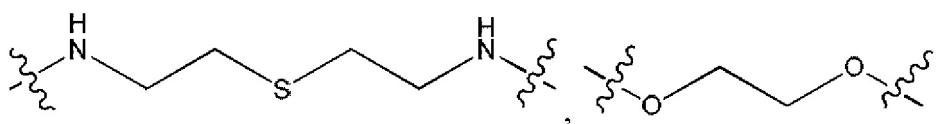
30



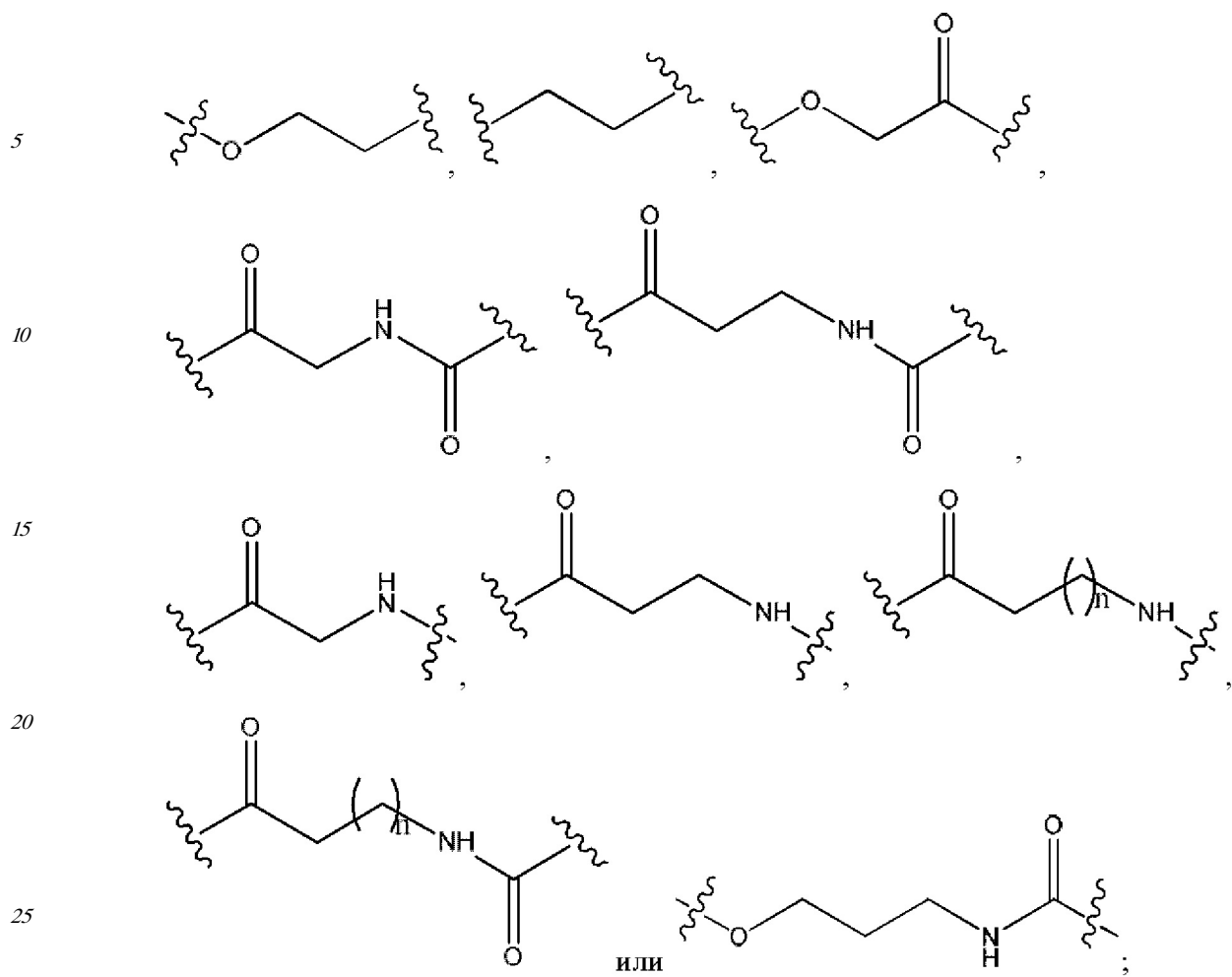
35



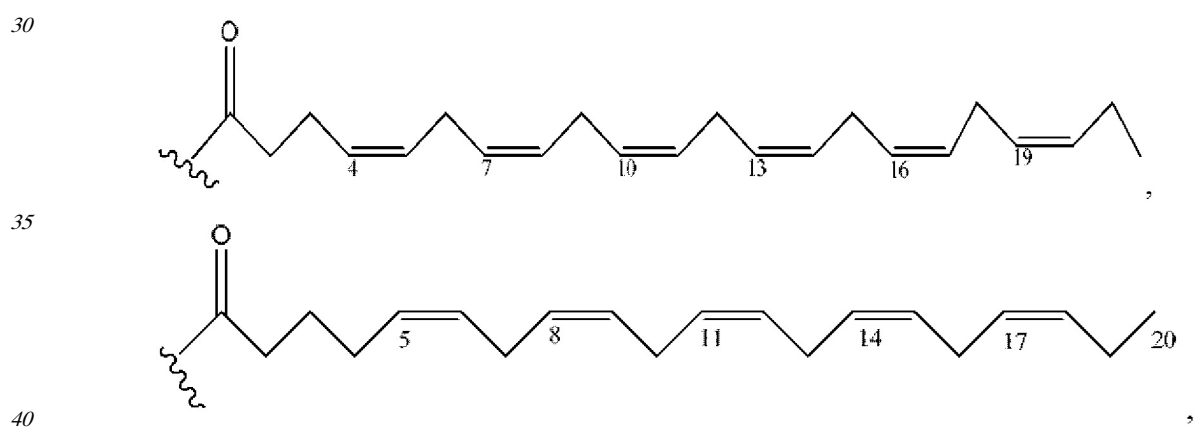
40



45

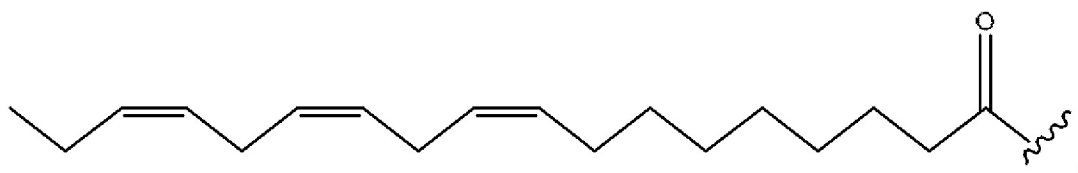


R_2 , R_4 независимо представляют собой

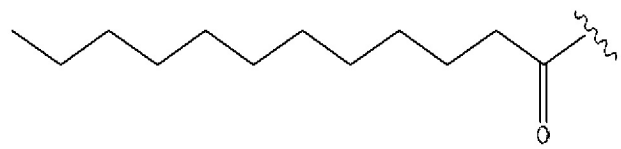


45

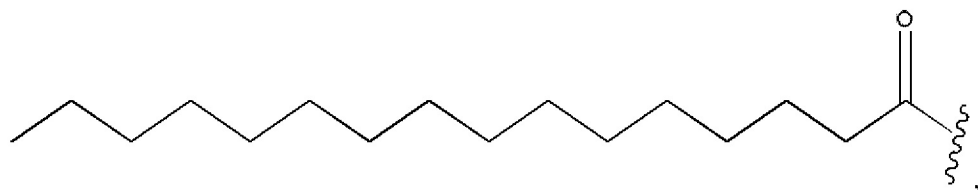
5



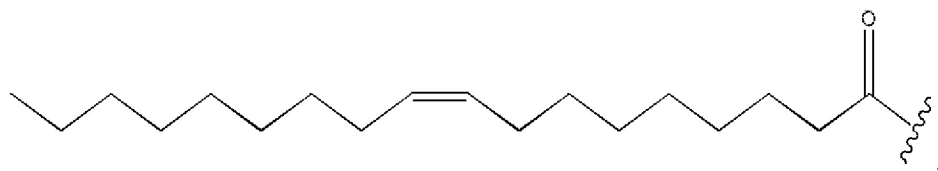
10



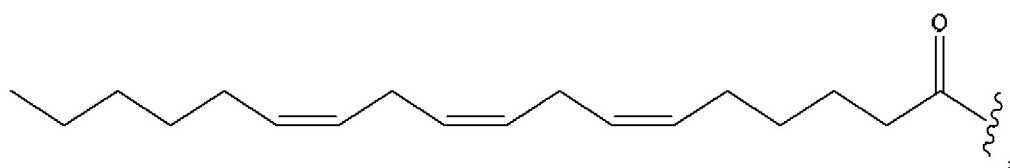
15



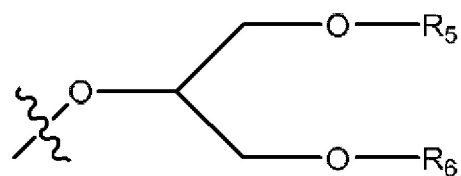
20



25

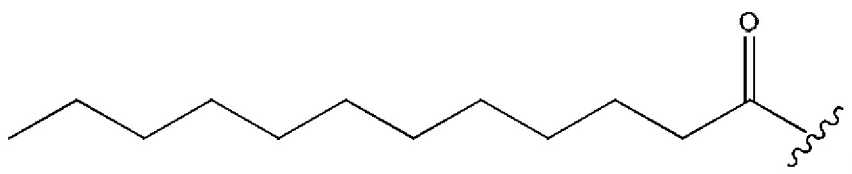


30



или

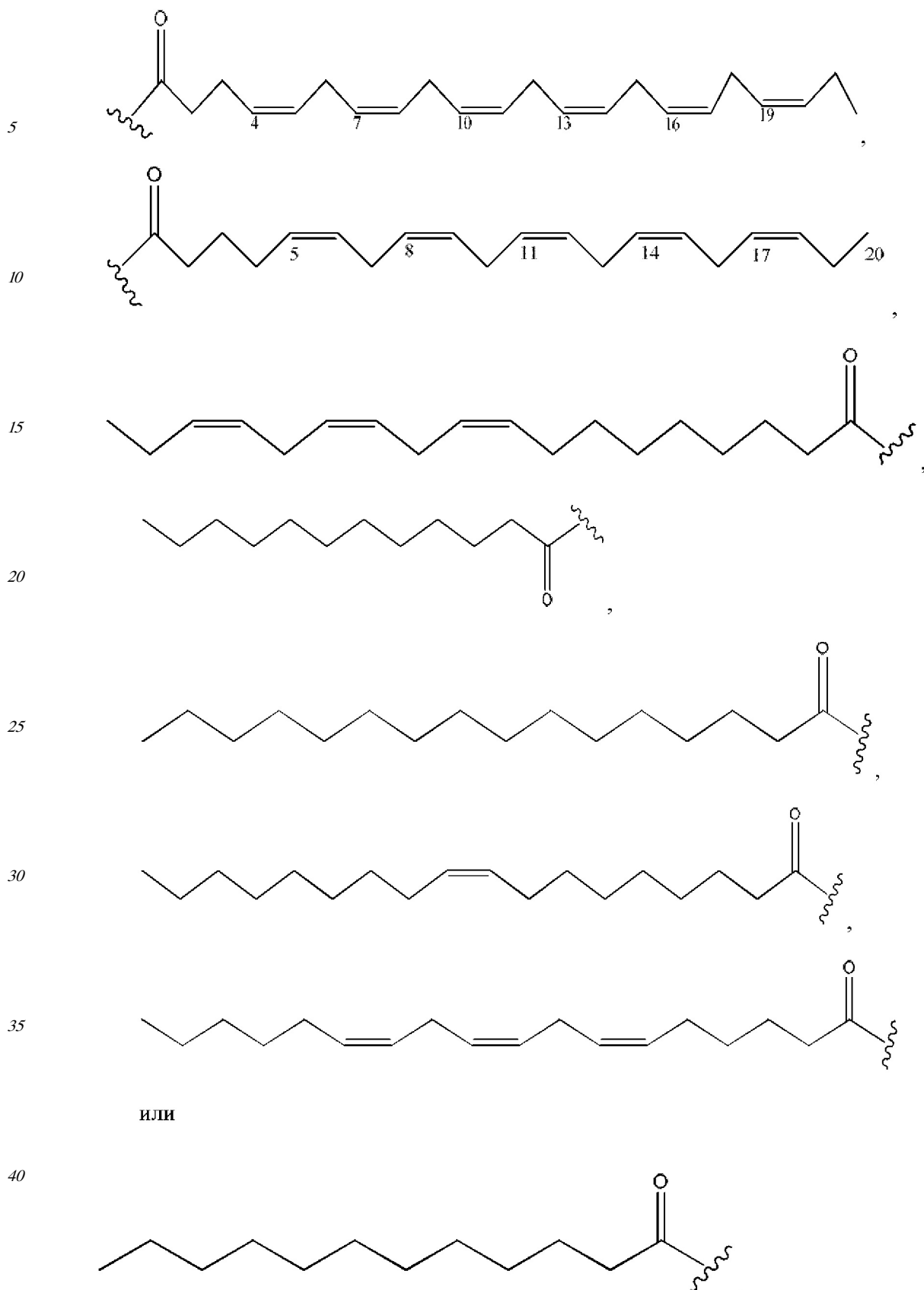
35



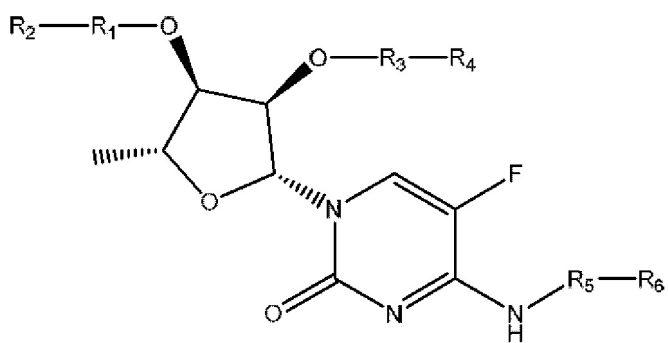
40

при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R_5 и R_6 независимо представляют собой

45



45 [0011] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединениям и композициям формулы III, или их фармацевтически приемлемым солям,

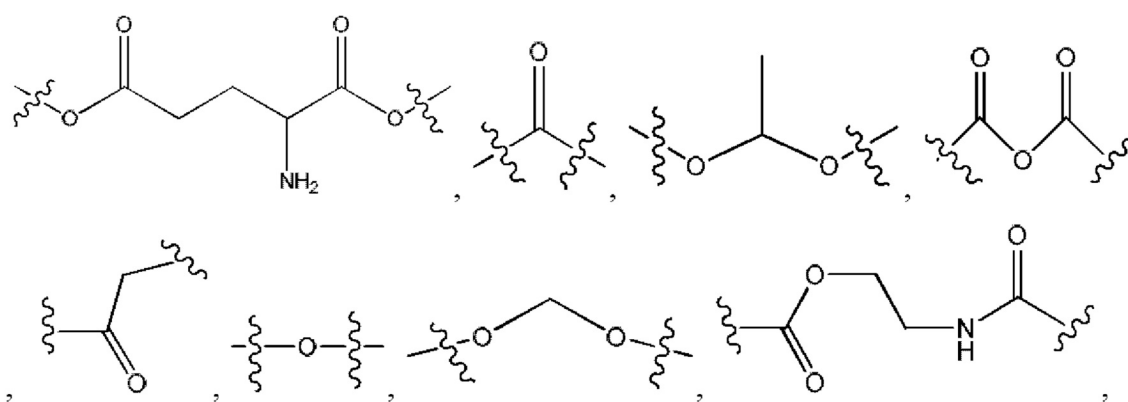


Формула III

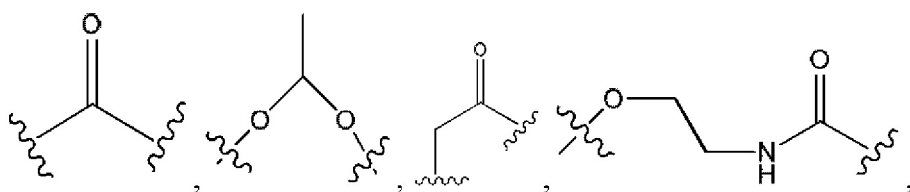
и их фармацевтически приемлемым гидратам, сольватам, пролекарствам, энантиомерам и стереоизомерам;

где

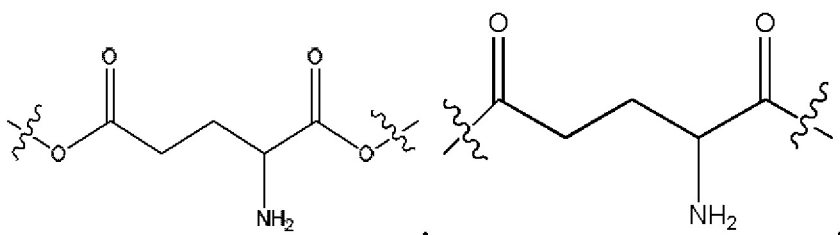
R₁, R₃, R₅ отсутствует или представляет собой CD₃, CD₂, H, D, O, OD, CD₃CO,



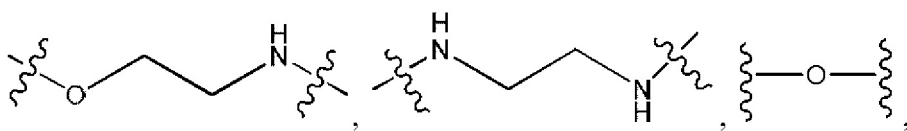
5



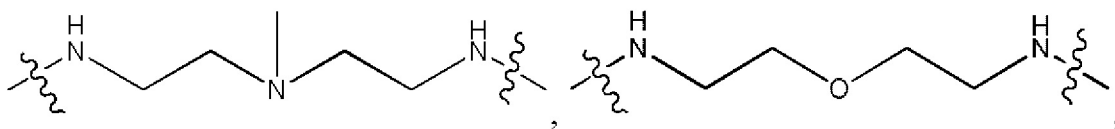
10



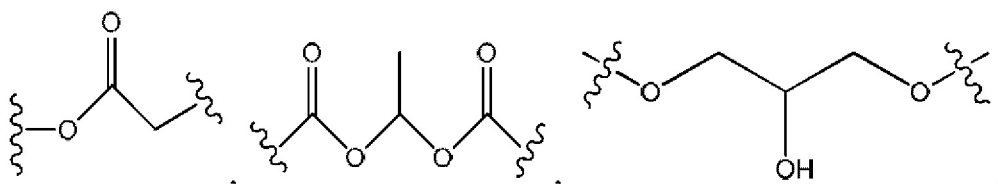
15



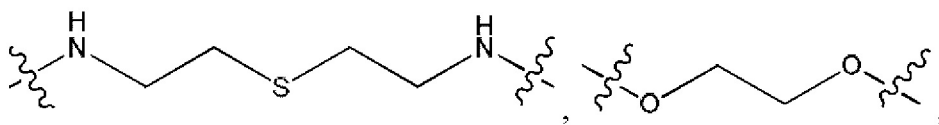
20



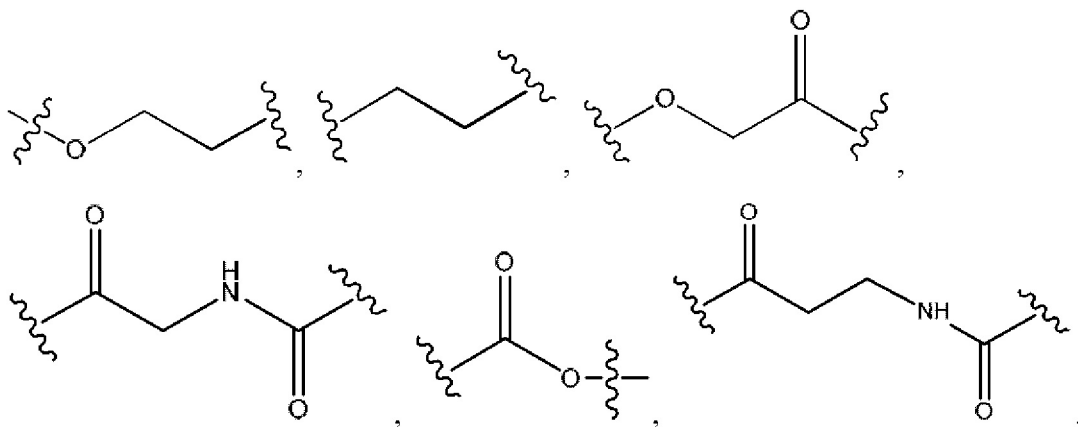
25



30

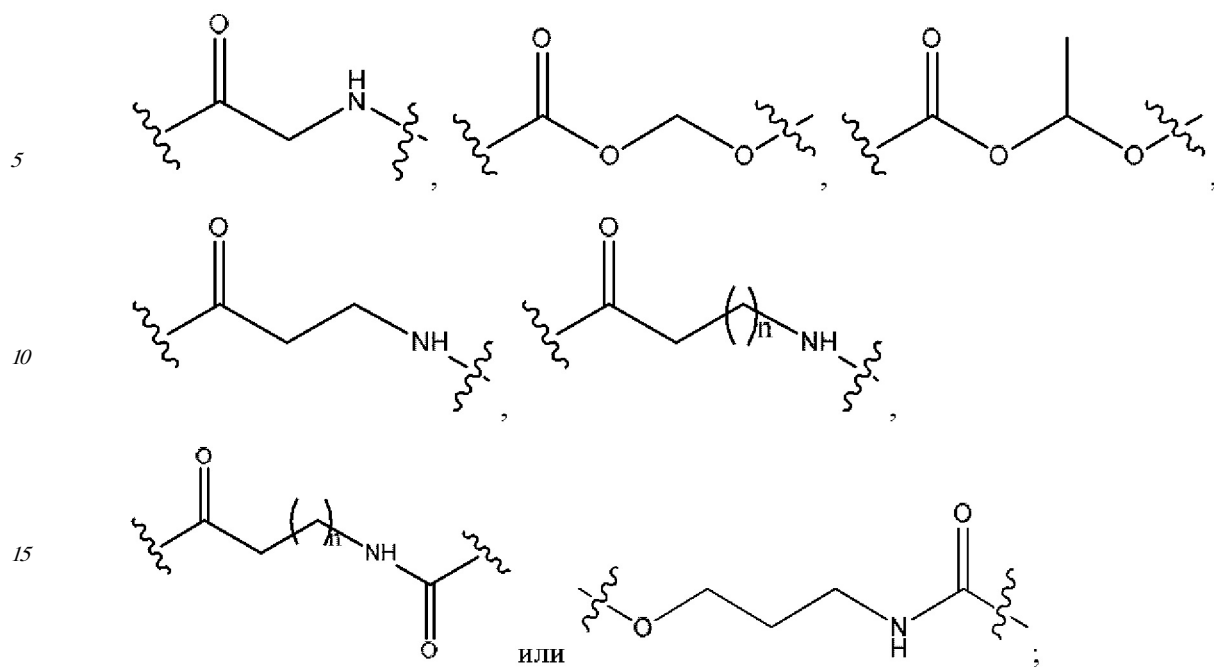


35

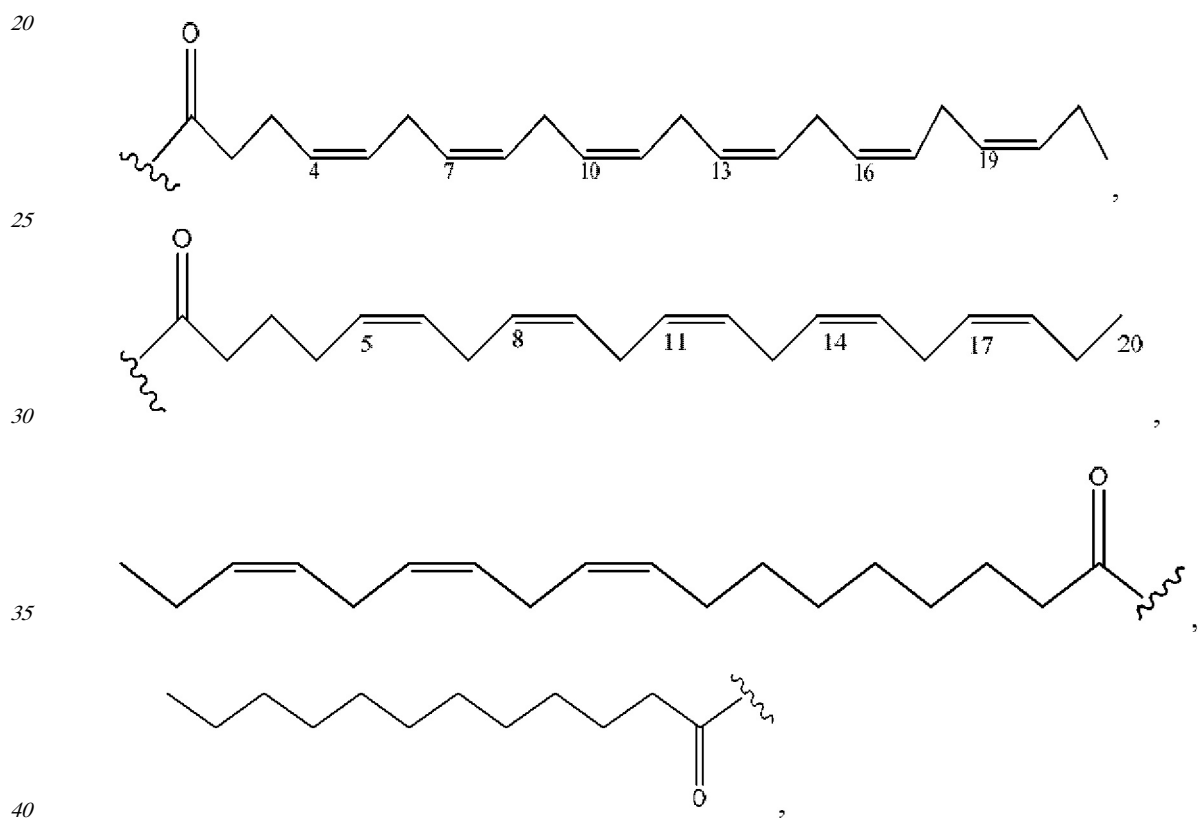


40

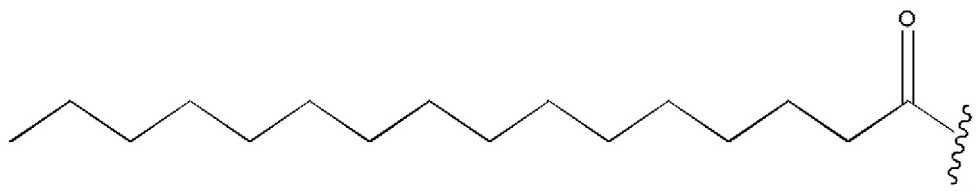
45



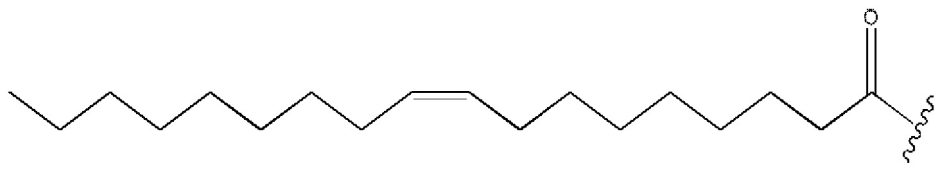
R_2, R_4 независимо представляют собой



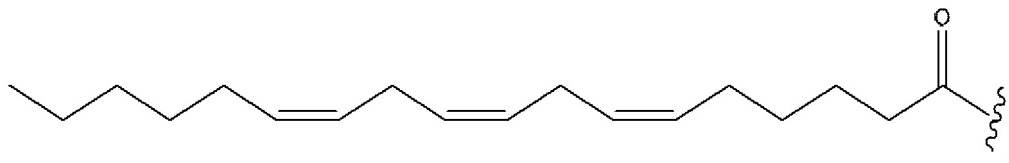
5



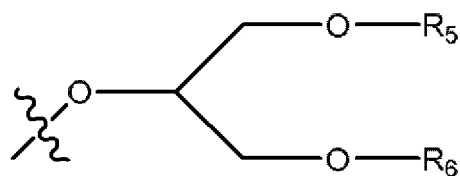
10



15

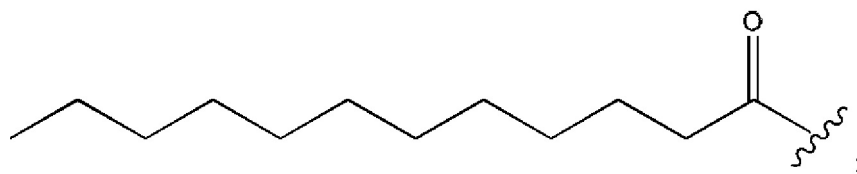


20



или

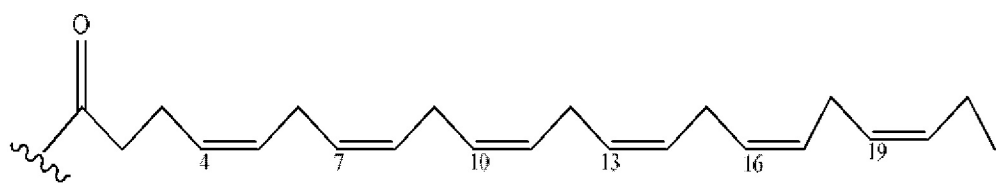
25



30

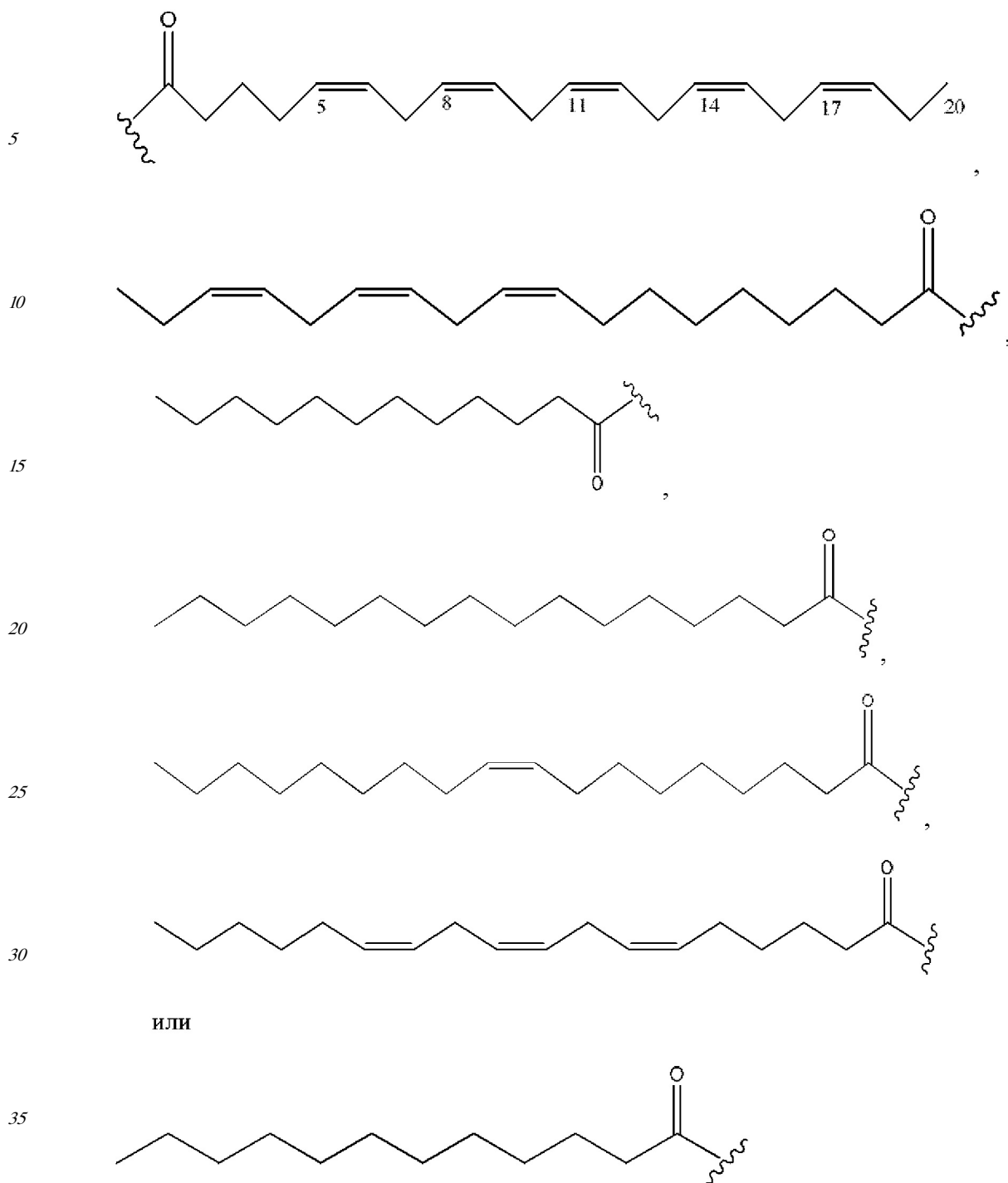
при условии, что
n представляет собой 0-12;
R₆ независимо отсутствует или представляет собой

35



40

45



[0012] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединениям и композициям формулы IV, или их фармацевтически приемлемым солям,



1.

2

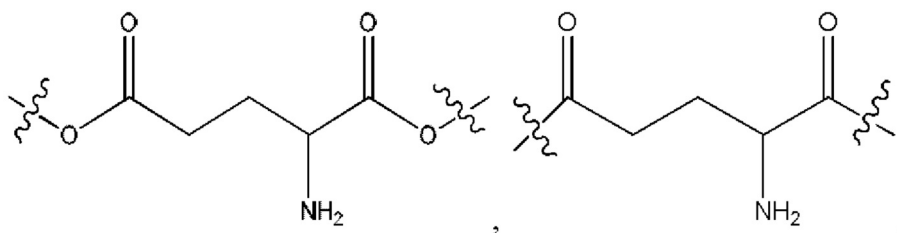
R₁, R₃, R₅, R₇ отсутствует или представляет собой CD₃, CD₂, H, D, O, OD, CD₃CO,



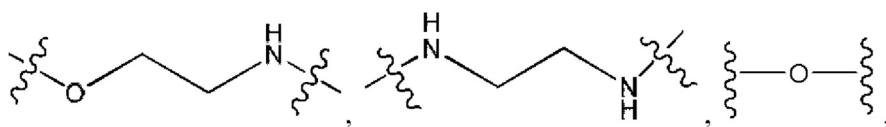
3

3.

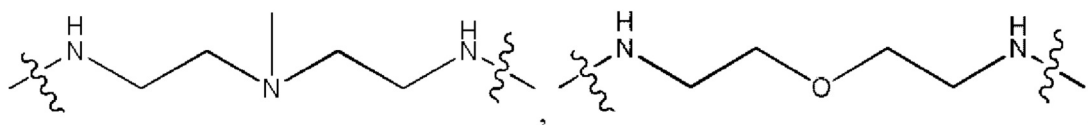
5



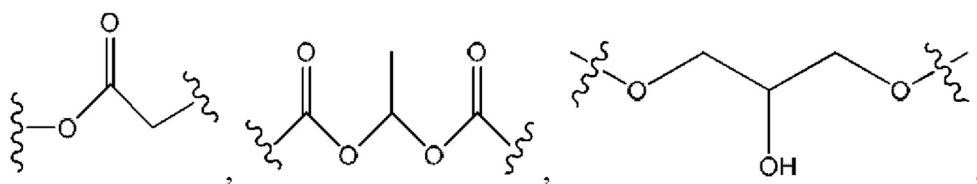
10



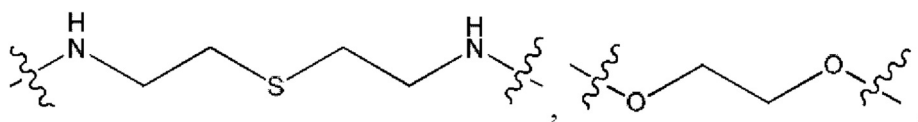
15



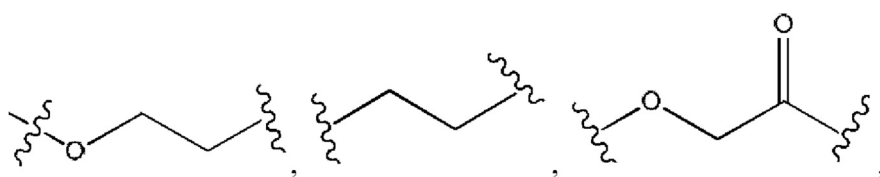
20



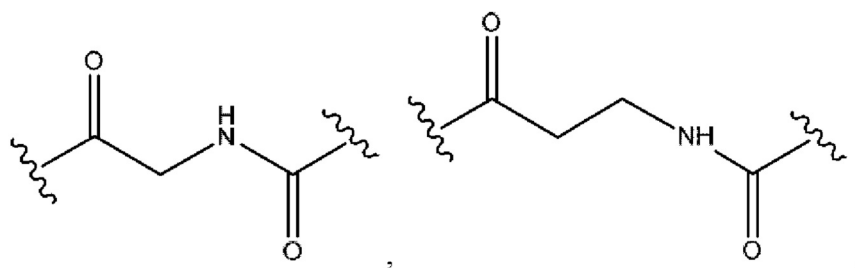
25



30

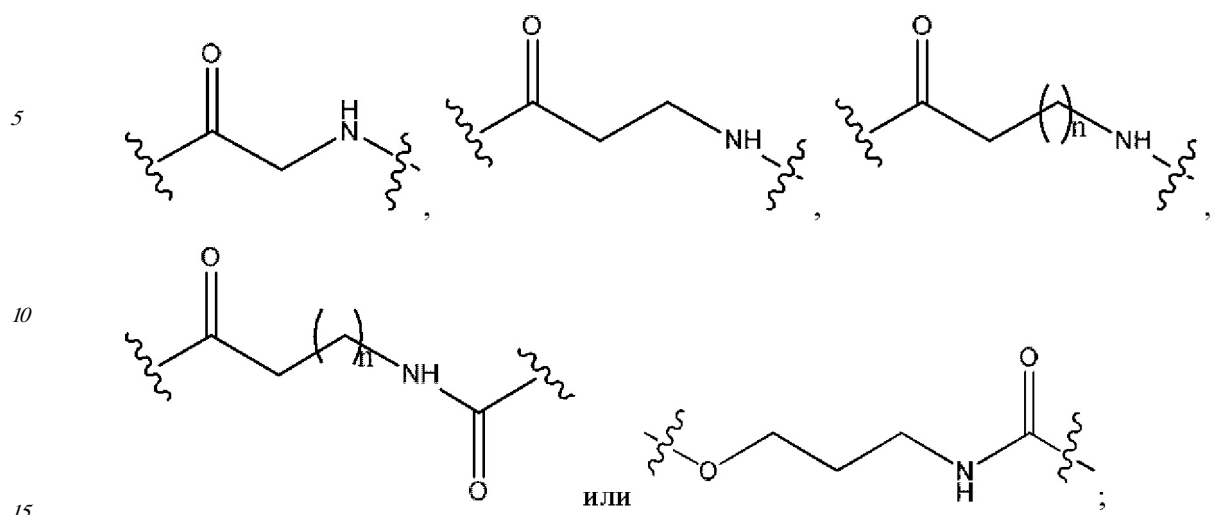


35

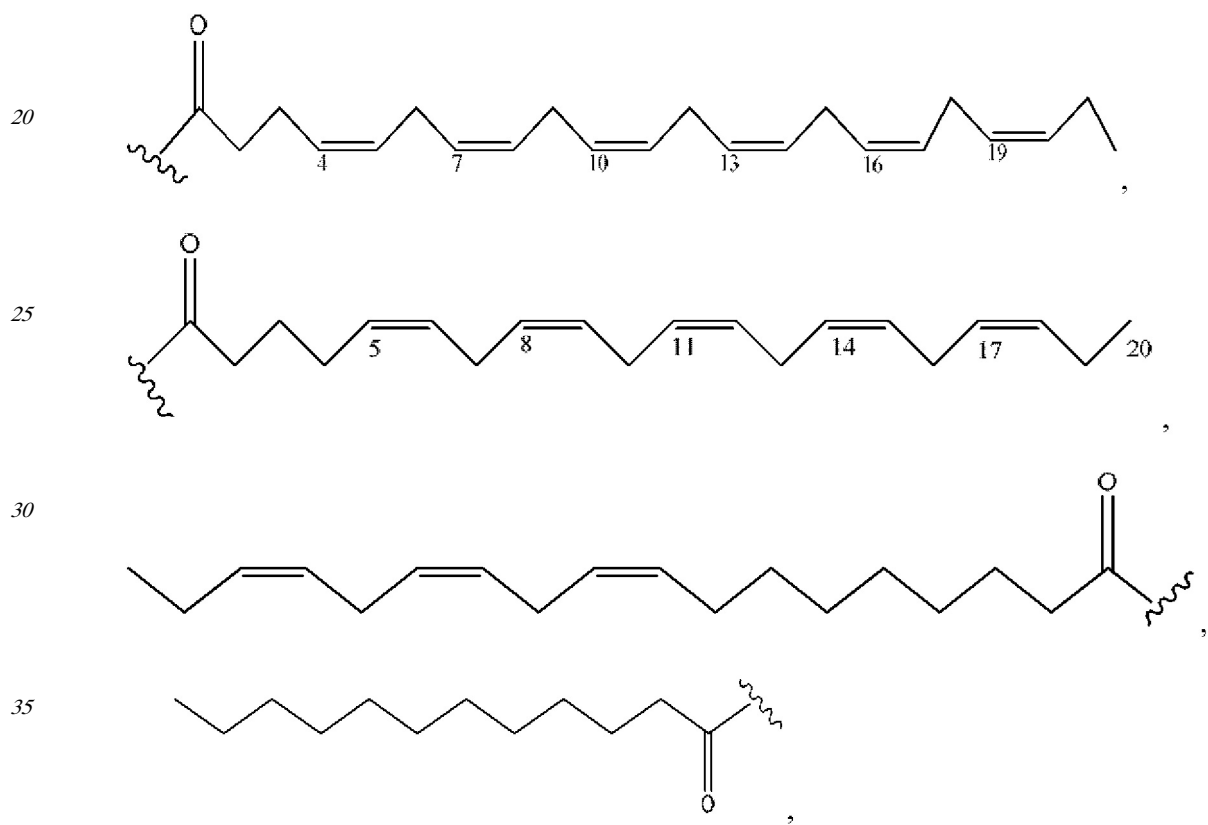


40

45

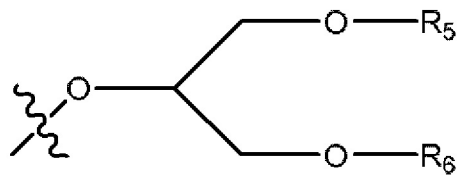
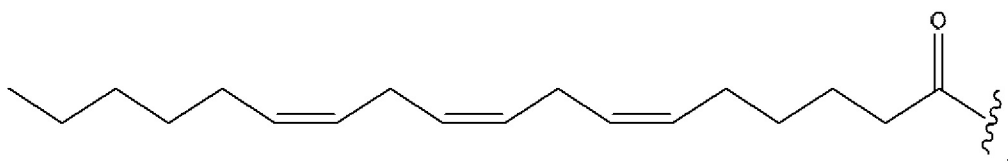
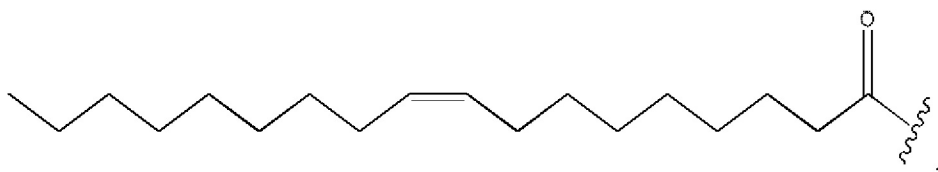
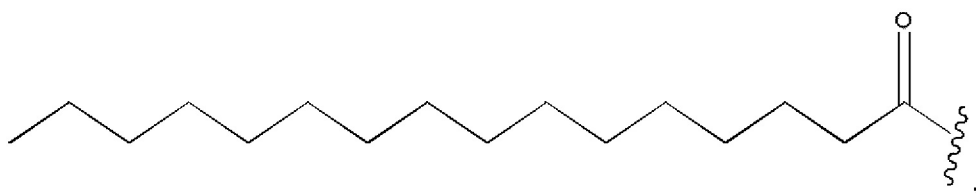


R_2, R_4, R_6, R_8 независимо представляют собой

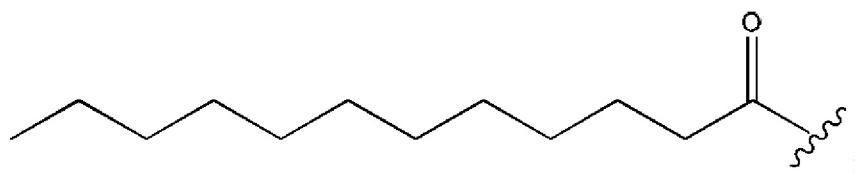


40

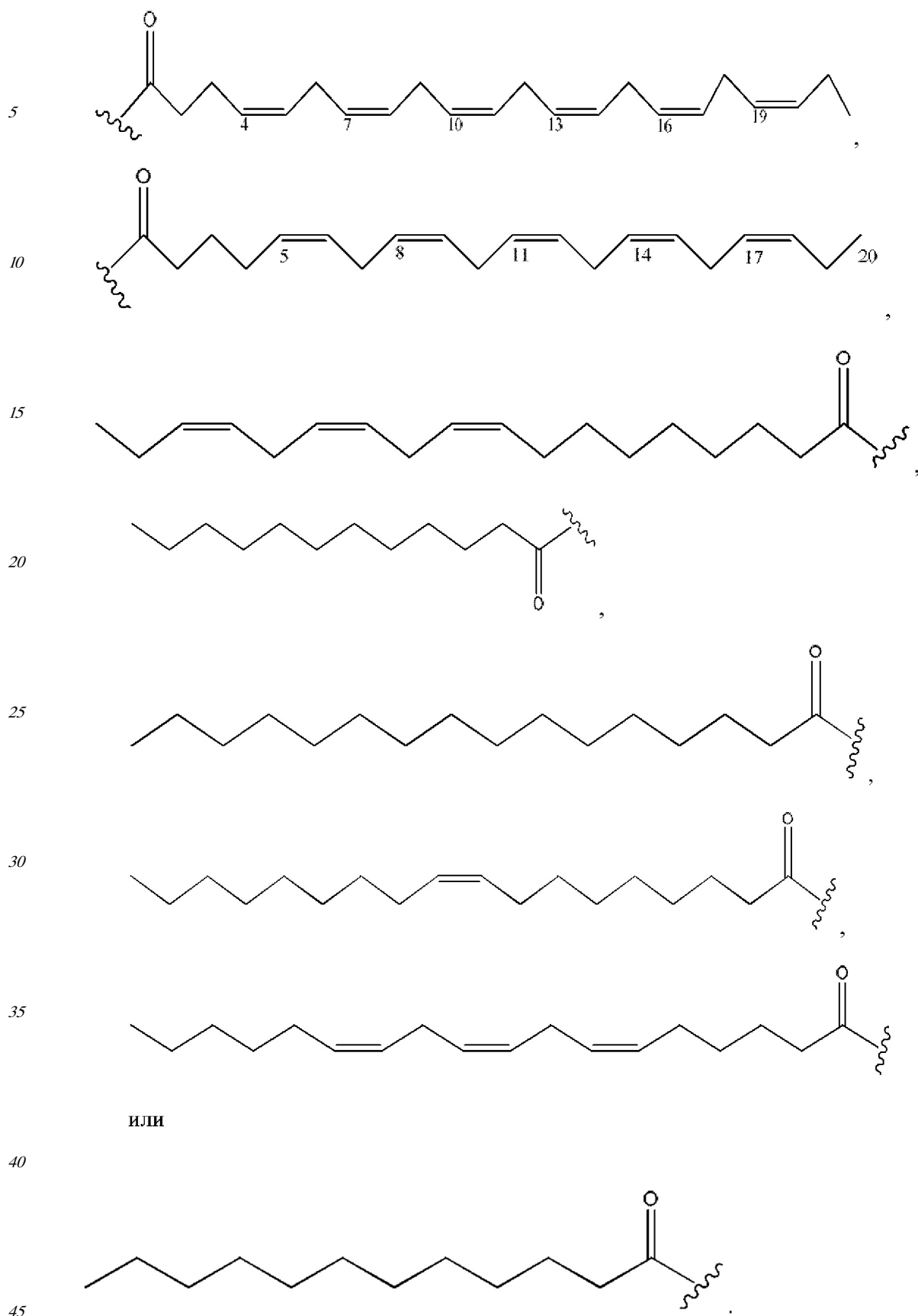
45



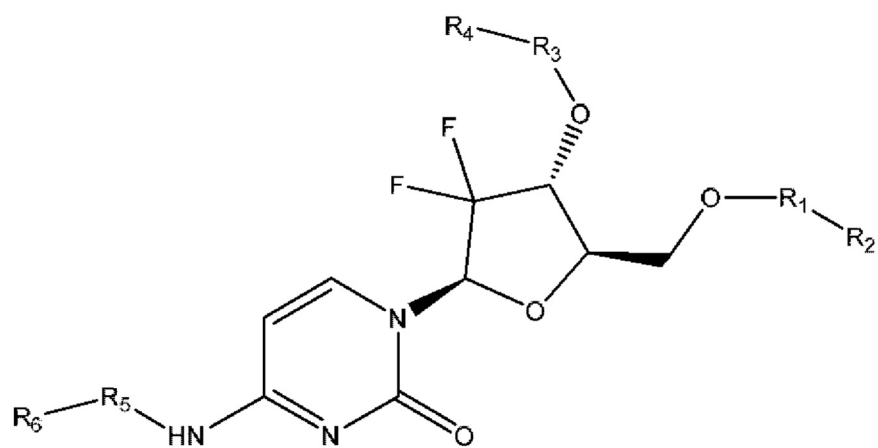
или



при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R_5 и R_6 независимо представляют собой



[0013] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединениям и композициям формулы V, или их фармацевтически приемлемым солям,

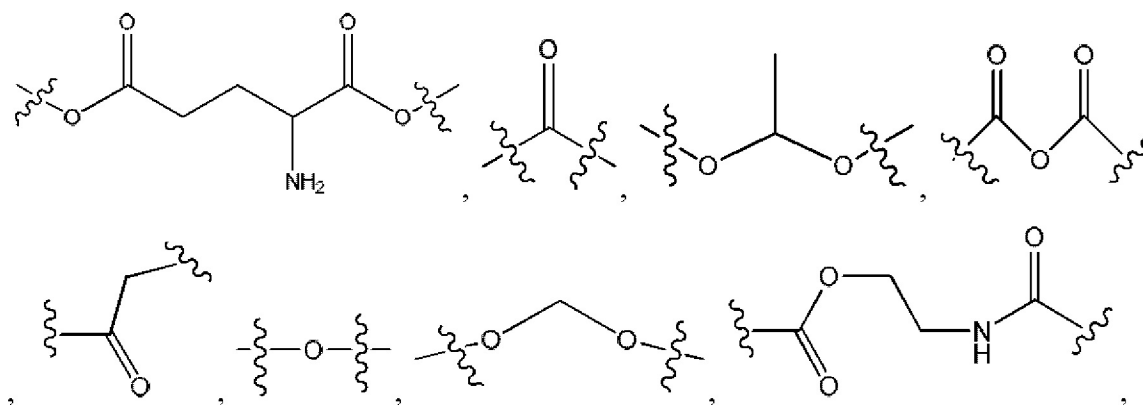


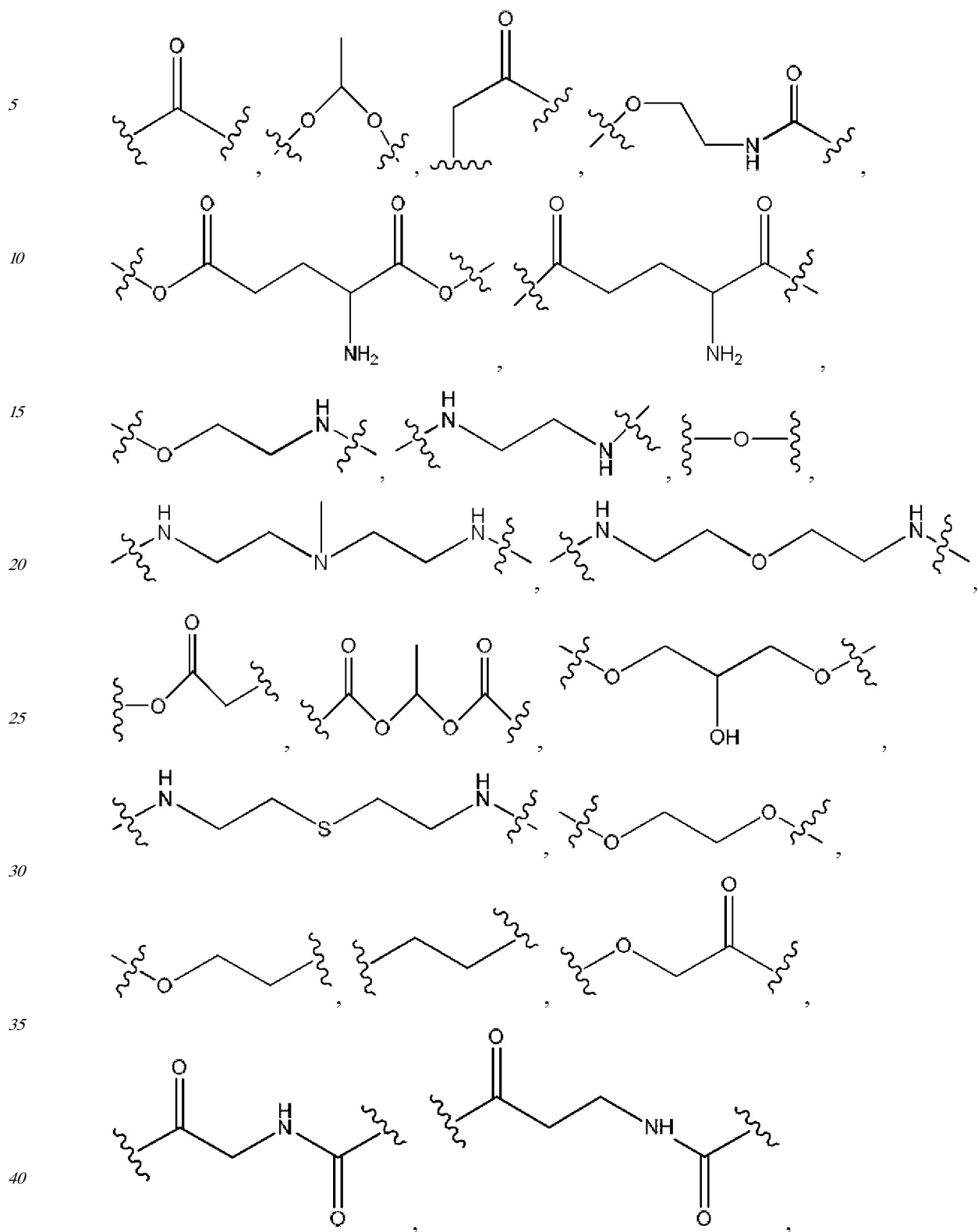
Формула V

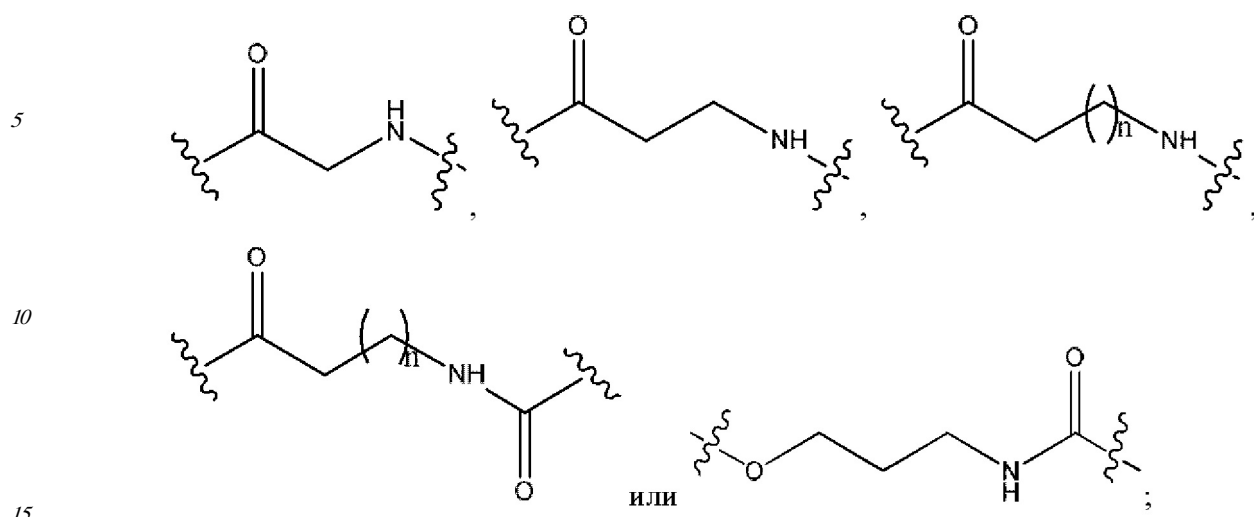
и их фармацевтически приемлемым гидратам, сольватам, пролекарствам, энантиомерам и стереоизомерам;

где

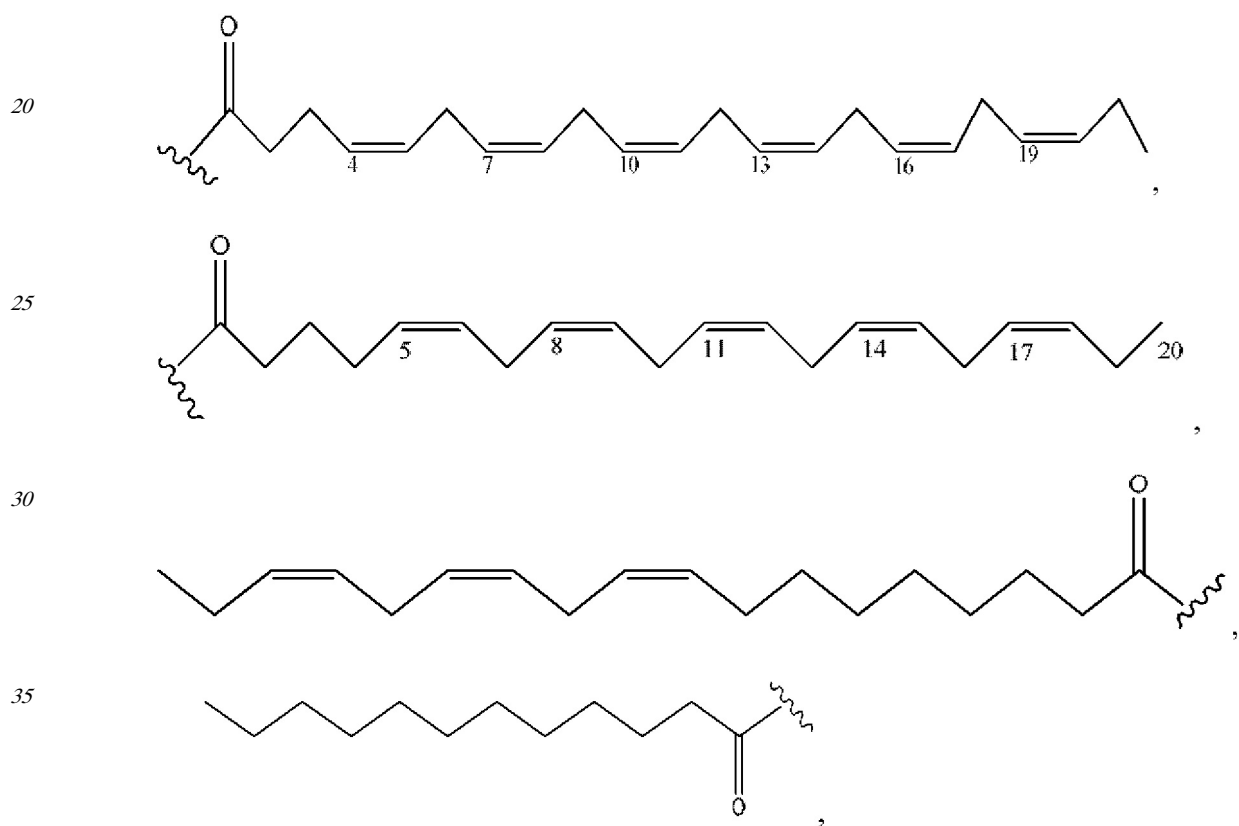
R_1, R_3, R_5 отсутствует или представляет собой $CD_3, CD_2, H, D, O, OD, CD_3CO,$







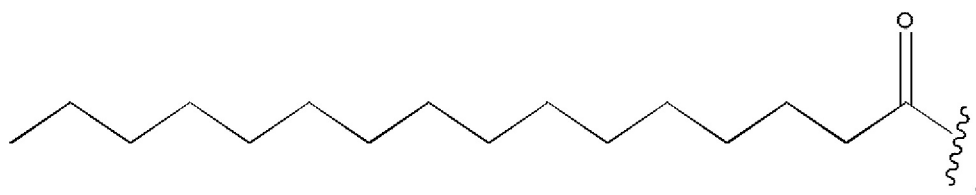
$\text{R}_2, \text{R}_4, \text{R}_6$ независимо представляют собой



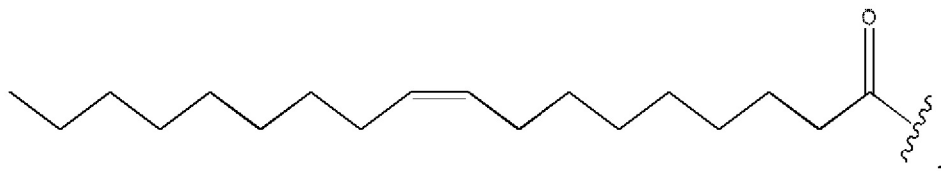
40

45

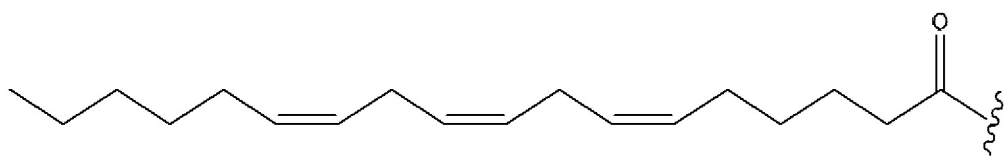
5



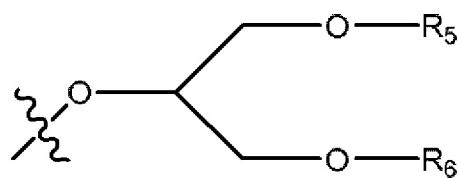
10



15

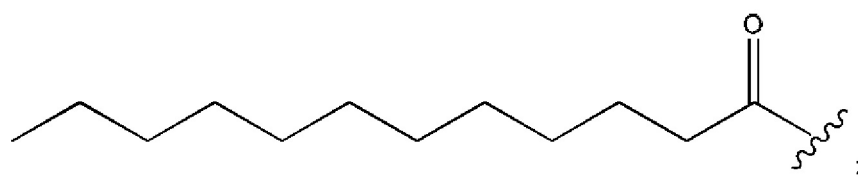


20



или

25



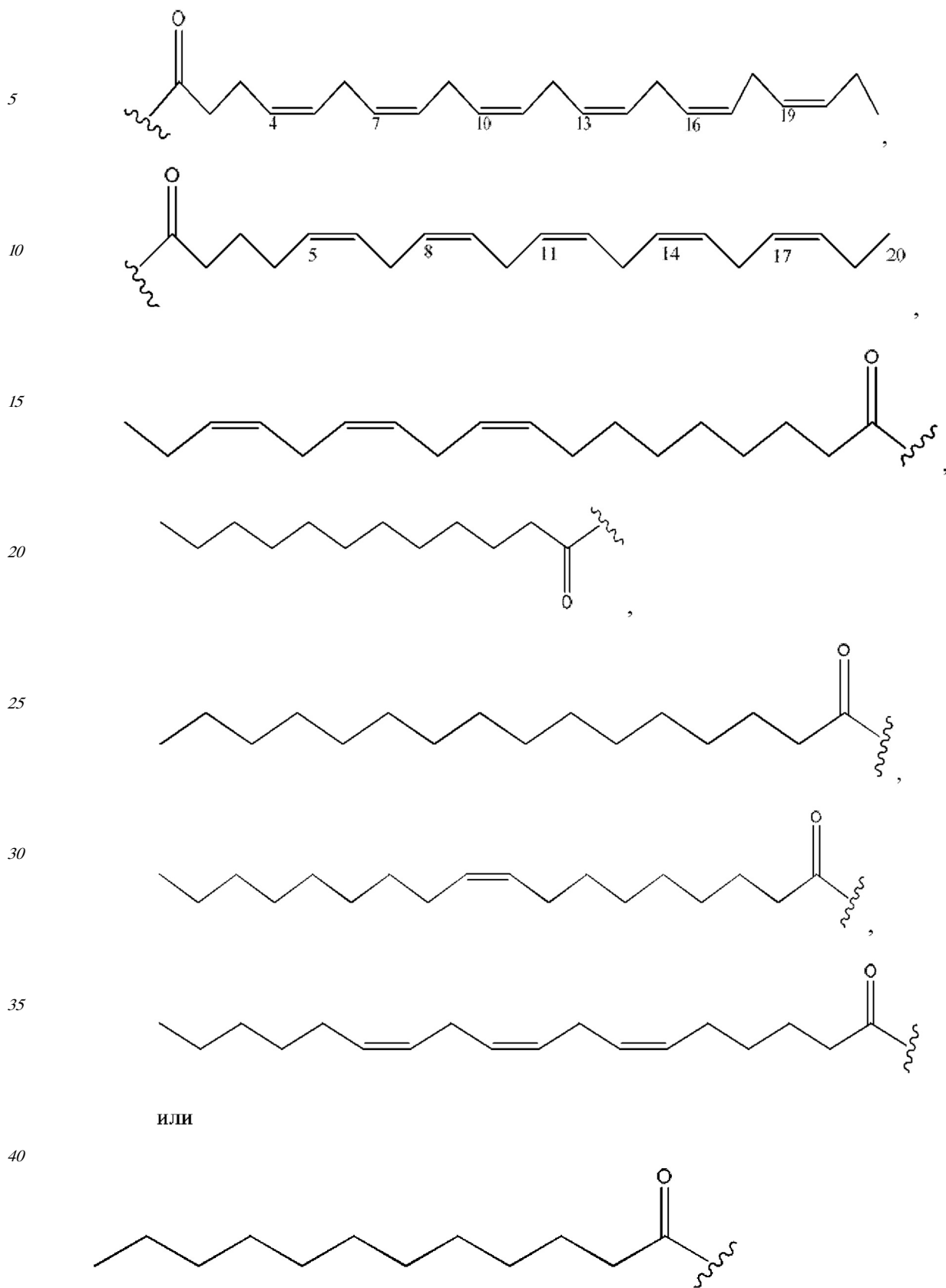
30

при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R_5 и R_6 независимо представляют собой

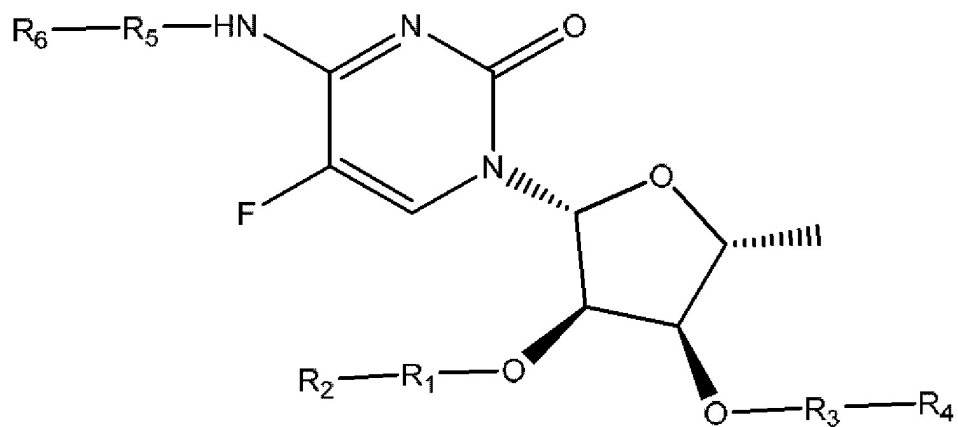
35

40

45



[0014] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединениям и композициям формулы VI, или их фармацевтически приемлемым солям,

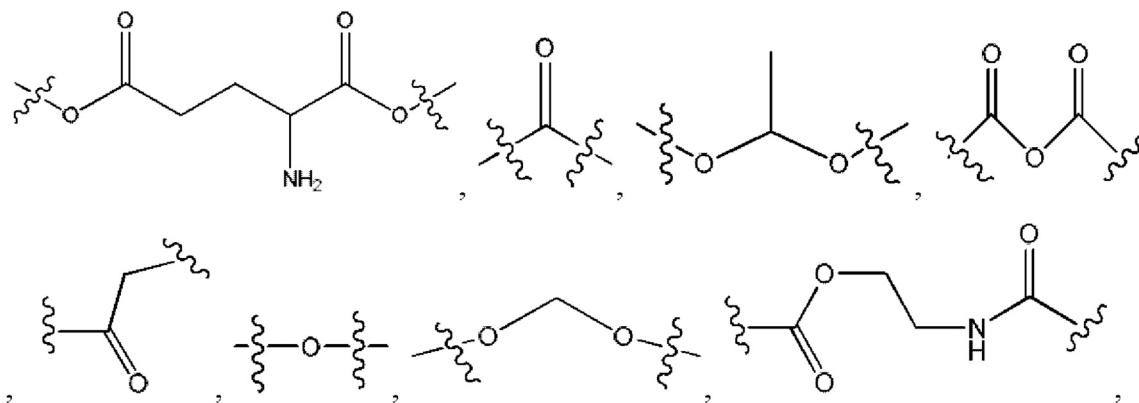


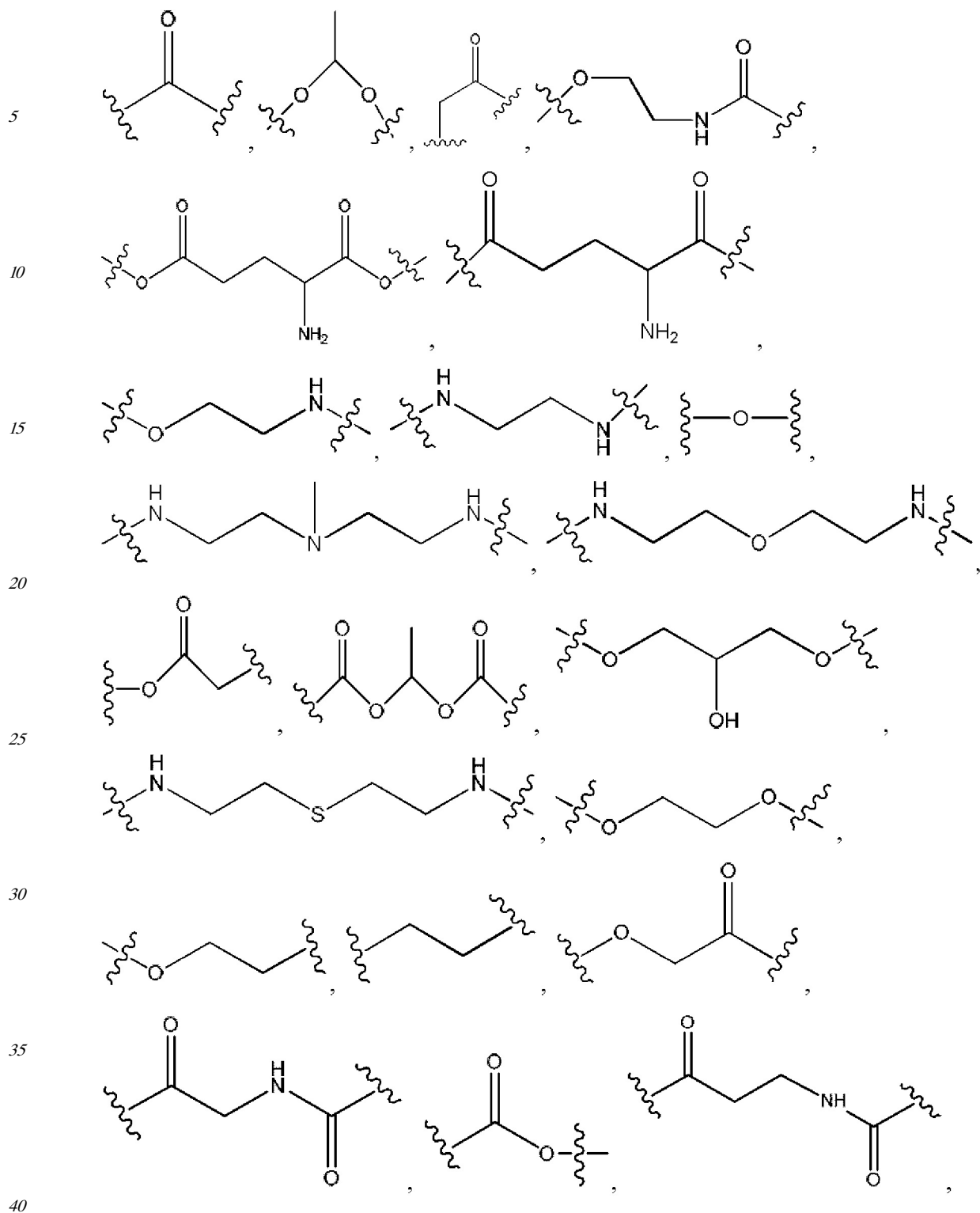
Формула VI

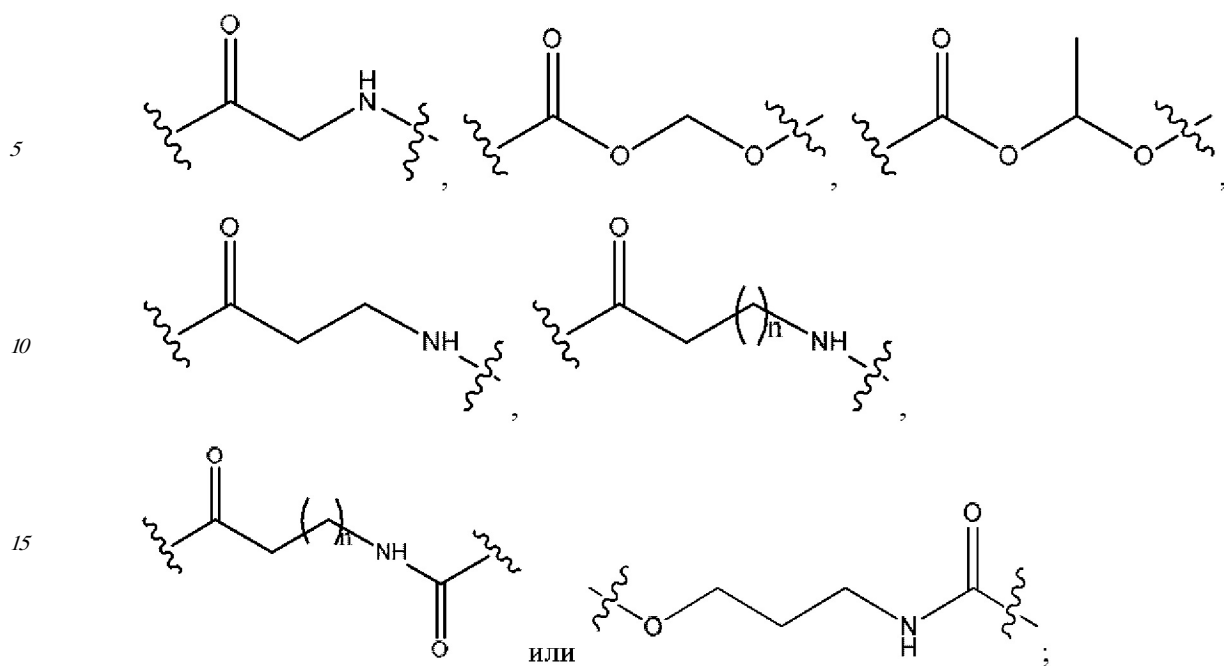
и их фармацевтически приемлемым гидратам, сольватам, пролекарствам, энантиомерам и стереоизомерам;

где

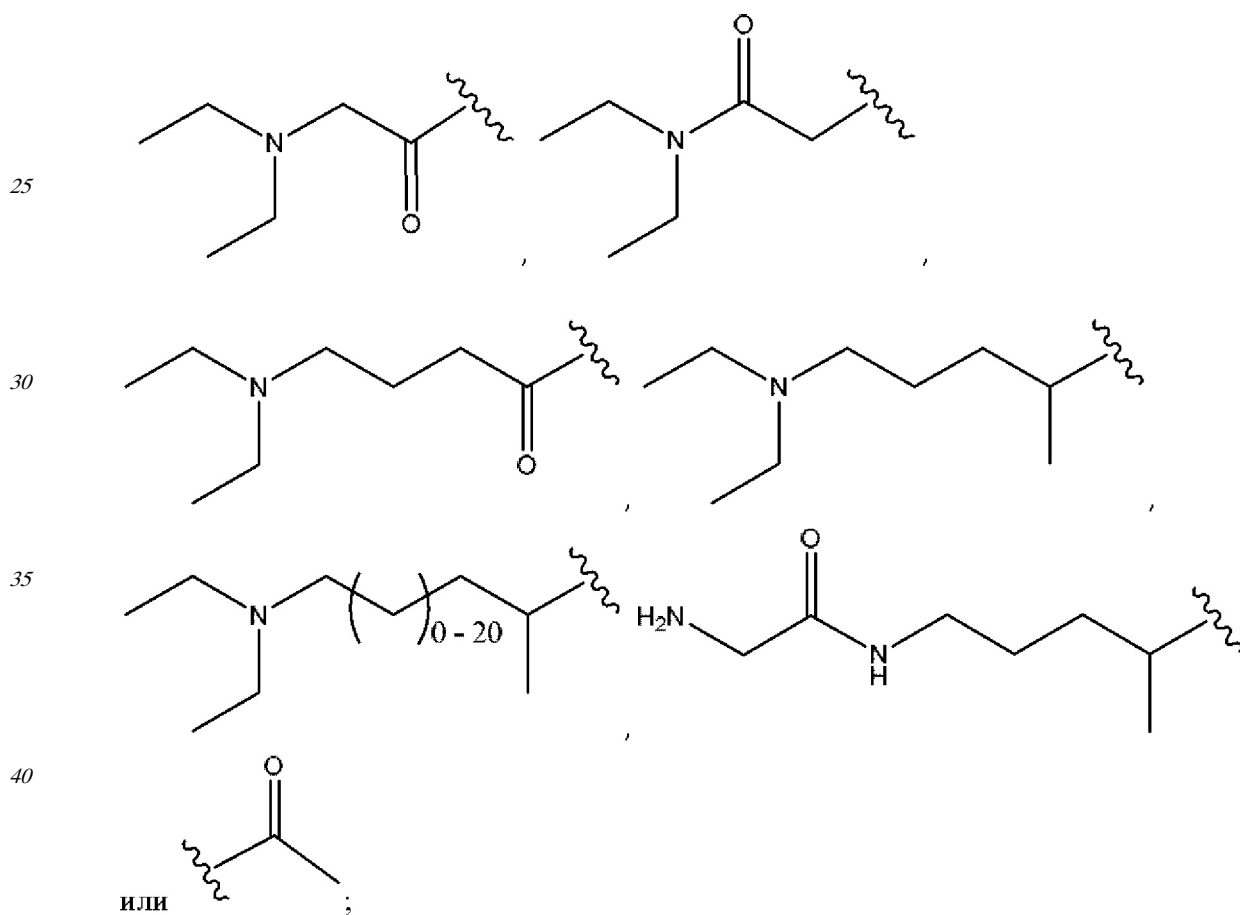
R_1, R_3, R_5 отсутствует или представляет собой $CD_3, CD_2, H, D, O, OD, CD_3CO,$



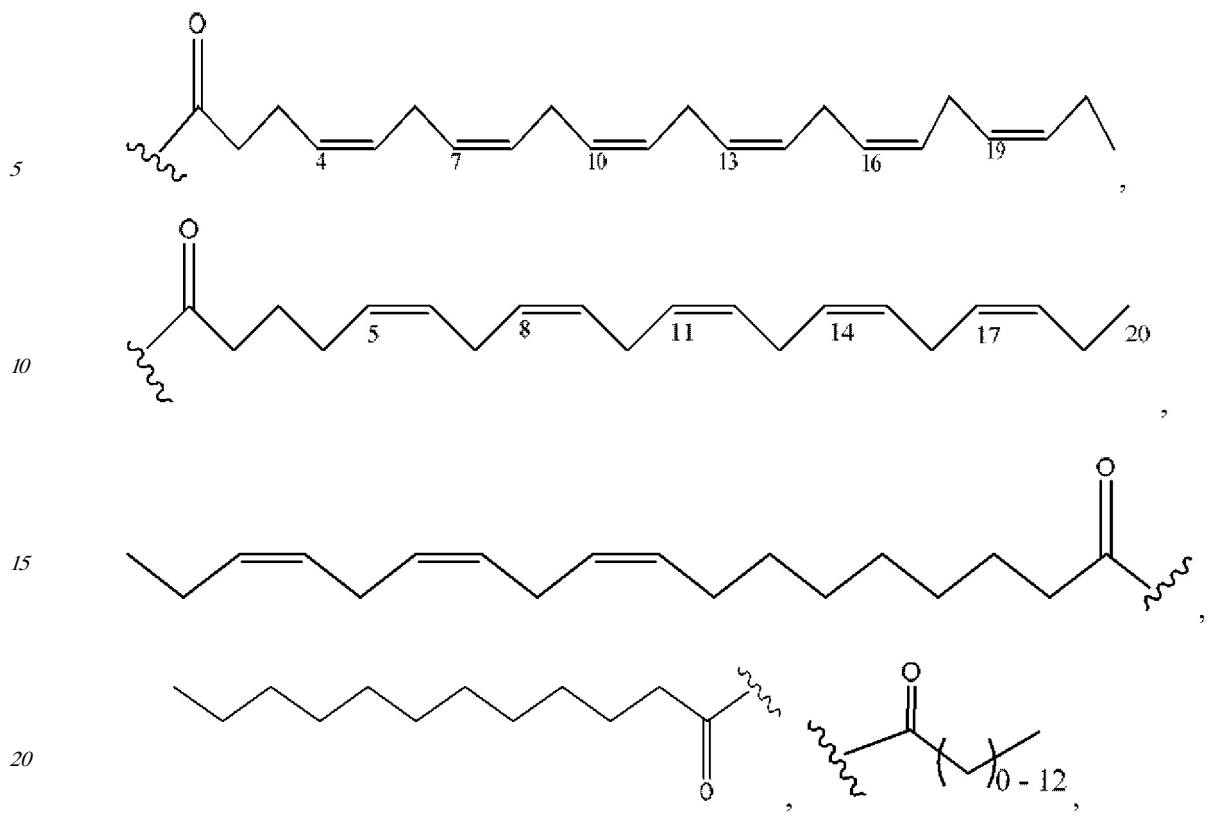




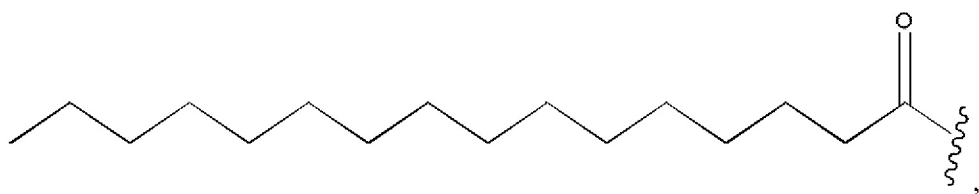
R_2 , R_4 независимо представляет собой



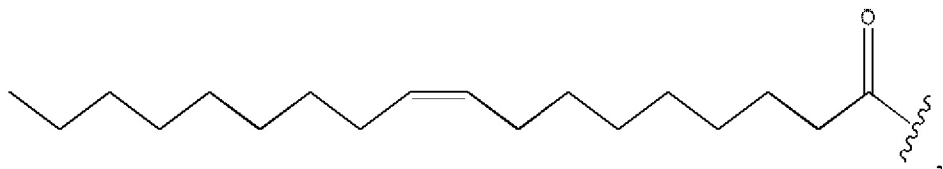
R_6 независимо отсутствует или представляет собой H, D,



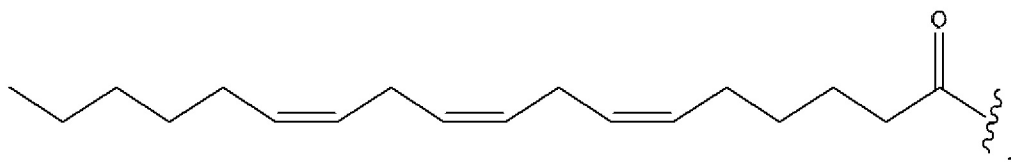
5



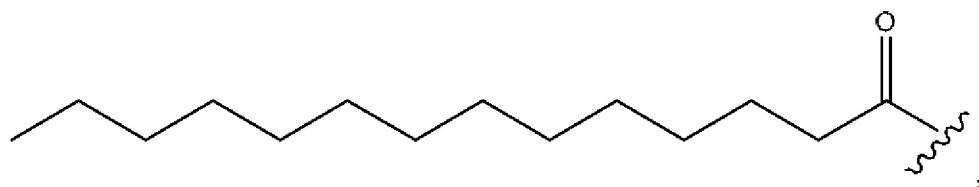
10



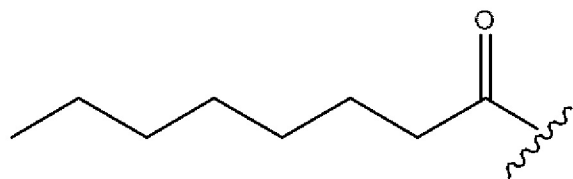
15



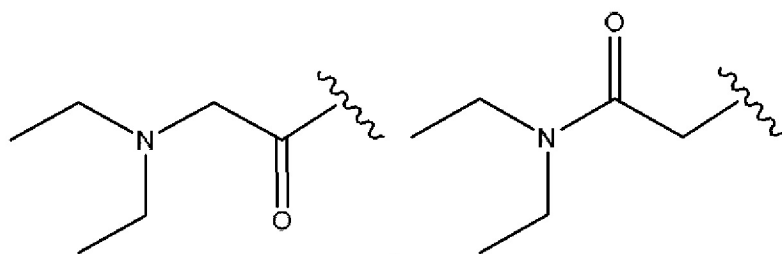
20



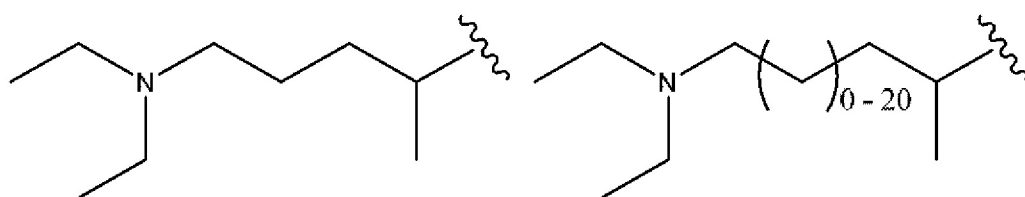
25



30

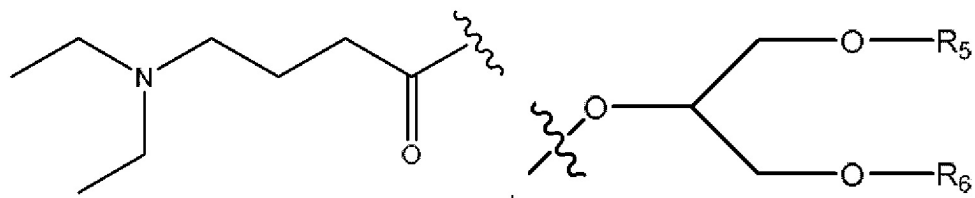
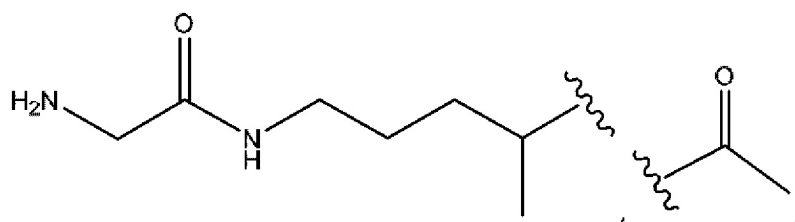


35

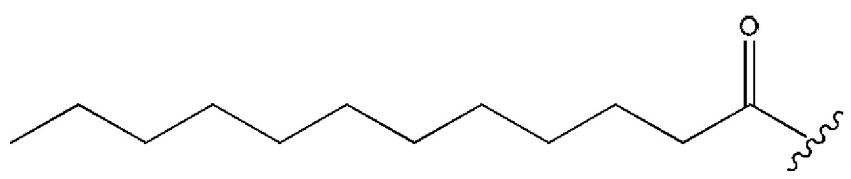


40

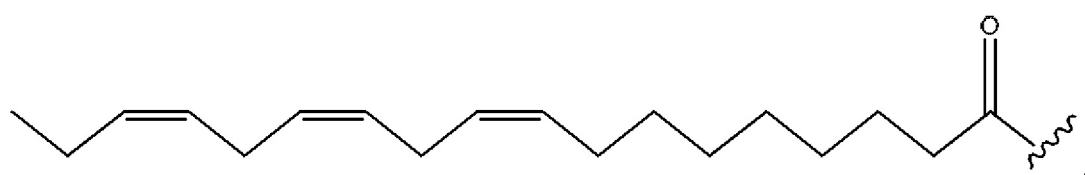
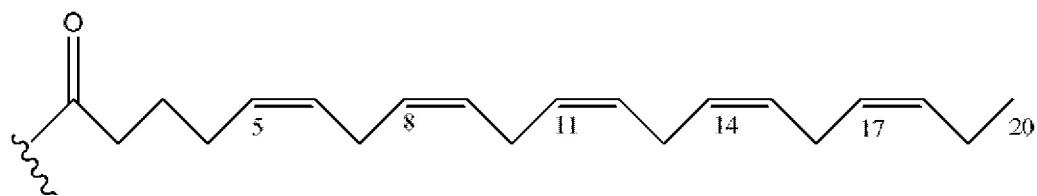
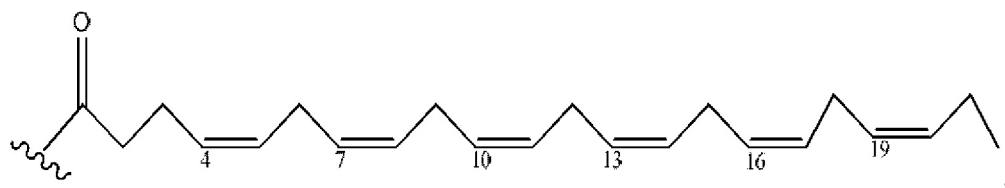
45

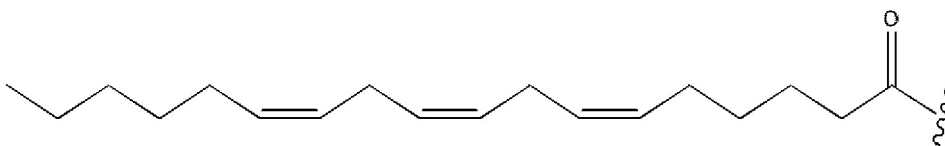
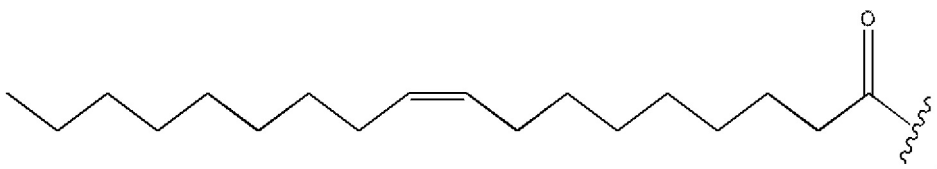
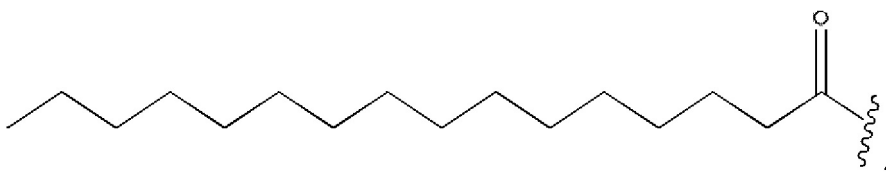
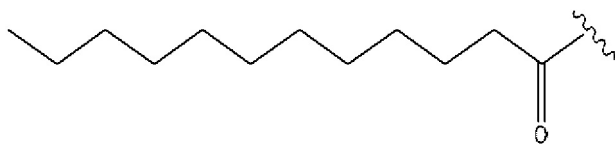


или

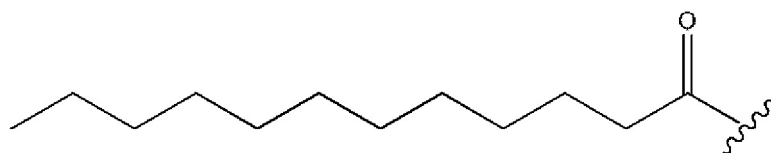


20 При условии, что
n представляет собой 0-12;
R₅ и R₆ независимо представляют собой

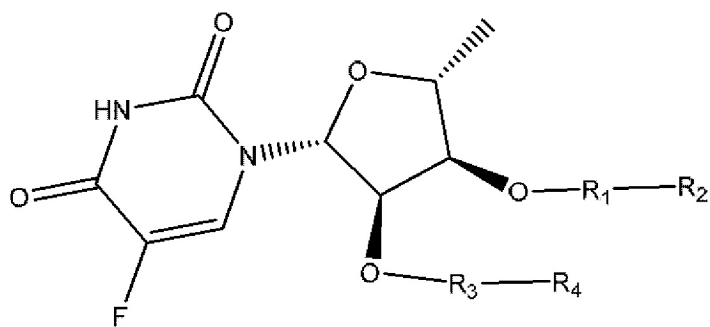




или



[0015] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединениям и композициям формулы VII, или их фармацевтически приемлемым солям,



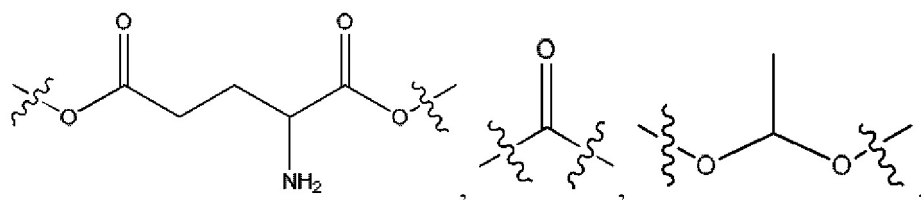
Формула VII

и фармацевтически приемлемым гидратам, сольватам, пролекарствам, энантиомерам и стереоизомерам;

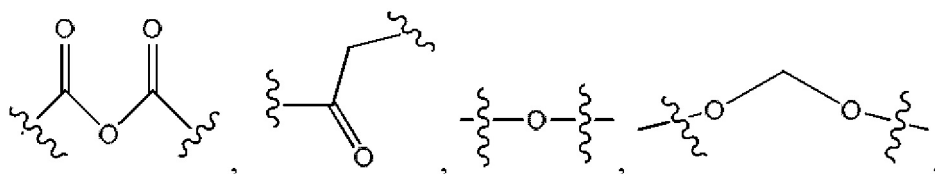
где

R₁, R₃ отсутствует или представляет собой CD₃, CD₂, H, D, O, OD, CD₃CO,

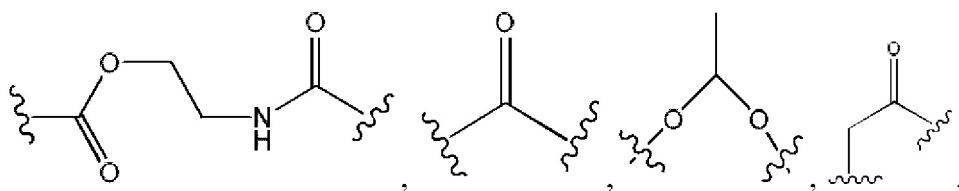
5



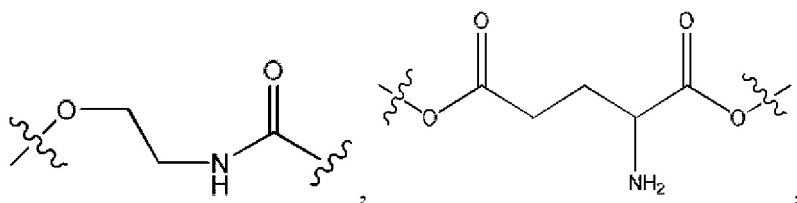
10



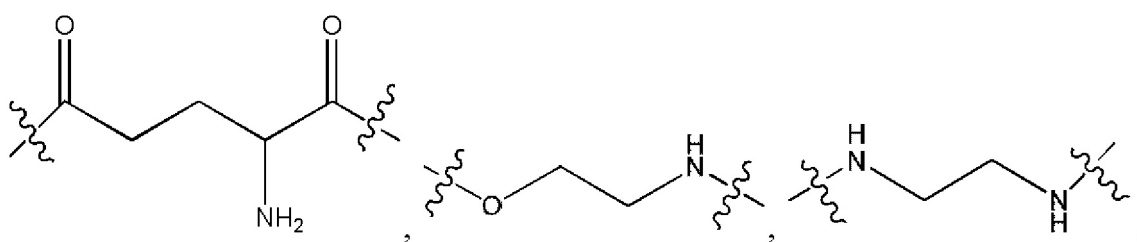
15



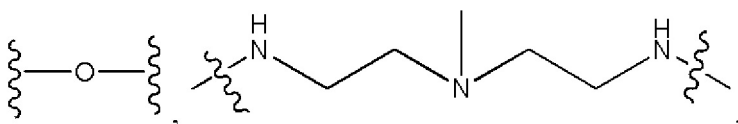
20



25



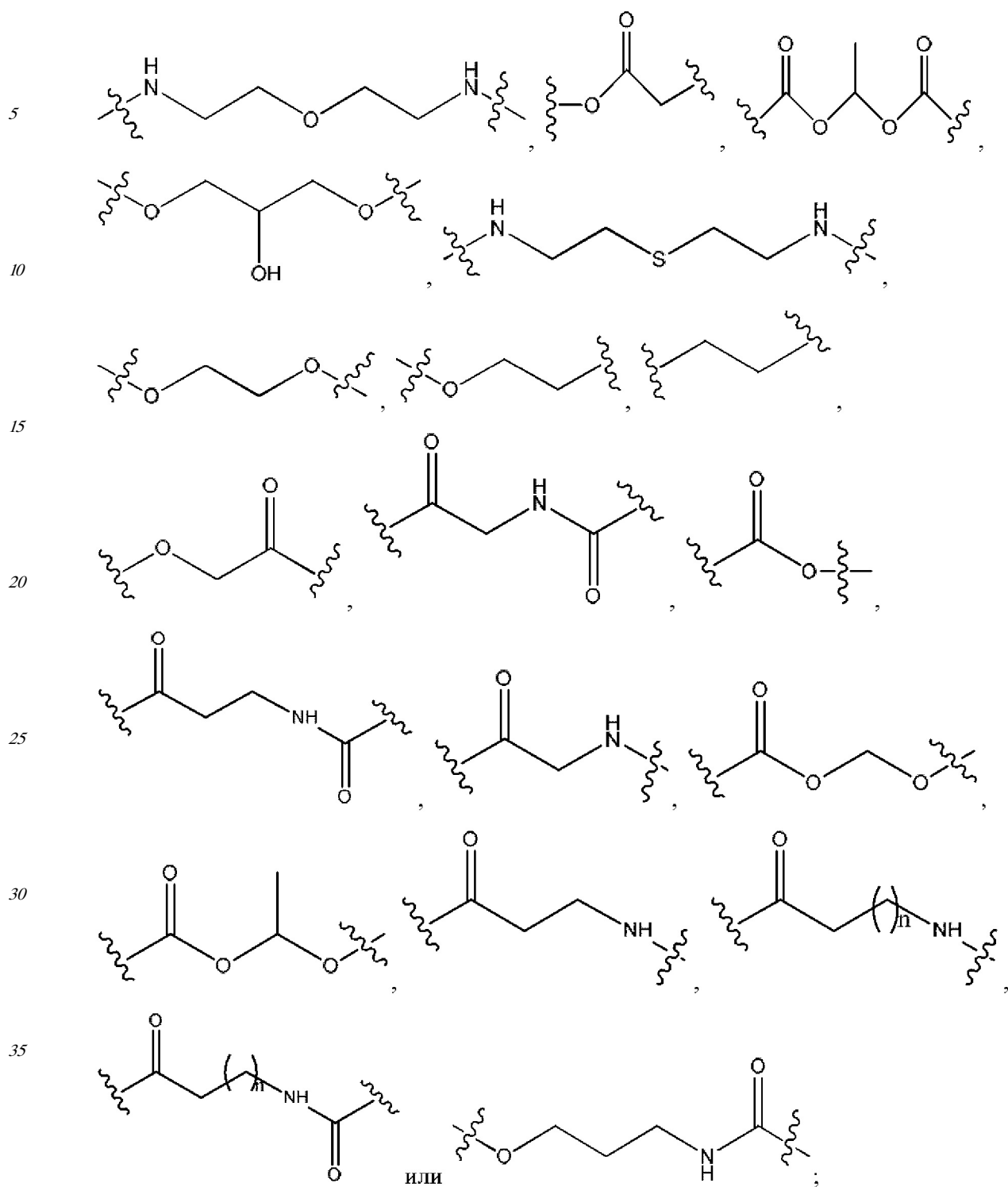
30



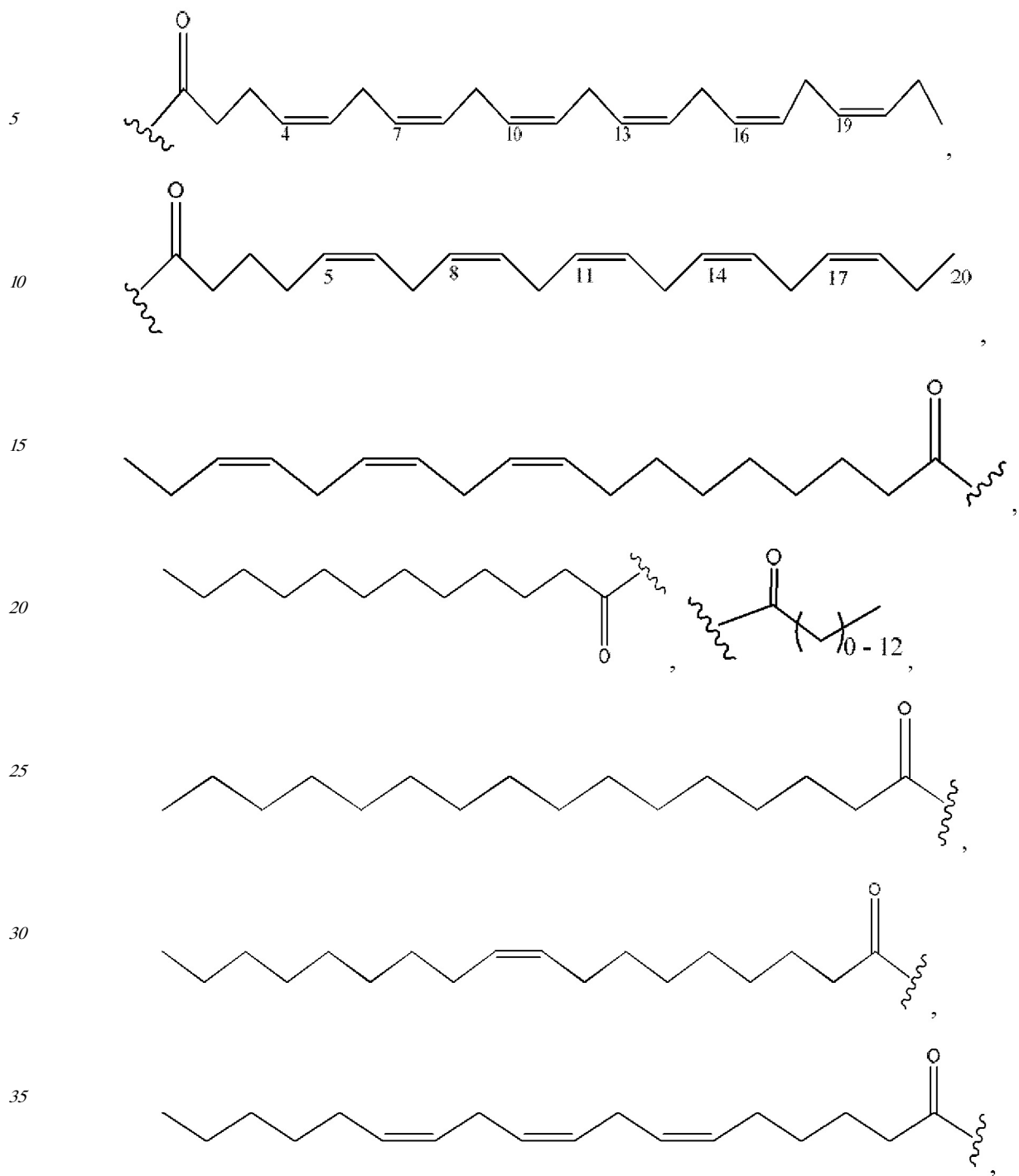
35

40

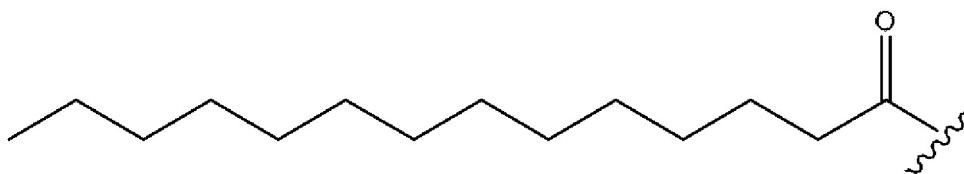
45



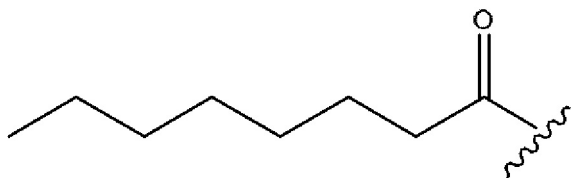
R_2 , R_4 независимо представляют собой



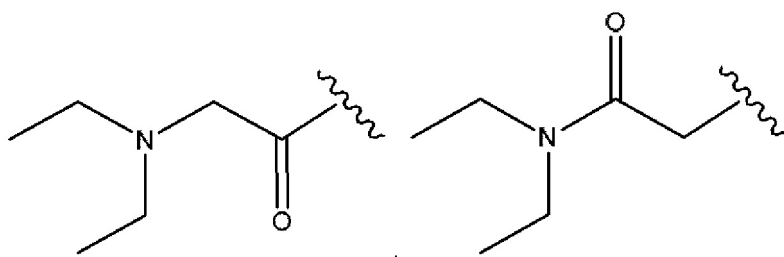
5



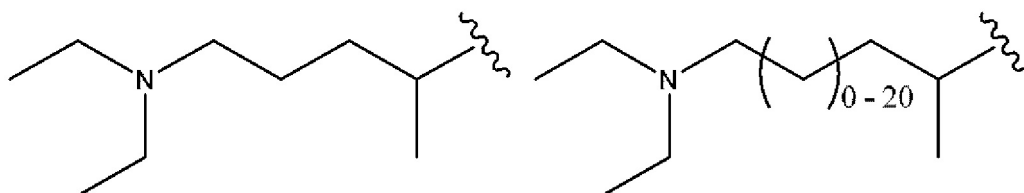
10



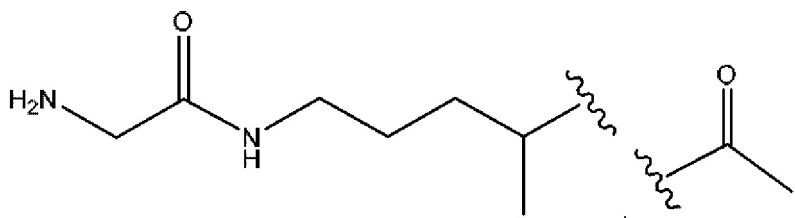
15



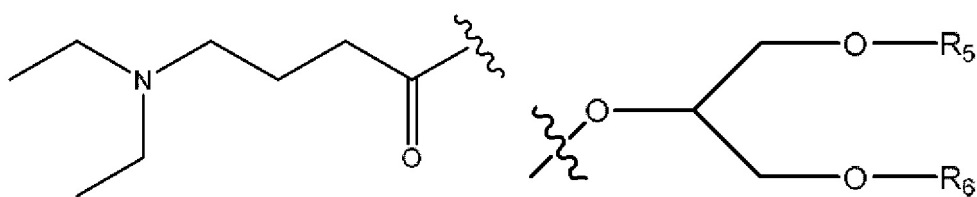
20



25



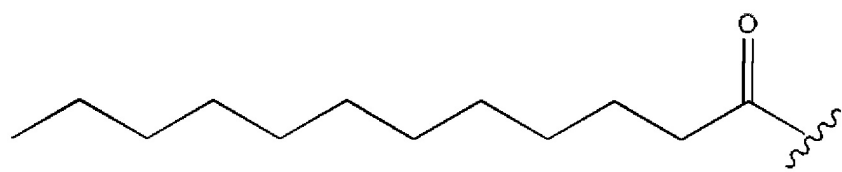
30



35

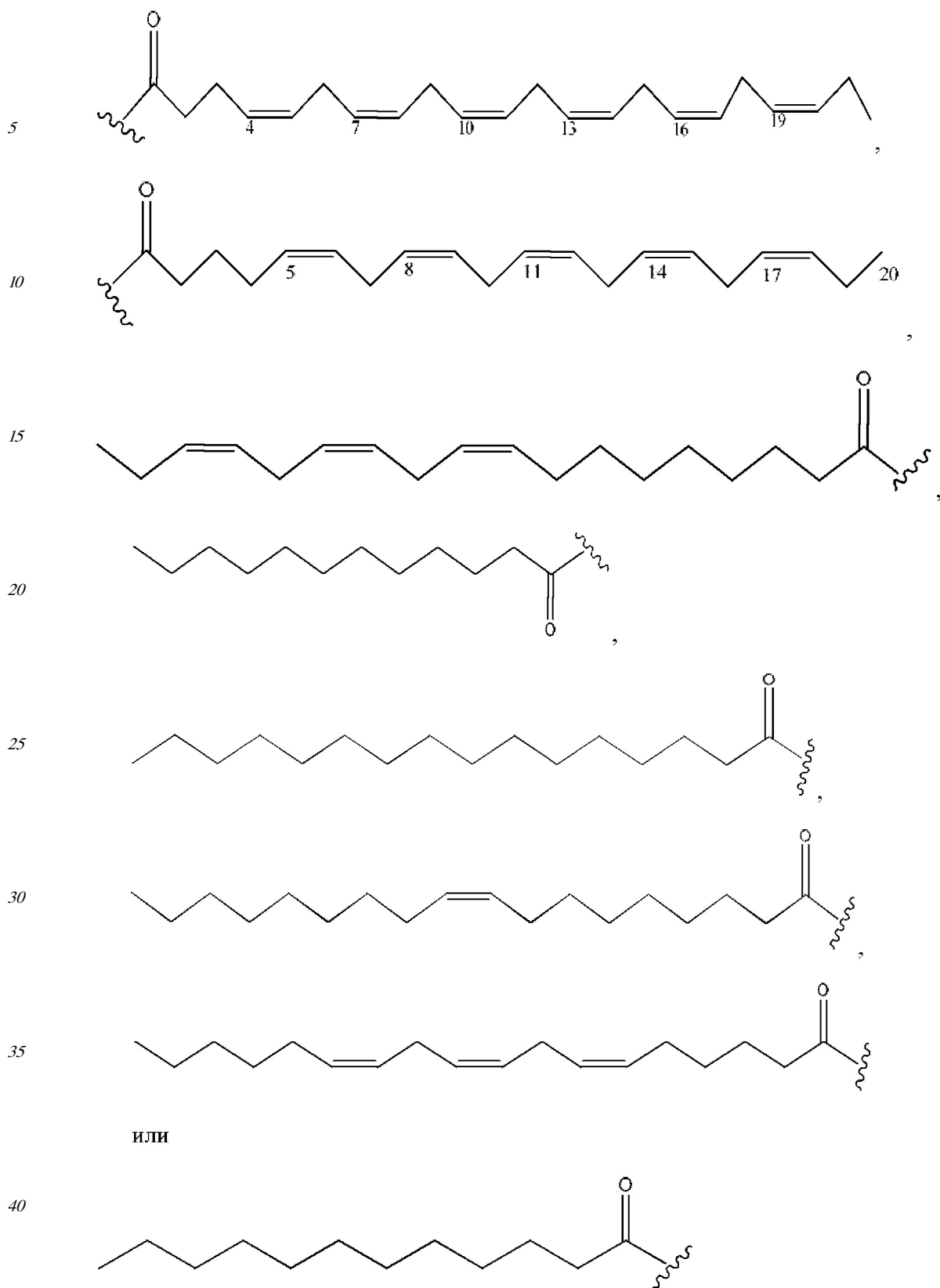
или

40

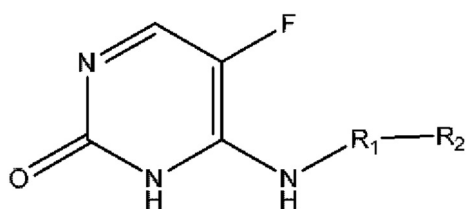


45

при условии, что
n представляет собой 0-12;
R₅ и R₆ независимо представляют собой



[0016] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединениям и композициям формулы VIII, или их фармацевтически приемлемым солям,

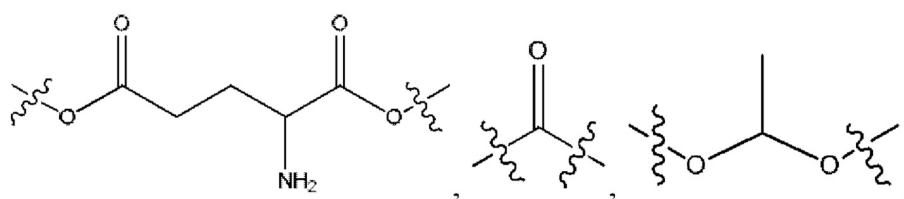


Формула VIII

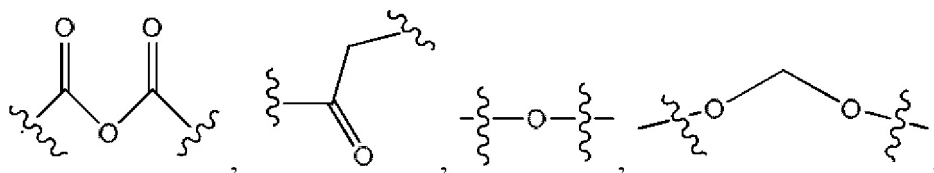
и фармацевтически приемлемым гидратам, сольватам, пролекарствам, энантиомерам и стереоизомерам;

где

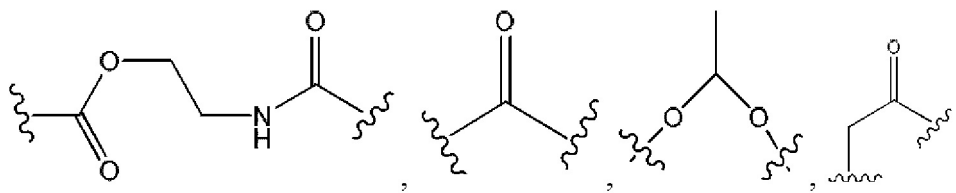
R_1 отсутствует или представляет собой CD_3 , CD_2 , H, D, O, OD, CD_3CO ,



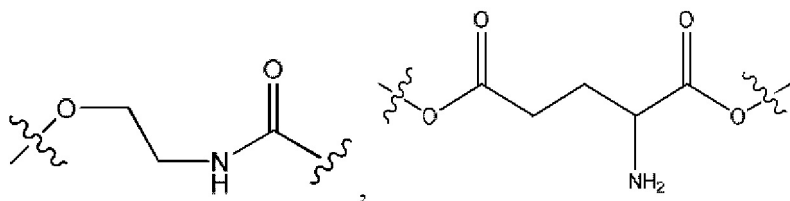
5



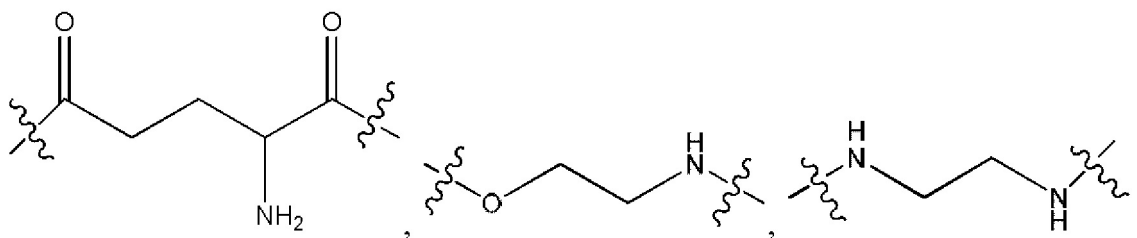
10



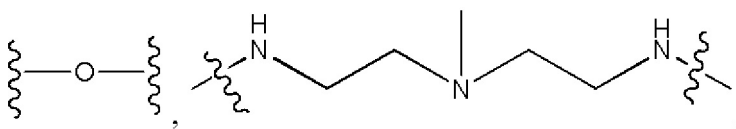
15



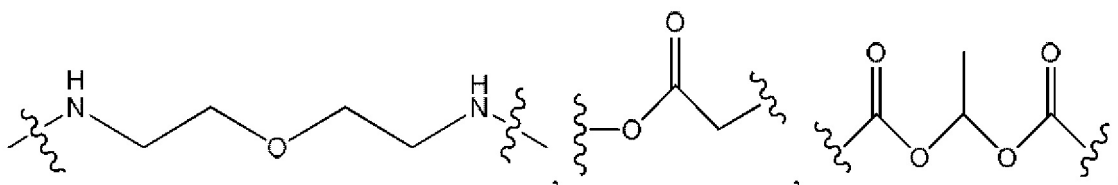
20



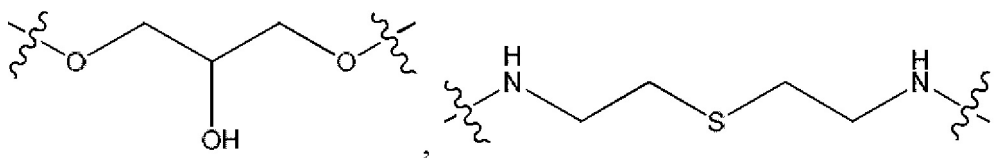
25



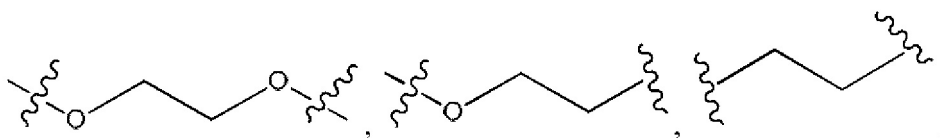
30



35

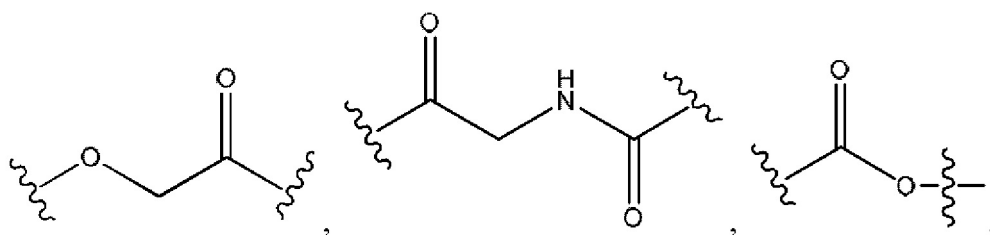


40

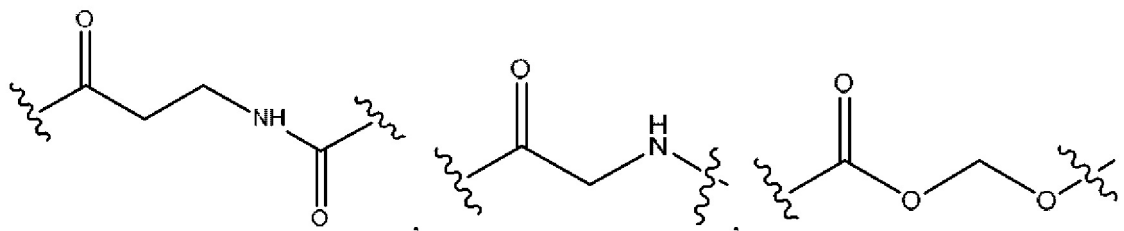


45

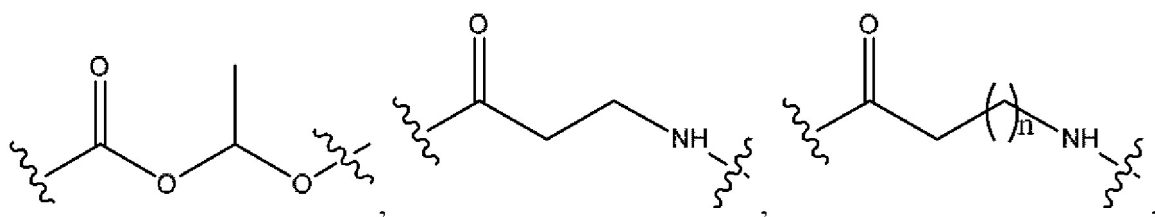
5



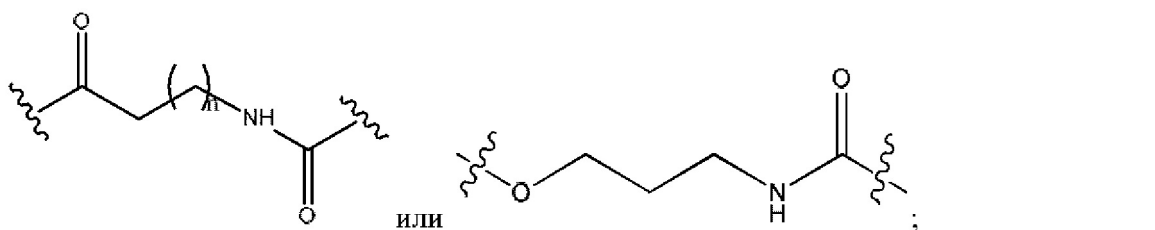
10



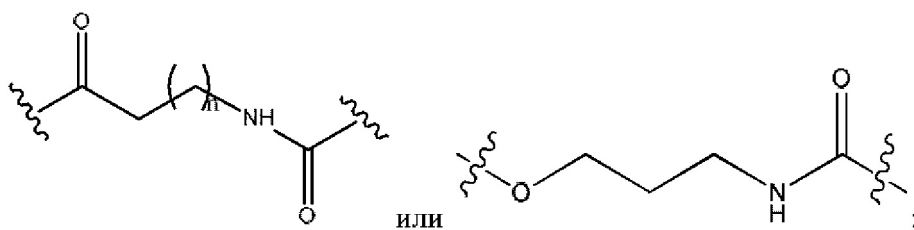
15



20



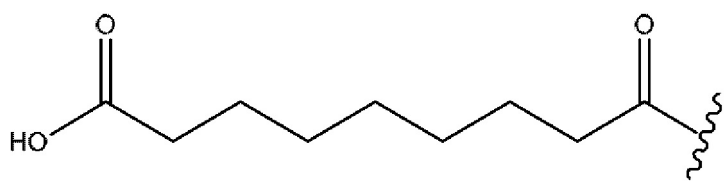
25



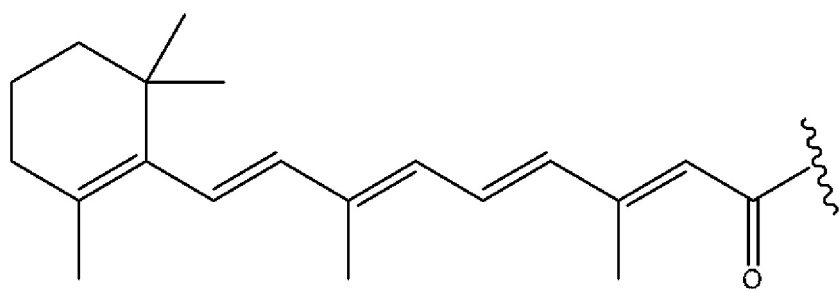
или

R₂ независимо представляют собой

30

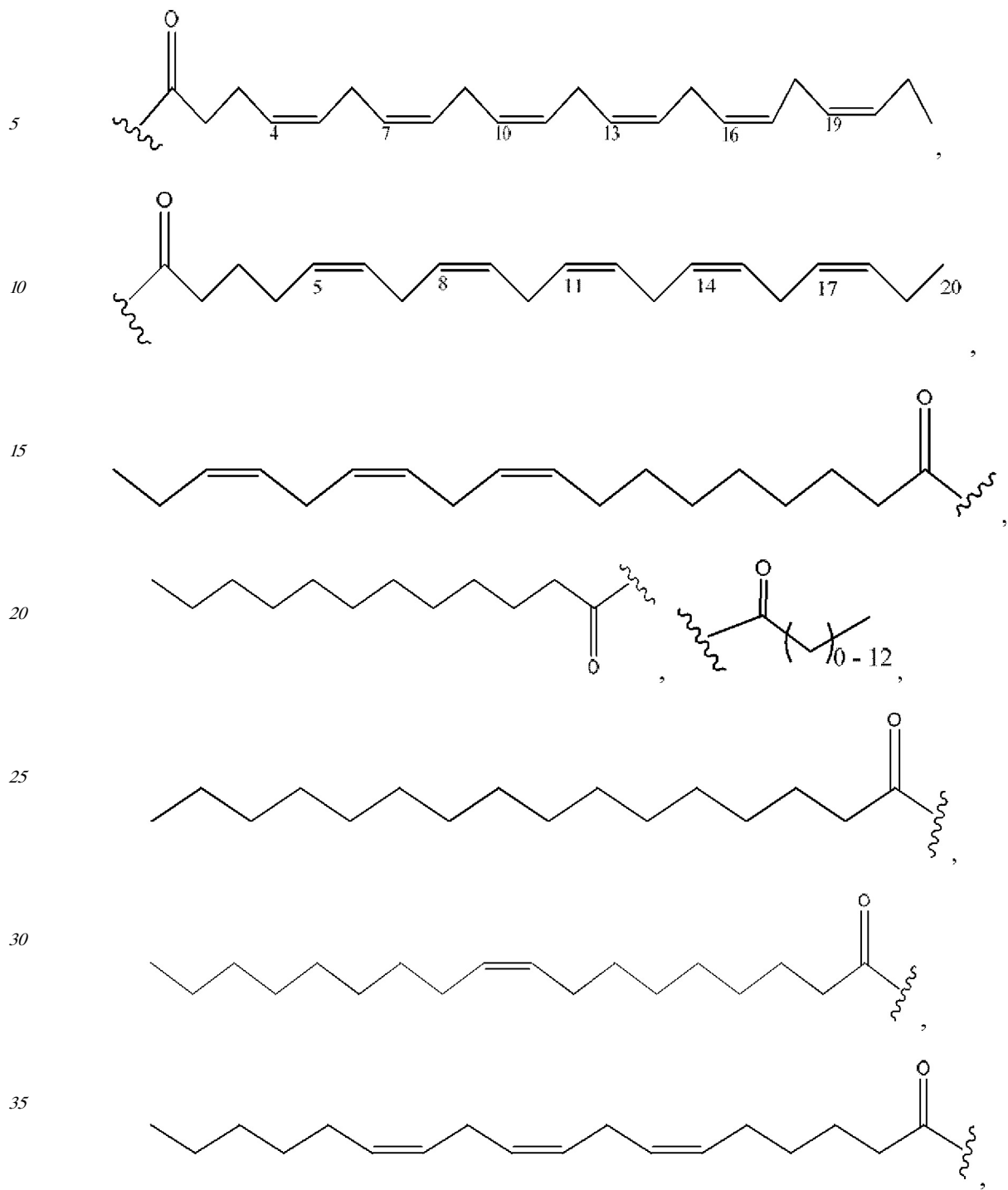


35



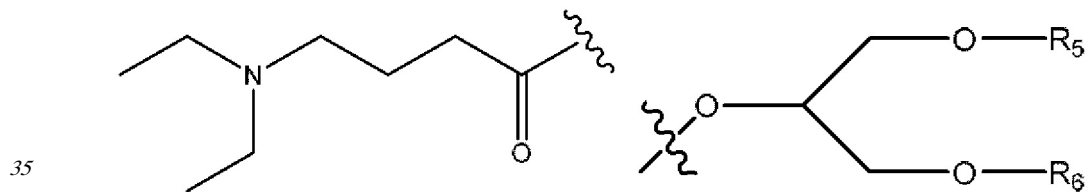
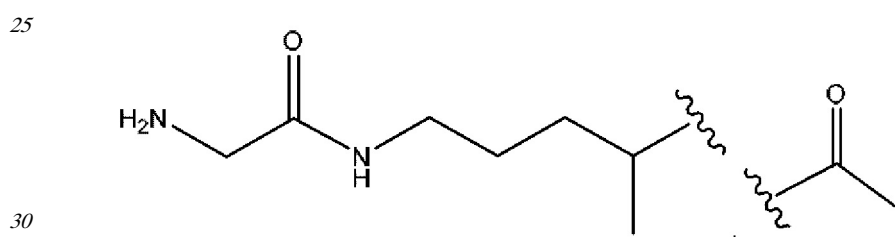
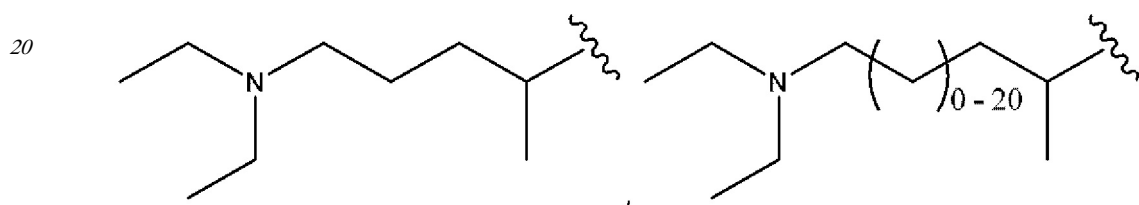
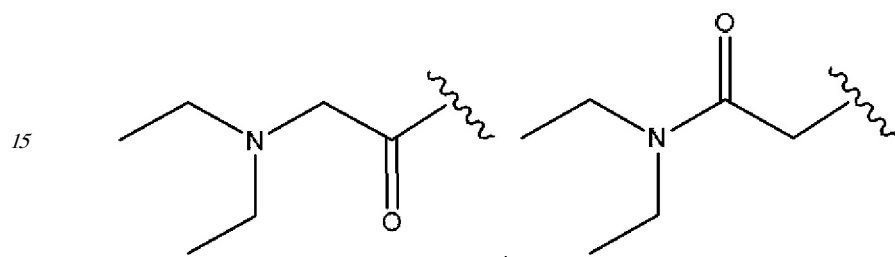
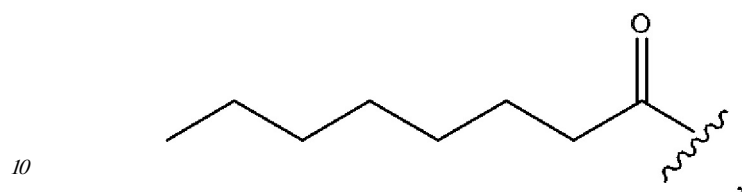
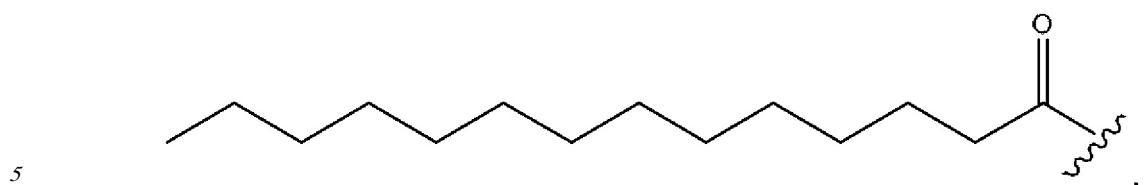
40

45

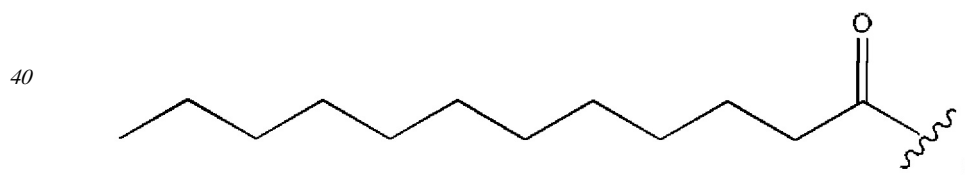


40

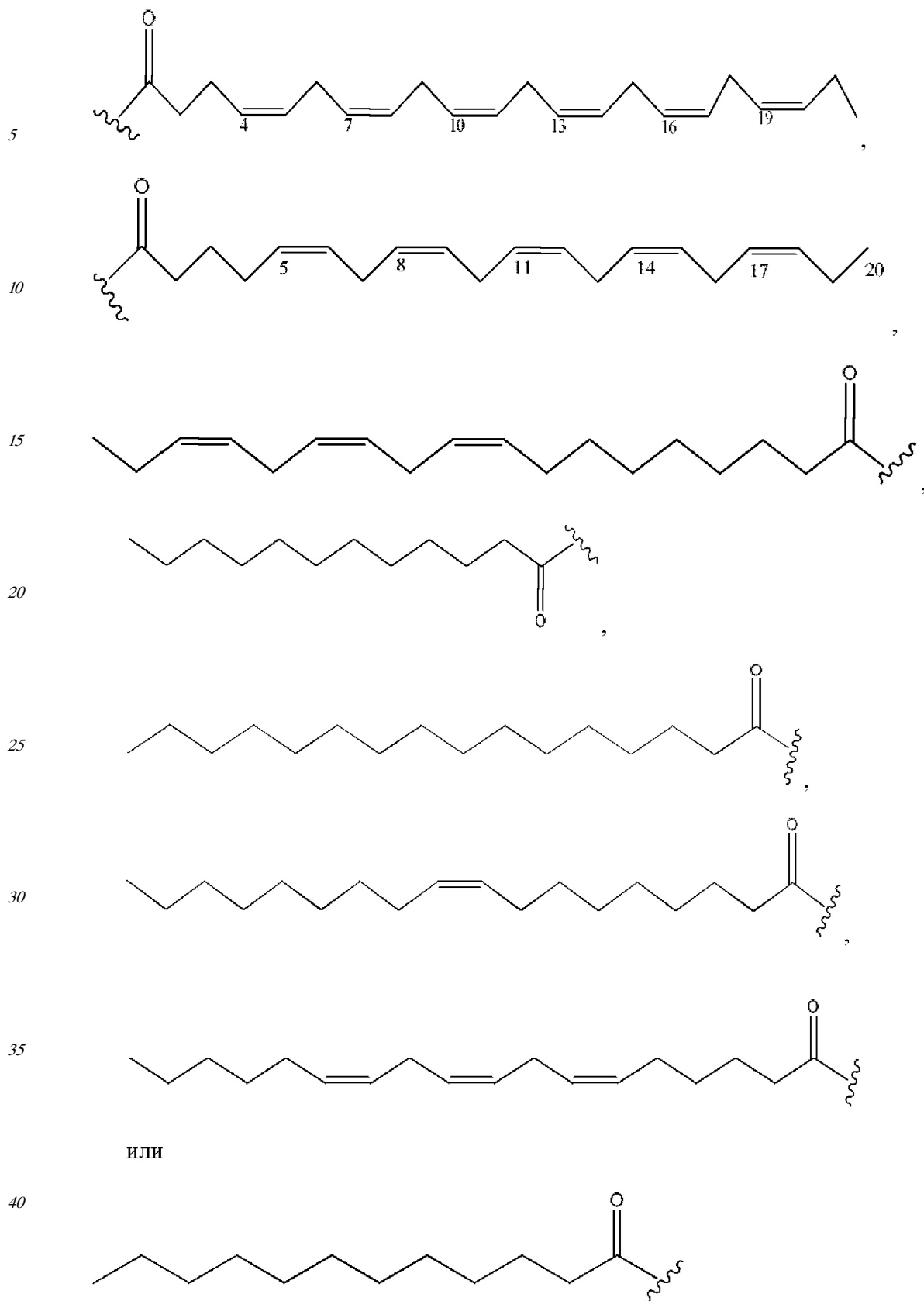
45



или



при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R₅ и R₆ независимо представляют собой



45 [0017] В настоящем изобретении дополнительно предложены способы для лечения колоректального рака, рака груди (метастатического или для лечения в виде монотерапии/комбинированной терапии), рака желудочно-кишечного тракта, рака пищевода, рака анального канала, рака молочной железы, колоректального рака, рака

пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы и рака кожи (в частности, рака головы и шеи), актинических кератозов, раков кожи и заболевания Боуэна и в качестве глазных капель для лечения поверхности глаза при сквамозной неоплазии в случае введения пациентам, предпочтительно перорально, при введении при помощи инъекций, ректально, внутривенно (в.в), при помощи аэрозолей, спреев, растворов, сиропов, суппозиторий, порошка, растворов для в/в введения, сиропов, наночастиц и саше.

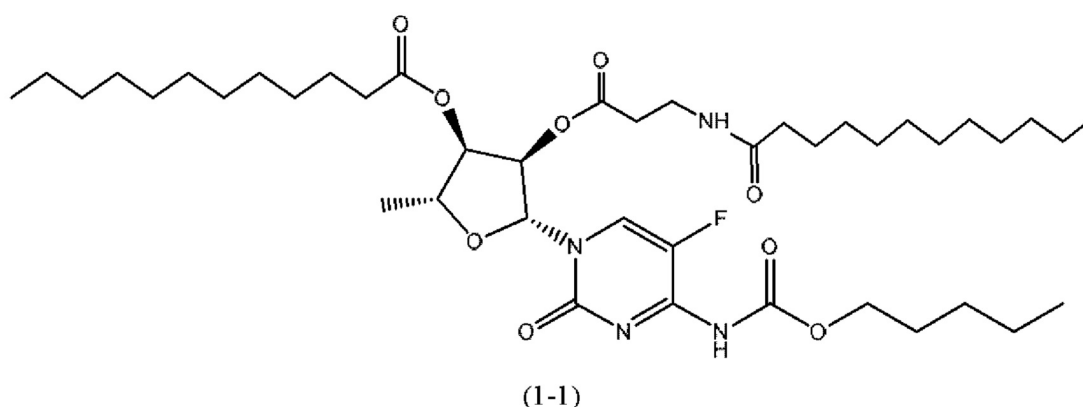
[0018] В настоящей заявке также предложен набор, содержащий любую фармацевтическую композицию, раскрытую в настоящем описании. Указанный набор может содержать инструкции для применения для лечения рака или связанных с ним осложнений.

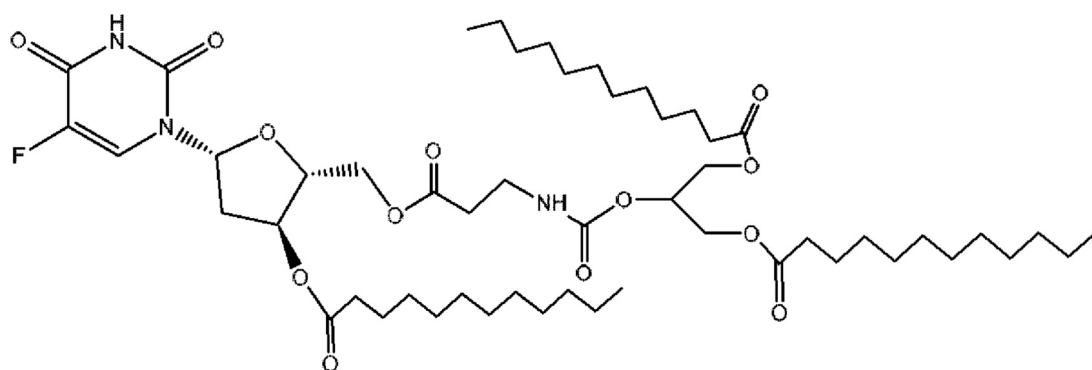
[0019] В настоящей заявке также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и любую из описанных в настоящем описании композиций. В некоторых аспектах указанную фармацевтическую композицию приготавливают для системного введения, перорального введения, замедленного высвобождения, парентерального введения, для введения путем инъекции, подкожного введения или введения через кожу.

[0020] В настоящей заявке дополнительно предложены наборы, содержащие фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании. Указанные наборы могут дополнительно содержать инструкции для применения для лечения рака или связанных с ним осложнений.

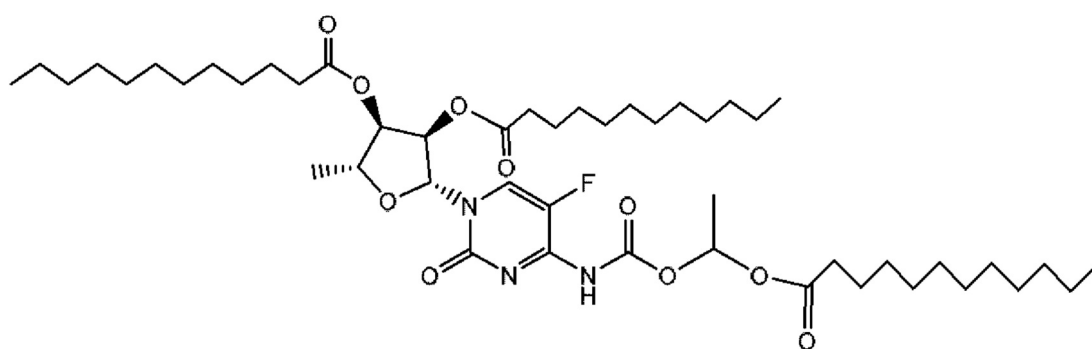
[0021] Композиции, описанные в настоящем описании, имеют несколько применений. В настоящей заявке предложены, например, способы лечения пациента, страдающего от рака или связанных с ним осложнений, проявляющихся в виде метаболических или генетических состояний или расстройств, метаболических заболеваний, хронических заболеваний или расстройств; нейродегенеративных нарушений, метаболических состояний, гепатологических, раковых, респираторных, гематологических, ортопедических, сердечнососудистых, почечных, кожных, сосудистых или глазных осложнений.

[0022] В примерах вариантов реализации, примеры соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII и формулы VIII представляют собой указанные ниже примеры:

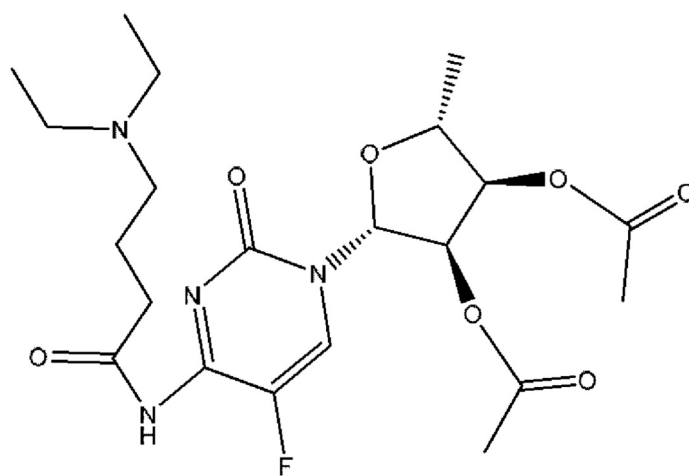




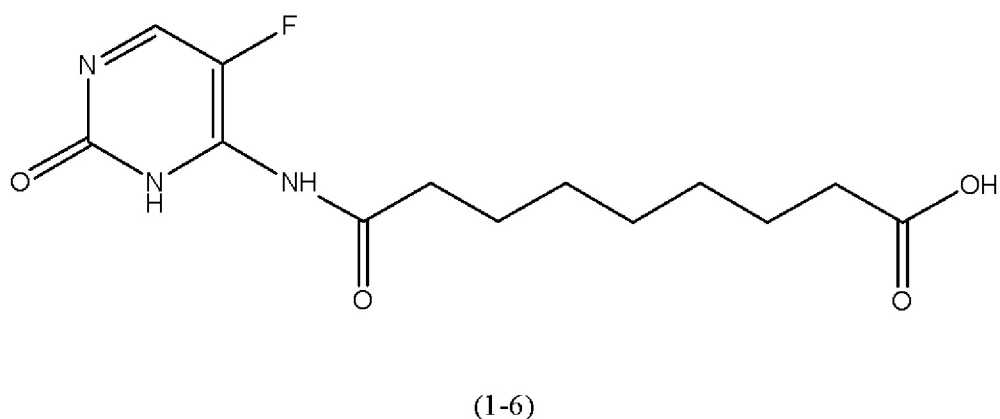
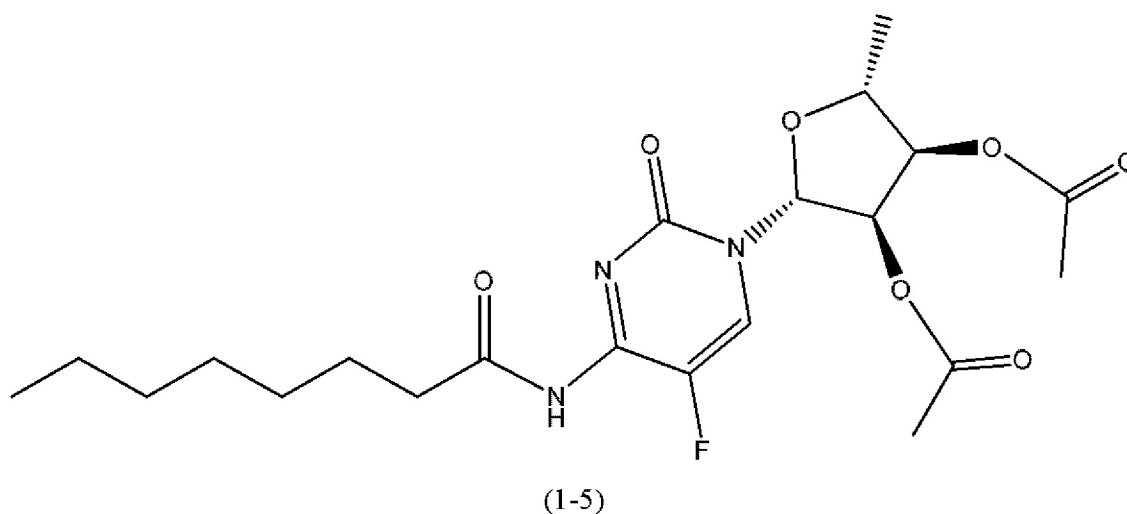
(1-2)



(1-3)



(1-4)



ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0023] Определения

[0024] В контексте настоящего описания следующие термины и фразы имеют указанные ниже значения. Если не указано иное, все технические и научные термины в контексте настоящего описания имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в данной области техники.

[0025] Соединения согласно настоящему изобретению могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединения согласно настоящему изобретению также могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых сложных эфиров (т.е. в форме метиловых и этиловых сложных эфиров кислот соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII, применяемых в качестве пролекарств). Соединения согласно настоящему изобретению могут также быть сольватированы, т.е. гидратированы. На сольватацию может оказывать влияние производственный процесс, или она может происходить, например, вследствие гигроскопических свойств изначально безводного соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII (гидратация).

[0026] Соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но

композиции или среды-носители, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке любой предлагаемой композиции, от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами предлагаемой композиции и не причинять вреда пациенту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый носитель не является пирогенным. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апиrogenную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[0033] Термин «полиморф» в контексте настоящего описания является принятым в данной области техники и относится к одной кристаллической структуре предлагаемого соединения.

[0034] Термин «пролекарство» предназначен для включения соединений, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активных агентов согласно настоящему изобретению. Обычный способ получения пролекарства заключается во включении отобранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, для обнаружения желаемой молекулы. В других вариантах реализации превращение указанного пролекарства происходит под действием ферментативной активности животного-хозяина.

[0035] Термин «профилактическое или терапевтическое лечение» является принятым в данной области техники и включает введение хозяину одной или более предлагаемых композиций. В случае, если ее вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния указанного животного-хозяина), тогда лечение является профилактическим, т.е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния, тогда как в случае ее введения после проявления нежелательного состояния, лечение будет являться терапевтическим, (т.е., оно предназначено для уменьшения, улучшения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

[0036] Термин «прогнозирование» в контексте настоящего описания относится к оценке вероятности, в соответствии с которой у пациента с состоянием или расстройством, таким как рак или связанные с ним заболевания, будут обнаружены аномалии или осложнения и/или констатирована смерть (т.е. летальный исход) в пределах определенного временного интервала (прогнозного интервала) в будущем. Летальный исход может быть вызван поражением центральной нервной системы или осложнением. Указанный прогнозный интервал это интервал, в течение которого у субъекта развивается одно или более из указанных осложнений в соответствии с

прогнозируемой вероятностью. Прогнозный интервал может представлять собой весь оставшийся период продолжительности жизни субъекта при анализе способом согласно настоящему изобретению. Однако предпочтительно, чтобы прогнозный интервал представляет собой интервал, продолжительностью в один месяц, шесть месяцев или один, два, три, четыре, пять или десять лет после появления воспалительного осложнения (более предпочтительно и более точно после того, как будет получен образец, анализируемый при помощи способа согласно настоящему изобретению). Специалисту в данной области техники будет понятно, что такая оценка не предназначена для того, чтобы быть точной на 100% для подлежащих анализу субъектов. Тем не менее, для данного термина необходимо, чтобы оценка была достоверна для статистически значимой выборки подлежащих анализу субъектов. Специалист в данной области может определить, является ли указанная выборка статистически значимой, без дальнейших затруднений, используя различные хорошо известные инструменты статистической оценки, например, определение доверительных интервалов, определение значения p , t -критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни и т.д. Подробную информацию можно найти в публикации Dowdy and Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, New York 1983. Предпочтительные доверительные интервалы составляют по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%. p -значения предпочтительно составляют 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 или 0,0001.

Предпочтительно вероятность, предусмотренная настоящим изобретением, позволяет предположить, что прогноз будет корректным для по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% субъектов из предлагаемого контингента.

[0037] Термин «лечение» является признанным в данной области техники и включает предотвращение возникновения заболевания, расстройства или состояния у животного, которое может быть предрасположено к указанному заболеванию, расстройству и/или состоянию, но у него оно еще не было диагностировано; ингибирование указанного заболевания, расстройства или состояния, например, препятствование его развитию; и облегчение указанного заболевания, расстройства или состояния, например, вызывая регресс такого заболевания, расстройства и/или состояния. Лечение заболевания или состояния включает улучшение по меньшей мере одного симптома конкретного заболевания или состояния даже в случае, если не затронута лежащая в его основе патофизиология, как, например, лечение рака или состояния или расстройств, таких как состояние рака у субъекта, путем введения агента, даже если такой агент не лечит причину состояния. Термин «процесс лечения», «лечить» или «лечение» в контексте настоящего описания включает лечебное, предупредительное (например, профилактическое), вспомогательное и паллиативное лечение.

[0038] Термин «терапевтически эффективное количество» является признанным в данной области техники. В некоторых вариантах реализации данный термин относится к количеству соли или композиции, раскрытой в настоящем описании, которое дает некоторый желаемый эффект при разумном соотношении пользы и риска, применимом к любому терапевтическому лечению. В некоторых вариантах реализации данный термин относится к тому количеству, которое необходимо или достаточно для устранения или уменьшения медицинских симптомов в течение периода времени.

Указанное эффективное количество может варьироваться в зависимости от таких факторов, как подлежащее лечению заболевание или состояние, конкретные конструкции для нацеливания, подлежащие введению, размер субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области техники может эмпирическим путем определить

эффективное количество конкретной композиции без необходимости проведения излишних экспериментов.

[0039] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, приготавливают таким образом, чтобы указанные композиции доставлялись пациенту в терапевтически эффективном количестве как часть профилактического или терапевтического лечения. Желаемое количество подлежащей введению пациенту композиции будет зависеть от скорости всасывания, инактивации и выведения лекарственного средства, а также от скорости доставки солей и композиции из предлагаемых композиций. Следует отметить, что величины дозировки также могут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования с течением времени следует корректировать в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным мнением специалиста, вводящего или контролирующего введение композиции. Обычно дозирование определяют с применением методик, известных специалисту в данной области техники.

[0040] Кроме того, оптимальная концентрация и/или содержание или количества конкретной соли или композиции можно откорректировать для того, чтобы учесть изменения в параметрах лечения. Такие параметры лечения включают вариант клинического применения препарата, например, участок тела, подлежащий лечению, тип пациента, например, пациент-человек или пациент, не являющийся человеком, взрослый ли это пациент или ребенок, и природу заболевания или состояния.

[0041] В некоторых вариантах реализации дозировку композиций, предложенных в настоящем документе, можно определить с учетом концентраций в плазме терапевтической композиции или других инкапсулированных материалов. Например, можно применять максимальную концентрацию в плазме ($C_{\text{макс}}$) и площадь под кривой зависимости концентрация в плазме-время в период времени от 0 до бесконечности.

[0042] Термин «сольват» в контексте настоящего описания относится к соединению, образованному в результате сольватации (например, соединение, образованное в результате объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества).

[0043] В случае, когда термин «замедленное высвобождение» используют в отношении фармацевтической композиции или другого материала, то данный термин является признанным в данной области техники. Например, предлагаемая композиция, которая высвобождает вещество с течением времени, может проявлять характеристики замедленного высвобождения в отличие от введения болюсного типа, при котором доступным с биологической точки зрения становится одновременно все количество вещества. Например, в конкретных вариантах реализации при контакте с жидкостями организма, включая кровь, спинномозговую жидкость, слизистую секрецию, лимфу или тому подобное, один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ могут подвергаться постепенному или отсроченному разложению (например, посредством гидролиза) с сопутствующим высвобождением любого включенного в них материала, например, терапевтической и/или активной с биологической точки зрения соли и/или композиции, в течение длительного или продолжительного периода времени (по сравнению с высвобождением из болюса). Это высвобождение может приводить к пролонгированной доставке терапевтически эффективных количеств любых из раскрытых в настоящем описании терапевтических агентов.

[0044] Термины «системное введение», «вводимый системно», «периферическое введение», «вводимые периферически» являются признанными в данной области техники

и включают введение предлагаемой композиции, терапевтического или другого материала в участок тела, удаленный от пораженного очага, подлежащего лечению. Введение агента для лечения заболевания, даже в случае, если указанный агент впоследствии распределяется системно, может быть обозначено термином «локальное» или «местное» или «региональное» введение, которое отлично от непосредственного введения в центральную нервную систему, например, путем подкожного введения, так что указанный агент попадает в систему пациента и, таким образом, подвергается метаболизму и другим подобным процессам.

[0045] Термин «терапевтически эффективное количество» является признанным в данной области техники. В некоторых вариантах реализации данный термин относится к количеству соли или композиции, раскрытой в настоящем описании, которое дает некоторый желаемый эффект при разумном соотношении пользы и риска, применимом к любому терапевтическому лечению. В некоторых вариантах реализации данный термин относится к тому количеству, которое необходимо или достаточно для устранения или уменьшения медицинских симптомов в течение периода времени. Указанное эффективное количество может варьироваться в зависимости от таких факторов, как подлежащее лечению заболевание или состояние, конкретные конструкции для нацеливания, подлежащие введению, размер субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области техники может эмпирическим путем определить эффективное количество конкретной композиции без необходимости проведения излишних экспериментов.

[0046] В настоящем описании также предложены пролекарства композиций, раскрытых в настоящем описании, а также фармацевтически приемлемые соли указанных пролекарств.

[0047] В настоящем описании также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель, и композицию соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII можно приготовить для системного или местного или перорального введения. Указанную фармацевтическую композицию можно приготовить для перорального введения, введения посредством перорального раствора, инъекции, для подкожного или чрескожного введения. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один из фармацевтически приемлемых стабилизаторов, разбавителей, поверхностно-активных веществ, наполнителя, связующих и смазывающих веществ.

[0048] Во многих вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, будут включать раскрытые соединения и композиции (формула I, формула II, формула IV, формула V, формула VI, формула VII или формула VIII), которые необходимо доставить в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII или композиции в качестве части профилактического или терапевтического лечения. Желаемая концентрация соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VII или формулы VIII или их фармацевтически приемлемых солей будет зависеть от скорости всасывания, инактивации и выведения лекарственного средства, а также от скорости доставки солей и композиции из предлагаемых композиций. Следует отметить, что величины дозировки также могут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы

дозирования с течением времени следует корректировать в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным мнением специалиста, вводящего или контролирующего введение композиции. Обычно дозирование определяют с применением методик, известных специалисту в данной области техники.

5 [0049] Кроме того, оптимальная концентрация и/или содержание или количества конкретного соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VII или формулы VIII можно откорректировать для того, чтобы учесть изменения в параметрах лечения. Такие параметры лечения включают варианты клинического применения препарата, например, участок тела, подлежащий лечению, 10 тип пациента, например, пациент-человек или пациент, не являющийся человеком, взрослый ли это пациент или ребенок, и природу заболевания или состояния.

[0050] Концентрацию и/или количество любого соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII можно легко определить с помощью обычного скрининга на животных, например, 15 крысах, путем скрининга диапазона концентраций и/или количеств предлагаемого материала с применением соответствующих анализов. Известные способы также доступны для анализа локальных концентраций в тканях, скорости диффузии солей или композиций и локального кровотока до и после введения терапевтических составов, раскрытых в настоящем описании. Одним из таких способов является микродиализ, 20 рассмотренный в публикации T.E. Robinson et al., 1991, microdialysis in the neurosciences, Techniques, volume 7, Chapter 1. Способы, рассмотренные Робинсоном, можно вкратце применить следующим образом. Зонд (loop) для микродиализа размещают in situ в исследуемом животном. Диализирующая жидкость прокачивается через данный зонд. Когда соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, 25 формулы VI, формулы VII или формулы VIII, как, например, те, которые раскрыты в настоящем описании, вводят при помощи инъекции рядом с зондом, высвобожденные лекарственные средства накапливаются в диализате пропорционально своим концентрациям в локальных тканях. Тем самым прогресс в процессе диффузии солей или композиций можно определить с помощью подходящих процедур калибровки, 30 применяя известные концентрации солей или композиций.

[0051] В некоторых вариантах реализации дозировку предлагаемых соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VII, предложенных в настоящем документе, можно определить с учетом концентраций в плазме терапевтической композиции или других 35 инкапсулированных материалов. Например, можно применять максимальную концентрацию в плазме ($C_{\text{макс}}$) и площадь под кривой концентрация в плазме-время в период времени от 0 до бесконечности.

[0052] В целом при осуществлении способов, подробно описанных в настоящей заявке, эффективная дозировка для соединения формулы I, формулы II, формулы III, 40 формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII находится в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг/сутки до примерно 100 мг/кг/сутки при однократном или многократном приеме. Соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII можно вводить в дозе, например, меньшей чем 0,2 мг/кг/сутки, 0,5 мг/кг/сутки, 1,0 мг/кг/сутки, 5 мг/кг/сутки, 45 10 мг/кг/сутки, 20 мг/кг/сутки, 30 мг/кг/сутки или 40 мг/кг/сутки. Соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII также можно вводить пациенту-человеку в дозе, например, находящейся в интервале между 0,1 мг и 1000 мг, между 5 мг и 80 мг или меньшей чем 1,0, 9,0, 12,0,

20,0, 50,0, 75,0, 100, 300, 400, 500, 800, 1000, 10000, 20000, 30000 мг в день. В некоторых вариантах реализации предложенные в настоящем документе композиции вводят в количестве, которое составляет менее 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, или 10% соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII, необходимым для того же терапевтического эффекта.

[0053] Эффективное количество соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII, описанных в настоящем описании, относится к количеству одной из указанных солей или композиций, которые обладают способностью ингибировать или предотвращать заболевание, например, рак или любое другое метаболическое состояние или метаболическое расстройство, или любое другое медицинское состояние.

[0054] Композиции, предложенные в настоящей заявке, можно вводить субъекту, нуждающемуся в лечении, различными путями введения, включая пероральное, местное, парентеральное, например, внутривенное, подкожное или интрамедуллярное введение. Кроме того, композиции можно вводить назально, в виде ректального суппозитория, или применяя «мгновенный» (flash) состав, т.е. позволяющий лекарственному средству растворяться во рту без необходимости применять воду. Кроме того, композиции можно вводить субъекту, нуждающемуся в лечении, при помощи лекарственных форм с контролируемым высвобождением, путем сайт-специфичной доставки лекарственного средства, чрескожной доставки лекарственного средства, доставки лекарственного средства посредством пластыря (активного/пассивного), при помощи стереотаксической инъекции или наночастиц.

[0055] Композиции можно вводить отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, средами-носителями или разбавителями, либо в однократных, либо в многократных дозах. Подходящие фармацевтические носители, среды-носители и разбавители включают инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Фармацевтические композиции, получаемые путем объединения композиций и фармацевтически приемлемых носителей, сред-носителей или разбавителей, затем легко вводят в виде различных лекарственных форм, таких как таблетки, порошки, таблетки для рассасывания, сиропы, растворы для инъекций и тому подобное. Эти фармацевтические композиции могут, если это желательно, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, вспомогательные вещества и тому подобное. Таким образом, для целей перорального введения, таблетки, содержащие различные вспомогательные вещества, такие как L-аргинин, цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, можно применять наряду с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторыми сложными силикатами, совместно со связующими агентами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и камедь. Кроме того, смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, обычно являются подходящими для применения для таблетирования. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах. Подходящие этих целей материалы включают лактозу или молочный сахар и полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. В случае, если для перорального введения желательны водные суспензии или эликсиры, в них важнейший активный ингредиент может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, подкрашивающими агентами или красителями и, если это желательно, эмульгирующими или суспендирующими

агентами совместно с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их комбинациями. Композиции соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII могут также содержать энтеросолюбильное покрытие, содержащее различные вспомогательные

5 вещества, хорошо известные в фармацевтической области.

[0056] Для парентерального введения можно получить растворы композиций в (например) кунжутном или арахисовом масле, водном пропиленгликоле или в стерильном водном растворе. В случае, если это необходимо, то такие водные растворы следует подходящим образом забуферить, и жидкий разбавитель сначала следует сделать

10 изотоничным при помощи достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Такие конкретные водные растворы являются особенно подходящими для

внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутривентриального введения. В связи с этим все используемые стерильные водные среды легко доступны стандартными методами, известными специалистам в данной области техники.

[0057] Составы, например, таблетки, могут содержать, например, от 10 до 100, от 50 до 250, от 150 до 500 мг или от 350 до 800 мг, например, 10, 50, 100, 300, 500, 700, 800 мг, 1 грамм, 5 граммов, 10 граммов, 20 граммов, 30 граммов, соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или

15 формулы VIII, раскрытых в настоящем описании, например, соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII.

[0058] В целом композицию, описанную в настоящем описании, можно вводить перорально или парентерально (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно

25 или интрамедуллярно). Местное введение также может быть назначено в случае, когда, например, пациент страдает желудочно-кишечным расстройством, которое препятствует пероральному введению, или когда лекарственное средство лучше наносить на

поверхность ткани или органа, что определяет лечащий врач. Локализованное введение также может быть назначено в случае, когда, например, когда желательна высокая

30 доза в ткани-мишени или в органе-мишени. Для буккального введения активная композиция может быть в форме таблеток или таблеток для рассасывания, приготовленных традиционным способом.

[0059] Вводимая дозировка будет зависеть от характера рака; типа хозяина, получающего лечение, включая его возраст, здоровье и вес; типа сопутствующего

35 лечения, если таковое имеется; частоты лечения и терапевтического индекса.

[0060] В качестве примера уровни дозировки вводимых активных ингредиентов составляют: внутривенно - от 0,1 до примерно 200 мг/кг; внутримышечно - от 1 до примерно 500 мг/кг; перорально - от 5 до примерно 1000 мг/кг; при интраназальных инсталляциях - от 5 до примерно 1000 мг/кг; и при аэрозоле - от 5 до примерно 1000

40 мг/кг массы тела хозяина.

[0061] В пересчете на концентрацию активный ингредиент может присутствовать в композиции согласно настоящему изобретению для применения местно на коже, интраназально, фаринго-ларингеально, бронхиально, интравaginaльно, ректально или

45 предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 50% масс./масс. композиции; и для парентерального применения в концентрации от примерно 0,05 до примерно 50% масс./об. композиции и предпочтительно от примерно 5 до примерно 20% масс./об.

[0062] Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представлены

для введения людям и животным в лекарственных формах с однократной дозировкой, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, суппозитории, стерильные растворы или суспензии для парентерального введения, стерильные растворы суспензий для непарентерального введения и пероральные растворы или суспензии для перорального введения и тому подобное, содержащих подходящие количества активного ингредиента. Для перорального введения можно получить либо жидкие, либо твердые лекарственные формы с однократной дозировкой.

[0063] Порошки получают довольно простым способом, измельчая активный ингредиент до подходящего мелкого размера и смешивания с аналогичным образом измельченным разбавителем. Указанный разбавитель может представлять собой пищевой углеводный материал, такой как лактоза или крахмал. Преимущественно присутствует подсластитель или сахар, а также ароматизирующее масло.

[0064] Капсулы получают путем приготовления порошкообразной смеси, как описано выше, и заполнения формованных желатиновых оболочек. Преимущественно в качестве адьюванта для заполнения перед процессом заполнения к указанной порошкообразной смеси добавляют смазочный материал, такой, как, например, тальк, стеарат магния, стеарат кальция и тому подобное.

[0065] Мягкие желатиновые капсулы получают при помощи аппаратного капсулирования суспензии активных ингредиентов с приемлемым растительным маслом, легким жидким вазелином или другим инертным маслом или триглицеридом.

[0066] Таблетки получают путем приготовления порошкообразной смеси, гранулирования или комкования, добавления смазывающего вещества и прессования в таблетки. Указанную порошкообразную смесь получают путем смешивания активного ингредиента, подходящего для измельчения, с разбавителем или основой, такой как крахмал, лактоза, каолин, дикальция фосфат и тому подобное. Порошкообразную смесь можно гранулировать при помощи смачивания связующим веществом, таким как кукурузный сироп, раствор желатина, раствор метилцеллюлозы или раствор смесей камедей (асасия mucilage), и ее продавливания через сито. В качестве альтернативы гранулированию порошкообразную смесь можно скомковать, то есть пропустить через таблеточную машину, и получающиеся в результате не до конца сформированные таблетки разделить на куски (комки). Указанные комки можно смазать для предотвращения прилипания к формирующим таблетки пресс-формам путем добавления стеариновой кислоты, соли стеариновой кислоты, талька или минерального масла. Затем указанную смесь со смазывающим веществом прессуют в таблетки.

[0067] Предпочтительно таблетку можно обеспечить защитным покрытием, состоящим из герметизирующего покрытия или энтеросолюбильного покрытия из шеллака, покрытия из сахара и метилцеллюлозы и глянцевого покрытия из карнаубского воска.

[0068] Можно получить жидкие лекарственные формы с однократной дозировкой для перорального введения, такие как сиропы, эликсиры и суспензии, причем каждая чайная ложка композиции содержит заранее определенное количество активных ингредиентов для введения. Водорастворимые формы могут быть растворены в водной среде-носителе вместе с сахаром, ароматизаторами и консервантами с образованием сиропов. Эликсир получают с использованием гидроспиртовой среды-носителя с подходящими подсластителями совместно с ароматизатором. Суспензии можно получить из нерастворимых форм с подходящей средой-носителем с помощью суспендирующих агентов, таких как камедь, трагакант, метилцеллюлоза и тому подобное.

[0069] Для парентерального введения жидкие лекарственные формы с однократной

дозировкой получают с использованием активных ингредиентов и стерильной среды-носителя, вода является предпочтительной. Указанный активный ингредиент в зависимости от применяемой формы и концентрации может быть либо суспендирован, либо растворен в указанной среде-носителе. При получении растворов водорастворимый активный ингредиент может быть растворен в воде для инъекций, а фильтр простерилизован перед заполнением им подходящего флакона или ампулы и герметизацией. Предпочтительно адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты, можно растворить с среде-носителе. Суспензии для парентерального введения получают по существу таким же образом, за исключением того, что активный ингредиент суспендируют в среде-носителе вместо его растворения, а стерилизацию невозможно провести путем фильтрации. Указанный активный ингредиент можно простерилизовать под воздействием оксид этилена перед суспендированием в стерильной среде-носителе. Преимущественно в композицию включают поверхностно-активное вещество или смачивающий агент для облегчения равномерного распределения активного ингредиента.

[0070] В дополнение к пероральным и парентеральным путям введения, можно использовать ректальные и вагинальные пути. Активный ингредиент можно вводить посредством суппозитория. Можно использовать среду-носитель, температура плавления которой равна примерно температуре тела, или ту среду-носитель, которая легко растворима. Например, указанной средой-носителем может служить масло какао и различные полиэтиленгликоли (карбовоски).

[0071] Для интраназальных инсталляций жидкую лекарственную форму с однократной дозировкой получают с использованием активного ингредиента и подходящего фармацевтического носителя, например РF. воды, сухой порошок можно приготовить в том случае, когда инсуффляция является выбором руководства.

[0072] Для применения в качестве аэрозолей, активные ингредиенты можно упаковать в аэрозольный баллон под давлением совместно с газообразным или сжиженным пропеллентом, например, дихлордифторметаном, диоксидом углерода, азотом, пропаном и тому подобное, с обычными адъювантами, такими как соразтворители и смачивающие агенты, которые могут быть необходимыми или желательными.

[0073] Термин «лекарственная форма с однократной дозировкой» в контексте настоящего описания и формулы изобретения относится к физически дискретным единицам дозы, подходящим в качестве единичных доз для субъектов-людей и субъектов-животных, при этом каждая единица дозы содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для оказания желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим разбавителем, носителем или средой-носителем. Описания новых лекарственных форм с однократной дозировкой согласно настоящему изобретению определяются и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик активного материала и конкретного терапевтического эффекта, который необходимо достигнуть, и (b) ограничения, связанного с получением из такого активного материала составов для терапевтического применения у людей, как это раскрыто в настоящем описании, и являются признаками настоящего изобретения. Примерами подходящих лекарственных форм с однократной дозировкой в соответствии с настоящим изобретением являются таблетки, капсулы, саше, суппозитории, пакетики с порошками, пастилки, крахмальные капсулы, содержимое чайных ложек, содержимое столовых ложек, содержимое пипеток, ампулы, флаконы, отдельные кратные числа любого из вышеперечисленного и другие описанные в настоящем документе формы.

[0074] Таблетки согласно настоящему изобретению содержат один или более

фармацевтически активных агентов, которые высвобождаются из них при контакте таблетки с жидкой средой, например, растворяющей средой, такой как желудочно-кишечные жидкости. «Водорастворимый» в контексте настоящего описания в отношении неполимерных материалов будет означать материалы от малорастворимых до сильно растворимых, т.е. не более 100 частей воды требуется для растворения 1 части неполимерного, водорастворимого растворенного вещества. См. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, pp 208-209 (2000). Термин «водорастворимый» в контексте настоящего описания в отношении полимерных материалов будет означать, что полимер набухает в воде и может быть диспергирован на молекулярном уровне или растворен в воде.

[0075] В контексте настоящего описания термин «модифицированное высвобождение» применяется к таблеткам, матрицам, частицам, веществам для покрытия, их частям или композициям, которые каким-либо образом изменяют (модифицируют) высвобождение фармацевтически активного агента. Типы модифицированного высвобождения включают контролируемое, пролонгированное, замедленное, продленное, отсроченное, импульсное, поэтапное и тому подобное. Подходящие механизмы для достижения таких типов модифицированного высвобождения включают диффузию, эрозию, контроль за площадью поверхности посредством геометрической конфигурации и/или при помощи непроницаемых барьеров или других механизмов, известных в данной области техники.

[0076] В одном из вариантов реализации согласно настоящему изобретению первый фармацевтически активный агент и гидрофильный полимер смешивают с порошком, содержащим фармацевтически приемлемый носитель, который также определен в настоящем описании как матрица для таблеток. В одном из вариантов реализации средний размер частиц указанного порошка составляет примерно от 50 микрон до примерно 500 микрон, как, например, от 50 микрон и 300 микрон. Частицы в этом диапазоне размеров являются особенно подходящими для применения в процессах прямого прессования. В варианте реализации компоненты порошка тесным образом смешивают, например, в виде сухих порошков, и подают в полость пресс-формы устройства, которое создает давление для формирования основной части таблетки. Можно применять любое подходящее прессующее устройство, включая, но не ограничиваясь ими, обычный унитарный или роторный таблеточный пресс. В одном из вариантов реализации основную часть таблетки можно сформировать прессованием с использованием роторного таблеточного пресса (как, например, такого, который коммерчески доступен у компании Fette America Inc., Rockaway, N.J. или Manesty Machines LTD, Liverpool, UK). В целом, полость пресс-формы роторного таблеточного пресса заполняют отмеренным объемом порошка (туда порошок попадает либо под действием силы тяжести, либо его подают механически через подающее устройство), и указанная полость вращается как часть «стола пресс-формы» из положения заполнения в положение уплотнения. В положении уплотнения порошок уплотняется между верхним и нижним прессом, затем полученная основная часть таблетки выталкивается из полости пресс-формы нижним прессом и далее направляется в нагнетательный желоб при помощи стационарного отводного элемента («take-off bar»).

[0077] В одном из вариантов реализации согласно настоящему изобретению основная часть таблетки представляет собой основную часть спрессованной таблетки, полученной из порошка, который по существу не содержит водорастворимых полимерных связующих веществ и гидратированных полимеров. В контексте настоящего описания содержание того, что подразумевается под термином «по существу не содержится»

составляет менее 5 процентов, как, например, 1 процент, как, например, менее 0,1 процента, как, например, полностью не содержится (например, 0 процентов). Данная композиция является преимущественной для минимизации стоимости обработки и материалов и обеспечения оптимальной физической и химической стабильности основной части таблетки. В одном из вариантов реализации плотность указанной основной части таблетки превышает примерно $0,9 \text{ г/см}^3$.

[0078] Основная часть таблетки может иметь одну из множества различных форм. Например, основная часть таблетки может иметь форму многогранника, такого как куб, пирамида, призма или тому подобное; или она может иметь геометрическую конфигурацию пространственной фигуры с некоторыми неплоскими гранями, как, например, конуса, усеченного конуса, цилиндра, сферы, тора или тому подобное. В некоторых вариантах реализации основная часть таблетки имеет одну или более основных граней. Например, поверхность основной части таблетки обычно имеет противоположные верхнюю и нижнюю части, образованные посредством контакта с верхней и нижней частями пресс-формы в таблеточном прессе. В таких вариантах реализации поверхность указанной основной части таблетки обычно дополнительно содержит цилиндрическую часть («belly-band»), расположенную между указанными верхней и нижней частями и образованную посредством контакта со стенками пресс-формы в таблеточном прессе.

[0079] Как обсуждалось выше, основная часть таблетки содержит один или более гидрофильных полимеров. Подходящие гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются ими, набухающие в воде производные целлюлозы, полиалкиленгликоли, термопластичные полиалкиленоксиды, акриловые полимеры, гидроколлоиды, глины, желирующие крахмалы, набухающие поперечно-сшитые полимеры и их смеси. Примеры подходящих набухающих в воде производных целлюлозы включают, но не ограничиваются ими, натрий карбоксиметилцеллюлозу, поперечно-сшитую гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), гидроксизопропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксифенилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилэтилцеллюлозу, гидроксипропилбутилцеллюлозу и гидроксипропилэтилцеллюлозу и их смеси. Примеры подходящих полиалкиленгликолей включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоль. Примеры подходящих термопластичных полиалкиленоксидов включают, но не ограничиваются ими, поли(этиленоксид). Примеры подходящих акриловых полимеров включают, но не ограничиваются ими, сополимер калий метакрилативинилбензола, полиметилметакрилат, поперечно-сшитые высокомолекулярные гомополимеры и сополимеры акриловой кислоты, такие как те, которые коммерчески доступны в компании Noveon Chemicals под товарным знаком CARBOPOL™. Примеры подходящих гидроколлоидов включают, но не ограничиваются ими, альгинаты, агар, гуаровую камедь, камедь рожкового дерева, каппа-каррагинан, йота-каррагинан, тару, гуммиарабик, трагакант, пектин, ксантановую камедь, геллановую камедь, мальтодекстрин, галактоманнан, пусстулан, ламинарии, склероглюкан, гуммиарабик, инулин, пектин, желатин, велан, рамсан, зооглан, метилан, хитин, циклодекстрин, хитозан и их смеси. Примеры подходящих глины включают, но не ограничиваются ими, смектиты, такие как бентонит, каолин и лапонит; магния трисиликат; магний алюминий силикат и их смеси. Примеры подходящих желирующих крахмалов включают, но не ограничиваются ими, гидролизированные кислотой крахмалы, набухающие крахмалы, такие как натрий крахмал гликолят и его

производные, и их смеси. Примеры подходящих набухающих поперечно-сшитых полимеров включают, но не ограничиваются ими, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, поперечно-сшитый агар и поперечно-сшитую натрий карбоксиметилцеллюлозу и их смеси.

5 [0080] В одном из вариантов реализации в основную часть таблетки вводят осмоген для проникновения воды в таблетку при контакте с жидкостями, как, например, желудочно-кишечными жидкостями. Осмоген в контексте настоящего описания представляет собой водорастворимый компонент, который предпочтительно способствует проникновению воды в основную часть таблетки для того, чтобы вода
10 распределилась по всей основной части таблетки для высвобождения активного ингредиента, содержащегося в основной части таблетки. В одном из вариантов реализации указанный осмоген представляет собой соль, такую как, но не ограничиваясь ими, хлорид натрия, хлорид калия, цитрат натрия или цитрат калия.

[0081] Носитель может содержать одно или более подходящих для состава таблетки
15 вспомогательных веществ. Примеры подходящих вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, наполнители, адсорбенты, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, глиданты, модифицирующие высвобождение вспомогательные вещества, суперразрыхлители, антиоксиданты и их смеси.

[0082] Подходящие наполнители включают, но не ограничиваются ими,
20 водорастворимые сжимающиеся углеводы, такие как сахара (например, декстроза, сахароза, мальтоза и лактоза), крахмалы (например, кукурузный крахмал), сахарные спирты (например, маннитол, сорбитол, мальтитол, эритрит и ксилит), гидролизаты крахмала (например, декстрины и мальтодекстрины) и нерастворимые в воде пластическим образом деформирующиеся материалы (например, микрокристаллическая
25 целлюлоза или другие производные целлюлозы) и их смеси. Подходящие адсорбенты (например, для адсорбции жидкой лекарственной композиции) включают, но не ограничиваются ими, нерастворимые в воде адсорбенты, такие как дифосфат кальция, трифосфат кальция, силицированная микрокристаллическая целлюлоза (как, например, распространяемая под брендом PROSOLV (Pen West Pharmaceuticals, Patterson, N.Y.)),
30 магний алюмометасиликат (как, например, распространяемый под брендом NEUSILINTM (Fuji Chemical Industries (USA) Inc., Robbinsville, N.J.), глины, диоксиды кремния, бентонит, цеолиты, силикаты магния, гидроталькит, вигум и их смеси.

[0083] Подходящие связующие вещества включают, но не ограничиваются ими, сухие связующие вещества, такие как поливинилпирролидон и
35 гидроксипропилметилцеллюлоза; влажные связующие вещества, такие как водорастворимые полимеры, включая гидроколлоиды, такие как камедь, альгинаты, агар, гуаровую камедь, камедь бобов рожкового дерева, каррагинан, карбоксиметилцеллюлозу, тару, гуммиарабик, трагакант, пектин, ксантан, геллан, желатин, мальтодекстрин, галактоманнан, пусстулан, ламинарии, склероглюкан, инулин,
40 велан, рамсан, зооглан, метилан, хитин, циклодекстрин, хитозан, поливинилпирролидон, целлюлозы, сахарозы и крахмалы и их смеси. Подходящие разрыхлители включают натрий крахмал гликолят, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу, крахмалы, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

[0084] Подходящие смазывающие вещества включают, но не ограничиваются ими,
45 жирные кислоты с длинной цепью и их соли, такие как стеарат магния и стеариновая кислота, тальк, глицеридные воски и их смеси. Подходящие глиданты включают, но не ограничиваются ими, коллоидный диоксид кремния. Подходящие модифицирующие высвобождение вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими,

нерастворимые пищевые материалы, рН-зависимые полимеры и их смеси.

[0085] Подходящие нерастворимые пищевые материалы для применения в качестве модифицирующих высвобождают вспомогательных веществ, включают, но не ограничиваются ими, нерастворимые в воде полимеры и гидрофобные материалы с низкой температурой плавления, их сополимеры и их смеси. Примеры подходящих нерастворимых в воде полимеров включают, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу, поливиниловые спирты, поливинилацетат, поликапролактоны, ацетатцеллюлозу и ее производные, акрилаты, метакрилаты, сополимеры акриловой кислоты, их сополимеры и их смеси. Подходящие гидрофобные материалы с низкой температурой плавления включают, но не ограничиваются ими, жиры, сложные эфиры жирных кислот, фосфолипиды, воски и их смеси. Примеры подходящих жиров включают, но не ограничиваются ими, гидрогенизированные растительные масла, такие как, например, масло какао, гидрогенизированное пальмовое масло, гидрогенизированное хлопковое масло, гидрогенизированное подсолнечное масло и гидрогенизированное соевое масло, свободные жирные кислоты и их соли и их смеси. Примеры подходящих сложных эфиров жирных кислот включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, моно-, ди- и триглицериды, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилмоностеарат, глицерилтристеарат, глицерилтрилаурилат, глицерилмиристат, ГликоВоск-932, лауроилмакрогол-32-глицериды, стеароилмакрогол-32-глицериды и их смеси. Примеры подходящих фосфолипидов включают фосфотидилхолин, фосфотидилсерен, фосфотидилэнозитол, фосфотидную кислоту и их смеси. Примеры подходящих восков включают, но не ограничиваются ими, карнаубский воск, спермацетный воск, пчелиный воск, канделильский воск, шеллачный воск, микрокристаллический воск и парафиновый воск; жирно содержащие смеси, такие как шоколад, и их смеси. Примеры суперразрыхлителей включают, но не ограничиваются ими, натрий кроскармецеллюлозу, натрий крахмал гликолят и поперечно-сшитый повидон (кросповидон). В одном из вариантов реализации основная часть таблетки содержит вплоть до примерно 5 процентов от своей массы такого суперразрыхлителя.

[0086] Примеры антиоксидантов включают, но не ограничиваются ими, токоферолы, аскорбиновую кислоту, пиросульфит натрия, бутилгидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, эдетиновую кислоту и эдетатные соли и их смеси. Примеры консервантов включают, но не ограничиваются ими, лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, уксусную кислоту, бензойную кислоту и сорбиновую кислоту и их смеси.

[0087] Осмотические таблетки согласно настоящему изобретению содержат осмотическое покрытие. Осмотическое покрытие - это покрытие, которое представляет собой полупроницаемое покрытие, благодаря чему вода проникает во внутрь основной части таблетки, например, для высвобождения активного ингредиента, как, например, через предварительное сделанное в таком покрытии отверстие или через само покрытие, которое представляет собой полупроницаемую мембрану. Таким образом, указанные осмотические покрытия при контакте с водой растворяются не полностью. В одном из вариантов реализации осмотическое покрытие содержит водорастворимый компонент, как, например, водорастворимое пленкообразующее вещество, который способствует дополнительному поступлению воды при контакте с водой. В настоящем изобретении осмотическое покрытие наносят при помощи напыления. Подходящие методы напыления включают напыление через установку для нанесения оболочки или посредством процесса нанесения покрытий в псевдооживленном слое, как, например,

в методе Вюрстена (Wurster coating) или при распылении покрытия на псевдооживленный слой, как описано в публикации «The Theory and Practice of Industrial Pharmacy», Lachman, Leon et. al, 3rd ed. Осмотическое покрытие можно наносить с применением раствора, приготовленного с водой, органическими растворителями или их смесью. Подходящие органические растворители включают, но не ограничиваются ими, ацетон, изопропанол, метилхлорид, гексан, метанол, этанол и их смеси. В одном из вариантов реализации полимер(-ы) растворен в растворе для покрытия. В одном из вариантов реализации полимер(-ы) диспергирован, как, например, в случае, когда посредством дисперсии наносятся нерастворимые в воде полимеры или в случае, когда применяют дисперсии этилцеллюлозы.

[0088] В одном из вариантов реализации, в которых осмотическое покрытие действует в качестве полупроницаемой мембраны (например, позволяя воде или растворителю проникать в основную часть таблетки, но оставаясь непроницаемой для растворенного фармацевтически активного агента, тем самым предотвращая прохождение фармацевтически активного агента). Пленкообразующее вещество выбирают из нерастворимых в воде полимеров, рН-зависимых полимеров, водорастворимых полимеров и их комбинаций. В одном из вариантов реализации осмотическое покрытие включает нерастворимый в воде полимер и порообразующий материал. Примеры подходящих нерастворимых в воде полимеров включают этилцеллюлозу, поливиниловые спирты, поливинилацетат, поликапролактоны, ацетатцеллюлозу и ее производные, акрилаты, метакрилаты, сополимеры акриловой кислоты и их комбинации. В одном из вариантов реализации нерастворимый в воде полимер представляет собой ацетатцеллюлозу. В одном из вариантов реализации осмотическое покрытие содержит от примерно 10 до примерно 100% масс. нерастворимого в воде пленкообразующего вещества.

[0089] В одном из вариантов реализации осмотического покрытия, нерастворимый в воде полимер объединяют с водорастворимым пленкообразующим веществом для создания пор в полученной полупроницаемой мембране. Примеры подходящих пленкообразующих веществ включают, но не ограничиваются ими: водорастворимые виниловые полимеры, такие как поливинилспирт (PVA); водорастворимые полиуглеводы, такие как гидроксипропилкрахмал, гидроксиэтилкрахмал, пуллулан, метилэтилкрахмал, карбоксиметилкрахмал, предварительно желатинизированные крахмалы и пленкообразующие модифицированные крахмалы; набухающие в воде производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), метилцеллюлоза (MC), гидроксиэтилметилцеллюлоза (HEMC), гидроксибутилметилцеллюлоза (HBMС), гидроксиэтилэтилцеллюлоза (HEEC) и гидроксиэтилгидроксипропилметилцеллюлоза (HEMPMC); водорастворимые сополимеры, такие как сополимеры сложного эфира метакриловой кислоты и метакрилата, сополимеры поливинилспирта и полиэтиленгликоля, сополимеры полиэтиленоксида и поливинилпирролидона; и их смеси.

[0090] В одном из вариантов реализации, в осмотическое покрытие включен рН-зависимый полимер. В одном из вариантов реализации указанный рН-зависимый полимер применяют на уровне от примерно 10 до примерно 50% масс. осмотического покрытия. Подходящие пленкообразующие рН-зависимые полимеры включают, но не ограничиваются ими, энтеросолубильные производные целлюлозы, такие как, например, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетатгидроксипропилметилцеллюлозы и фталат ацетатцеллюлозы; природные смолы,

такие как шеллаки и зеин; энтеросолюбильные ацетатные производные, такие как фталат поливинилацетата, фталат ацетатцеллюлозы и ацетальдегид ацетатдиметилцеллюлозы; и энтеросолюбильные акрилатные производные, такие как например, полимеры на основе полиметакрилата, такие как поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:2 (коммерчески доступен у компании Rohm Pharma GmbH под товарным знаком EUDRAGIT STM), и поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:1 (коммерчески доступней у компании Rohm Pharma GmbH под товарным знаком EUDRAGIT LTM); и их комбинации. В одном из вариантов реализации средняя толщина осмотического покрытия составляет по меньшей мере 5 микрон, как, например, от примерно 10 микрон до примерно 200 микрон, например, от примерно 20 микрон до примерно 150 микрон, например, от примерно 30 до примерно 150 микрон. В одном из вариантов реализации в осмотическом покрытии отсутствуют поры (например, в указанном случае объем пор находится в диапазоне диаметров пор меньшем $0,01 \text{ г/см}^3$). В одном из вариантов реализации средний диаметр пор осмотического покрытия меньше примерно 0,2 микрон (например, меньше примерно 0,15 микрон).

[0091] В одном из вариантов реализации осмотическое покрытие по существу не содержит фармацевтически активного агента. В одном из вариантов реализации осмотическое покрытие содержит фармацевтически активный агент, который отличен от фармацевтически активного агента, содержащегося в покрытии с немедленным высвобождением. В одном из вариантов реализации осмотическое покрытие содержит пластификатор. В одном из вариантов реализации содержание указанного пластификатора должно быть достаточным для того, что покрытие с немедленным высвобождением выдерживало силу сжатия. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются ими: полиэтиленгликоль; пропиленгликоль; глицерин; сорбитол; триэтилцитрат; трибутилцитрат; дибутилсебаат; растительные масла, такие как касторовое масло, виноградное масло, оливковое масло и кунжутное масло; поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты, натрий лаурилсульфаты и диоктил-натрий сульфосукцинаты; моноацетат глицерина; диацетат глицерина; триацетат глицерина; натуральные смолы; триацетин; ацетилтрибутилцитрат; диэтилоксалат; диэтилмалат; диэтилфумарат; диэтилмалонат; диоктилфталат; дибутилсукцинат; трибутират глицерина; гидрогенизированное касторовое масло; жирные кислоты, такие как лауриновая кислота; глицериды, такие как моно-, ди-, и/или триглицериды, которые могут быть замещены группами одинаковых или разных жирных кислот, как, например, стеариновой, пальмитиновой и олеиновой кислотой и тому подобное; и их смеси. В одном из вариантов реализации указанный пластификатор представляет собой триэтилцитрат.

[0092] В одном из вариантов реализации по меньшей мере примерно 50 процентов площади поперечного сечения осмотического покрытия, применяемого в таблетках согласно настоящему изобретению, является слоистой, как, например, по меньшей мере примерно 80% площади поперечного сечения участка осмотического покрытия является слоистой. В контексте настоящего описания «слоистый» означает неоднородный по внешнему виду и по отношению к внутренней структуре участка покрытия при просмотре при любом увеличении и условиях освещения, в которых могут просматриваться полосы или слои. Прессованные участки фармацевтических лекарственных форм для перорального применения не имеют слоистых участков, при этом на участках, на которые покрытие наносили путем напыления, наблюдаются полосы. Например, поперечное сечение участка осмотического покрытия является слоистым и неоднородным относительно рефракционных свойств в случае, когда его

наблюдают с использованием светового микроскопа или сканирующего электронного микроскопа при увеличении от примерно 50 до примерно 400 раз. Характерные полосы отражают процесс нанесения покрытия путем напыления, состоящий из нескольких повторений стадии, состоящей из: (а) нанесения путем распыления раствора для
 5 покрытия; затем (b) сушки теплым воздухом падающего во вращающийся поддон для нанесения покрытия слоя таблеток, так что многочисленные слои материала для покрытия накапливаются по мере того, как каждое нанесение материала для покрытия высыхает с образованием слоя. В одном из вариантов реализации толщина отдельного «слоистого» слоя составляет от примерно 10 микрон до примерно 15 микрон.

10 [0093] В некоторых вариантах реализации осмотическое покрытие является полупроницаемым (например, содержащим множество небольших отверстий) и не требует добавления дополнительного отверстия с помощью лазера или других средств. В одном таком варианте реализации полупроницаемая мембрана осмотического покрытия также позволяет осуществлять высвобождение активных ингредиентов в
 15 основной части таблетки через указанную мембрану путем высвобождения нулевого порядка или первого порядка.

[0094] В одном из вариантов реализации толщина покрытия с немедленным высвобождением составляет по меньшей мере 50 микрон, как, например, от примерно 50 микрон до примерно 2500 микрон; например, от примерно 250 микрон до примерно
 20 1000 микрон. В варианте реализации плотность покрытия с немедленным высвобождением обычно составляет примерно более $0,9 \text{ г/см}^3$, что измеряют по массе и объему этого конкретного слоя.

[0095] В одном из вариантов реализации покрытие с немедленным высвобождением содержит первую часть и вторую часть, при этом по меньшей мере одна из частей
 25 содержит второй фармацевтически активный агент. В одном из вариантов реализации указанные части контактируют друг с другом по центральной оси таблетки. В одном из вариантов реализации первая часть содержит первый фармацевтически активный агент, а вторая часть содержит второй фармацевтически активный агент.

[0096] В одном из вариантов реализации первая часть содержит первый
 30 фармацевтически активный агент, а вторая часть второй фармацевтически активный агент. В одном из вариантов реализации одна из частей содержит третий фармацевтически активный агент. В одном из вариантов реализации одна из частей содержит вторую часть того же самого фармацевтически активного агента с немедленным высвобождением, который содержится и в основной части таблетки.

35 [0097] В одном из вариантов реализации внешнюю часть покрытия получают в виде сухих материалов до добавления к покрытой оболочкой основной части таблетки. В другом варианте реализации внешняя часть покрытия содержится в высушенном грануляте, содержащим фармацевтически активный агент.

40 [0098] В одном из вариантов реализации во внешнее покрытие можно добавить подходящее вкусоароматическое или ароматизирующее вещество. Примеры подходящих вкусоароматических или ароматизирующих веществ включают, но не ограничиваются ими, эфирные масла, включая дистилляты, полученные в результате экстракции растворителями экстракты или продукты холодного прессования мелкоизмельченных
 45 цветов, листьев, кожуры или мякоти целых плодов, содержащих смеси спиртов, сложные эфиры, альдегиды и лактоны; эссенции, включающие либо разбавленные растворы эфирных масел, либо смеси синтетических химических веществ, смешанных так, чтобы напоминать натуральных вкус фруктов (например, клубники, малины или черной смородины); искусственные и натуральные вкусоароматические вещества со вкусом

пива и ликеров (например, коньяка, виски, рома, джина, хереса, портвейна и вина); табак, кофе, чай, какао и мяту; фруктовые соки, включая выдавленный сок из помытых, очищенных фруктов, таких как лимон, апельсин и лайм; мяту; имбирь; корицу; какао/какао; ваниль; лакрицу; ментол; эвкалипт; анисовые орехи (например, арахис, кокос, фундук, каштаны, грецкие орехи и орехи кола); миндаль; изюм и порошок, муку или части растительных материалов, включая части табачных растений (например, рода *Nicotiana* в количествах, не вносящих значительный вклад в уровень терапевтического никотина) и их смеси.

[0099] Составы с различными механизмами высвобождения лекарственного средства, описанными выше, можно объединить в конечную лекарственную форму, содержащую одну или множественные единицы доз. Примеры множественных единиц доз включают многослойные таблетки, капсулы, содержащие таблетки, микроносители или гранулы в твердой или жидкой форме. Обычно составы с немедленным высвобождением включают прессованные таблетки, гели, пленки, покрытия, жидкости и частицы, которые можно инкапсулировать, например, в желатиновую капсулу. Многие их способов получения покрытий, нанесения покрытий или инкорпорирования лекарственных средств известны в данной области техники.

[00100] Дозировки с немедленным высвобождением, единица дозы лекарственной формы, т.е. таблетка, множество микроносителей, гранул или частиц, содержащих лекарственное средство, или внешний слой покрытой основной части лекарственной формы содержат терапевтически эффективное количество активного агента с обычными фармацевтическими вспомогательными веществами. Единица дозирования с немедленным высвобождением может быть с покрытием или без, может быть или не быть перемешана с единицей (или единицами) дозирования с отсроченным высвобождением (как в инкапсулированной смеси содержащих лекарственное средство гранул, частиц или микроносителей с немедленным высвобождением и содержащих лекарственное средство гранул или микроносителей с отсроченным высвобождением). Предпочтительным способом для получения таблеток с немедленным высвобождением (например, включенных в капсулу) является прессование тесной смеси, содержащей лекарственное средство, например, тесной смеси гранул, полученной с использованием процесса непосредственного тесного смешивания, влажной или сухой грануляции. Таблетки с немедленным высвобождением также можно сформовать, а не спрессовать, начиная с влажного материала, содержащего подходящее водорастворимое смазывающее вещество. Тем не менее, предпочтительные таблетки, описанные в настоящем описании, получают с применением метода прессования, а не формования. Предпочтительным способом для формирования тесной смеси с немедленным высвобождением, содержащей лекарственное средство, является смешивание частиц лекарственного средства непосредственно с одним или более вспомогательных веществ, таких как разбавители (или наполнители), связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, глиданты и/или красители. В качестве альтернативы прямому смешиванию, тесную смесь, содержащую лекарственное средство, можно получить, применяя процесс влажной или сухой грануляции. Содержащие активный агент микроносители также можно получить любым одним из множества традиционных методов, обычно метода жидкой дисперсии. Например, обычный способ получения содержащих лекарственное средство микроносителей включает тесное смешивание активного агента с традиционными фармацевтическими вспомогательными веществами, такими как микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, тальк, стеараты металлов и диоксид кремния. Указанную смесь применяют для покрытия основной части

микроносителя, такого как сахарные микрогранулы (например, «non-parcil») с размерами примерно от 20 до 60 меш.

[00101] Альтернативной процедурой получения лекарственных микроносителей является тесное смешивание лекарственного средства с одним или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, целлюлоза, поливинилпирролидон, тальк, стеарат магния, и разрыхлителя, экструдирование указанной тесной смеси, окатывание полученного экструдата, сушка и необязательно нанесение покрытия на полученный микроноситель с образованием микроносителей с немедленным высвобождением.

[00102] Составы с продленным высвобождением в целом получают в виде диффузионных или осмотических систем, например, как это описано в публикации «Remington - The Science and Practice of Pharmacy», 20th. Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000. Диффузионная система обычно состоит из одного из двух типов устройств, резервуара и матрицы, которые хорошо известны и описаны в области техники пресс-форм. Матричные устройства в целом получают путем прессования лекарственного средства с медленно растворяющимся полимерным носителем до формы таблетки. Тремя основными типами материалов, применяемых в получении матричных устройств, являются нерастворимые в воде пластики, гидрофильные полимеры и жирные соединения. Пластиковые матрицы включают, но не ограничиваются ими, метилакрилат-метилметакрилат, поливинилхлорид и полиэтилен. Гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются ими, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу и CarborolTM 934, и оксиды полиэтилена. Жирные соединения включают, но не ограничиваются ими, различные воски, такие как карнаубский воск и глицерилтристеарат. В качестве альтернативы составы с продленным высвобождением можно получить с применением осмотических систем или путем нанесения полупроницаемого покрытия на лекарственную форму. В последнем случае желаемого высвобождения лекарственного средства можно достигнуть, комбинируя в подходящем соотношении материалы для покрытия с низкой и высокой проницаемостью.

[00103] Часть с немедленным высвобождением можно добавить к системе с продленным высвобождением путем либо нанесения слоя с немедленным высвобождением на поверхность основной части с продленным высвобождением, применяя процессы для нанесения покрытия или прессования, либо применяя системы со множеством единиц доз, такие как капсулы, содержащие микроносители с немедленным и продленным высвобождением.

[00104] Таблетки с продленным высвобождением, содержащие гидрофильные полимеры, получают методами, обычно известными в данной области техники, такими как прямое прессование, влажная грануляция или сухая грануляция. В таких составах обычно содержатся полимеры, разбавители, связующие вещества и смазывающие вещества, а также активный фармацевтический ингредиент. Обычные разбавители включают инертные порошкообразные вещества, такие как различного типа крахмалы, порошкообразная целлюлоза, в частности кристаллическую и микрокристаллическую целлюлозу, сахара, такие как фруктоза, маннитол и сахароза, зерновую муку и аналогичные пищевые порошки. Обычные разбавители включают, например, различные типы крахмалов, лактозу, маннитол, каолин, фосфат или сульфат кальция, неограниченные соли, такие как хлорид натрия, и сахарную пудру. Производные порошкообразной целлюлозы также являются подходящими. Обычные связующие вещества для таблеток включают вещества, такие как крахмал, желатин и сахара, такие

как лактоза, фруктоза и глюкоза. Также можно применять натуральные и синтетические смолы, включая камедь, альгинаты, метилцеллюлозу и поливинилпирролидин. В качестве связующих веществ можно применять полиэтиленгликоль, гидрофильные полимеры, этилцеллюлозу и воски. Смазывающее вещество необходимо в составе таблетки для предотвращения прилипания таблетки в пресс-форме при ударах. Указанное смазывающее вещество выбирают из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Таблетки с продленным высвобождением, содержащие восковые материалы, обычно получают при помощи способов, известных в данной области техники, как, например, способа прямого тесного смешивания, способа отверждения и способа водного диспергирования. При способе отверждения лекарственное средство смешивают с восковым материалом и используют либо метод распылительного отверждения, либо просто отверждения, просеивания и обработки.

[00105] Лекарственные составы с отсроченным высвобождением получают, покрывая твердую лекарственную форму пленкой полимера, который нерастворим в кислой среде желудка, но растворим в нейтральной среде тонкого кишечника. Единицы дозирования с отсроченным высвобождением можно получить, например, путем покрытия лекарственного средства или содержащей лекарственное средство композиции выбранным материалом для покрытия. Указанная содержащая лекарственное средство композиция может представлять собой таблетку для включения в капсулу, таблетку для применения в качестве внутреннего «ядра» для единицы дозирования с покрытой основной частью или представлять собой множество содержащих лекарственное средство микроносителей, частиц или гранул для включения либо в таблетку, либо в капсулу. Предпочтительные материалы для покрытия включают биоразлагаемые, постепенно гидролизуемые, постепенно растворяющиеся в воде и/или разлагающиеся под действием ферментов полимеры, и могут представлять собой «энтеросолюбильные» полимеры. Энтеросолюбильные полимеры, как будет понятно специалисту в данной области техники, становятся растворимыми в среде с более высоким рН нижнего отдела желудочно-кишечного тракта или медленно разрушаются по мере прохождения лекарственной формы через желудочно-кишечный тракт, в то время как разлагающиеся под действием ферментов полимеры разлагаются бактериальными ферментами, присутствующими в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, особенно в толстой кишке. Подходящие материалы для покрытия для эффективного отсроченного высвобождения включают, но не ограничиваются ими, целлюлозные полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, сукцинат ацетатгидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетатцеллюлозу, фталат ацетатцеллюлозы, триметилат ацетатцеллюлозы и натрий карбоксиметилцеллюлозу; полимеры и сополимеры акриловой кислоты, предпочтительно образованные из акриловой кислоты, метакриловой кислоты, метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата и/или этилметакрилата и других метакриловых смол, которые коммерчески доступны под товарным знаком EUDRAGITTM (Rohm Pharma; [0086] Westerstadt, Germany), включая EUDRAGITTM L30D-55 и L100-55 (растворимый при рН 5,5 и выше). EUDRAGITTM 1,100D (растворимый при рН 6,0 и выше), EUDRAGITTM S (растворимый при рН 7,0 и выше как результат более высокой сложности степени эфирификации) и EUDRAGITTM NE, RL и RS (нерастворимые в воде полимеры, имеющие разные степени проницаемости и расширяемости); виниловые полимеры и сополимеры, такие как поливинилпирролидон,

винилацетат, винилацетатфталат, сополимер винилацетата кротоновой кислоты и сополимер этиленвинилацетата; разлагающиеся под действием ферментов полимеры, такие как азополимеры, пектин, хитозан, амилаза и гуаровая камедь; зеин и шеллак. Можно применять различные комбинации материалов для покрытия. Также можно
 5 наносить многослойные покрытия с применением различных полимеров. Специалист в данной области техники может легко определить предпочтительную массу покрытия для конкретных материалов для покрытия, оценивая индивидуальные профили высвобождения для таблеток, микроносителей и гранул, полученных с различными количествами разнообразных материалов для покрытия. Такая комбинация материалов,
 10 способов и форм применения обеспечивают желаемые характеристики высвобождения, которые можно определить только в ходе проведения клинических исследований.

[00106] Композиция для покрытия может содержать обычные добавки, такие как пластификаторы, пигменты, красители, стабилизирующие агенты, глиданты и т.д. Пластификатор обычно присутствует для уменьшения хрупкости покрытия и обычно
 15 его содержание составляет от 10% масс. до 50% масс. в расчете на сухую массу полимера. Примеры обычных пластификаторов включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, триацетин, диметилфталат, диэтилфталат, дибутилфталат, дибутилсебацат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, триэтилацетилцитрат, касторовое масло и ацетилазированные моноглицериды. Стабилизирующий агент обычно применяют для
 20 стабилизации частиц в дисперсии. Обычными стабилизирующими агентами являются неионогенные эмульгаторы, такие как сложные эфиры сорбитана, полисорбаты и поливинилпирролидон. Глиданты рекомендуются для уменьшения эффекта прилипания во время образования пленки и сушки, и обычно их содержание составляет от примерно 25% масс. до 100% масс. массы полимера в растворе для покрытия. Один эффективный
 25 глидант - это тальк. Также можно применять и другие глиданты, такие как стеарат магния и моностеараты глицерина. Также можно применять пигменты, такие диоксид титана. К композициям для покрытия также можно добавить небольшие количества пеногасителя, такого как силикон (например, симетикон).

[00107] В качестве альтернативы таблетку с отсроченным высвобождением можно
 30 приготовить путем диспергирования *tire* лекарственного средства в матрице из подходящего материала, такого как гидрофильный полимер или жирное соединение. Подходящие гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются ими, полимеры или сополимеры целлюлозы, сложный эфир целлюлозы, акриловую кислоту, метакриловую кислоту, метилакрилат, этилакрилат и виниловые или разлагающиеся
 35 под действием ферментов полимеры или сополимеры, описанные выше. Эти гидрофильные полимеры являются особенно подходящими для получения матрицы с отсроченным высвобождением. Жирные соединения для применения в качестве материала для матрицы включают, но не ограничиваются ими, воски (например, карнаубский воск) и тристеарат глицерина. Как только активный ингредиент будет
 40 смешан с материалом для матрицы, указанную смесь можно прессовать в таблетки.

[00108] Лекарственные формы с импульсным высвобождением представляет собой форму, которая имитирует профиль многократного дозирования без повторного дозирования, и обычно позволяет по меньшей мере вдвое уменьшить частоту дозирования по сравнению с обычной лекарственной формой (например, при сравнении
 45 с раствором или лекарственной формой с незамедлительным высвобождением, обычной твердой лекарственной формой). Профиль с импульсным высвобождением характеризуется периодом отсутствия высвобождения (время задержки) или уменьшенным высвобождением, а затем быстрым высвобождением лекарственного

средства.

[00109] Каждая лекарственная форма содержит терапевтически эффективное количество активного агента. В одном из вариантов реализации лекарственные формы, которые имитируют профиль дозирования дважды в день, от примерно 30% масс. до 70% масс., предпочтительно от 40% масс. до 60% масс., от всего количества активного агента в лекарственной форме высвобождается при начальном выбросе, и соответственно от примерно 70% масс. до 3,0% масс., предпочтительно от 60% масс. до 40% масс. от всего количества активного агента в лекарственной форме высвобождается при втором выбросе. Для лекарственных форм, имитирующих профиль дозирования дважды в день, второй выброс предпочтительно происходит через примерно от 3 до менее чем 14 часов, и более предпочтительно через примерно 5-12 часов после введения.

[00110] Для лекарственных форм, имитирующих профиль высвобождения трижды в день, примерно от 25% масс. до 40% масс. от всего количества активного агента в лекарственной форме высвобождается при начальном выбросе, и примерно от 25% масс. до 40% масс. от всего количества активного агента в лекарственной форме высвобождается при каждом втором и третьем выбросе. Для лекарственных форм, которые имитируют профиль дозирования трижды в день, высвобождение при втором выбросе предпочтительно происходит через примерно 3-10 часов, и более предпочтительно через примерно 4-9 часов после перорального введения. Высвобождение при третьем выбросе происходит через примерно от 2 часов до примерно 8 часов после второго выброса, которое обычно происходит через примерно от 5 часов до примерно 18 часов после перорального введения.

[00111] Лекарственная форма может представлять собой закрытую капсулу, содержащую по меньшей мере две единицы дозирования с лекарственным средством, каждая из единиц дозирования содержит одну или более прессованных таблеток, или она может содержать множество микроносителей, гранул или частиц, при условии, что каждая единица дозирования обладает различным профилем высвобождения лекарственного средства. Единица дозирования с немедленным высвобождением высвобождает лекарственное средство по существу сразу же после перорального введения, обеспечивая начальную дозу. Единица дозирования с отсроченным высвобождением высвобождает лекарственное средство через примерно 3-14 часов после перорального введения, обеспечивая вторую дозу. В конечном итоге, необязательная вторая единица дозы с отсроченным высвобождением высвобождает лекарственное средство через примерно 2-8 часов после высвобождения второй дозы, которая обычно высвобождается через примерно 5-18 часов после перорального введения.

[00112] Другая лекарственная форма содержит прессованную таблетку или капсулу, содержащую единицу дозирования с лекарственным средством с немедленным высвобождением, единицу дозирования с отсроченным высвобождением и необязательно вторую единицу дозирования с отсроченным высвобождением. В таких лекарственных формах единица дозирования с немедленным высвобождением содержит множество микроносителей, гранул или частиц, которые высвобождают лекарственное средство по существу сразу же после перорального введения, обеспечивая начальную дозу. Единица дозирования с отсроченным высвобождением содержит множество микроносителей, гранул или частиц, которые высвобождают лекарственное средство через примерно 3-14 часов после перорального введения, обеспечивая вторую дозу.

[00113] Необязательно вторая единица дозирования с отсроченным высвобождением

содержит микроносители или гранулы с покрытием, которые высвобождают лекарственное средство через примерно от 2 до 8 часов после введения начальной дозы с отсроченным высвобождением, которое обычно происходит через 5-18 часов после перорального введения. Микроносители или гранулы в единицах дозирования с отсроченным высвобождением покрывают биоразлагаемым полимерным материалом. Такое покрытие предотвращает высвобождение лекарственного средства до соответствующего момента времени, т.е. примерно от 3 часов до менее чем 14 часов после перорального введения для единицы дозирования с отсроченным высвобождением и по меньшей мере от 5 часов до примерно 18 часов после перорального введения для необязательно второй единицы дозирования с отсроченным высвобождением. В такой лекарственной форме компоненты могут быть смешаны в таблетке или могут быть наложены друг на друга с образованием многослойной таблетки.

[00114] Другая лекарственная форма представляет собой таблетку, содержащую единицу дозирования с лекарственной формой с немедленным высвобождением, единицу дозирования с отсроченным высвобождением и необязательно вторую единицу дозирования с отсроченным высвобождением, причем указанная единица дозирования с немедленным высвобождением содержит внешний слой, который высвобождает лекарственное средство по существу сразу же после перорального введения. Тем не менее, подведение оставшейся дозы (доз) с отсроченным высвобождением зависит от того, предназначена ли лекарственная форма для имитирования дозирования дважды в день или трижды в день.

[00115] В лекарственной форме, имитирующей дозирование дважды в день, единица дозирования с отсроченным высвобождением содержит внутреннее «ядро», которое покрыто биоразлагаемым полимерным материалом. Покрытие наносят таким образом, чтобы высвобождение лекарственного средства происходило через примерно от 3 часов до менее чем 14 часов после перорального введения. В такой форме внешний слой полностью окружает указанное внутреннее ядро. В лекарственной форме, имитирующей дозирование три раза в день, (первая) доза с отсроченным высвобождением содержит внутренний слой, который высвобождает лекарственное средство через примерно от 3 часов до менее чем 14 часов после перорального введения. Указанный внутренний слой окружен слоем внешним. Вторая единица дозирования с отсроченным высвобождением в общем случае содержит внутреннее ядро, которое высвобождает лекарственное средство через по меньшей мере от 5 до примерно 18 часов после перорального введения. Таким образом, слои этой таблетки (начиная с внешней поверхности) содержат внешний слой, внутренний слой и внутреннее ядро. Это внутреннее ядро содержит микроносители или гранулы с отсроченным высвобождением. Кроме того, указанный внутренний слой содержит лекарственное средство, покрытое биоразлагаемым полимерным материалом. В качестве альтернативы, в этой конкретной лекарственной форме, имитирующей дозирование три раза в день, как единицы дозирования с отсроченным высвобождением, так и вторые единицы дозирования с отсроченным высвобождением окружены внутренним слоем. Этот внутренний слой не содержит активного агента. Таким образом, слои этой таблетки (начиная с внешней поверхности) содержат внешний слой, внутренний слой и смесь единиц дозирования с отсроченным высвобождением. Первый выброс при отсроченном высвобождении происходит после того, как внутренний слой оказывается по существу разрушенным, тем самым высвобождая указанную смесь единиц дозирования с отсроченным высвобождением. Доза, соответствующая (первой) единице дозирования с отсроченным высвобождением, высвобождается немедленно, поскольку внутренний слой препятствует

доступу к этой дозе в течение соответствующего момента времени, например, от примерно 3-10 часов. Однако вторую дозу с отсроченным высвобождением готовят таким образом, чтобы эффективно отсрочить высвобождение в течение от по меньшей мере 5 часов до примерно 18 часов после перорального введения.

5 [00116] Для составов, имитирующих дозирование дважды в день, предпочтительно, чтобы доза с отсроченным высвобождением высвобождалась через от примерно 3 часов и вплоть до 14 часов, более предпочтительно от примерно 5 часов и вплоть до 12 часов, после перорального введения. Для составов, имитирующих дозирование три
10 раза в день, предпочтительно, чтобы (первая) доза с отсроченным высвобождением высвобождалась через примерно 3-10 часов, предпочтительно 4-9 часов, после перорального введения. Для лекарственных форм, содержащих третью дозу, указанная третья доза (т.е., вторая доза с отсроченным высвобождением) высвобождается через по меньшей мере от 5 часов до примерно 18 часов после перорального введения.

[00117] В еще одном варианте реализации предложена лекарственная форма, которая
15 содержит систему доставки по типу ядра с покрытием, причем указанный внешний слой содержит единицу дозирования с немедленным высвобождением, содержащую активный агент, так что указанный активный агент немедленно из нее высвобождается после перорального введения; промежуточный слой, которое окружает ядро; и ядро, которое содержит микроносители или гранулы с немедленным высвобождением и
20 микроносители или гранулы с отсроченным высвобождением, так что вторую дозу обеспечивают микроносители или гранулы с немедленным высвобождением, а третью дозу обеспечивают микроносители или гранулы с отсроченным высвобождением.

[00118] Для целей чрескожного (например, местного) введения, можно получить разбавленные стерильные водные или частично водные растворы (обычно в
25 концентрации примерно от 0,1% до 5%), в противном случае растворы, аналогичные указанным выше растворам для парентерального введения.

[00119] Способы получения различных фармацевтических композиций с конкретным количеством одного или более соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII или других активных
30 агентов известны или будут очевидны в свете настоящего описания специалистам в данной области техники. Для примеров способов получения фармацевтических композиций смотрите публикацию Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995).

[00120] Помимо этого, в некоторых вариантах реализации предлагаемые композиции
35 согласно настоящей заявке можно лиофилизировать или подвергнуть другой подходящей технологии сушки, как, например, высушивания распылением. Предлагаемые композиции можно ввести один раз, или их можно разделить на несколько меньших доз, которые следует вводить через различные интервалы времени, частично зависящих от скорости высвобождения композиции и желаемой дозировки.

40 [00121] Составы, подходящие для применения в предложенных в настоящем документе способах, включают те составы, которые являются подходящими для перорального, назального, местного (включая буккальное и подъязычное), ректального, вагинального, парентерального введения и/или введения при помощи аэрозоля. Указанные составы можно удобно представить в форме лекарственной формы с
45 однократной дозировкой, и их можно получить любым способом, хорошо известным в области фармацевтики. Количество предлагаемой композиции, которую можно объединять с материалом-носителем для получения однократной дозы, может варьироваться в зависимости от субъекта, получающего лечение, и конкретного способа

введения.

[00122] Способы получения указанных составов или композиций включают стадию объединения предлагаемой композиции с носителем и необязательно с одним или более дополнительных ингредиентов. В целом составы получают путем равномерного и тесного объединения предлагаемой композиции с жидкими носителями или мелкоизмельченными твердыми носителями или с ними обоими, и затем, при необходимости, формирования продукта.

[00123] Соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII, описанные в настоящем описании, можно вводить в ингаляционные или аэрозольные составы. Указанные ингаляционные и аэрозольные составы могут содержать один или более активных агентов, таких как адъюванты, диагностические агенты, агенты для визуализации или терапевтические агенты, подходящие для ингаляционной терапии. Конечный аэрозольный состав может, например, содержать 0,005-90% масс./масс., например, 0,005-50%, 0,005-5% масс./масс. или 0,01-1,0% масс./масс., лекарственного средства от общей массы состава.

[00124] Желательно, но совершенно не обязательно, чтобы составы, описанные в настоящем документе, не содержали компонентов, которые могут провоцировать разрушение стратосферного озона. В частности, желательно, чтобы составы по существу не содержали хлорфторуглеродов, таких как CCl_3F , CCl_2F_2 и CF_3CCl_3 . Применительно к озоноразрушающим агентам термин «по существу не содержит» означает менее 1% масс./масс. от общей массы системы пропеллента, в частности, меньше 0,5%, например, 0,1% или меньше.

[00125] Пропеллент может необязательно содержать адъювант, обладающий более высокой полярностью и/или более высокой температурой кипения, чем у указанного пропеллента. Полярные адъюванты, которые можно применять, включают (например, C_{2-6}) алифатические спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол и пропиленгликоль. В целом только небольшие количества полярных адъювантов (например, 0,05-3,0% масс./масс.) могут потребоваться для улучшения стабильности дисперсии - применение количеств, превышающих 5% масс./масс. может привести к растворению лекарственного средства. Составы, описанные в настоящем описании, могут содержать менее 1% масс./масс., например, примерно 0,1% масс./масс., полярного адъюванта. Однако составы могут по существу не содержать полярных адъювантов, таких как этанол. Подходящие летучие адъюванты включают насыщенные углеводороды, такие как пропан, н-бутан, изобутан, пентан и изопентан и простые эфиры алкила, такие как простой эфир диметила. В целом пропеллент может содержать вплоть до 50% масс./масс. летучего адъюванта, например, от 1 до 30% масс./масс. летучего насыщенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ углеводорода.

[00126] Аэрозольные составы могут необязательно дополнительно содержать одно или более поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активные вещества должны быть физиологически приемлемыми при введении методом ингаляции. В эту категорию входят поверхностно-активные вещества, такие как L- α -фосфатидилхолин (PC), 1,2-дипальмитоилфосфатидихолин (DPPC), олеиновая кислота, сорбитан триолеат, сорбитан моноолеат, сорбитан монолаурат, полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат, полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат, природный лецитин, простой эфир олеилполиоксиэтилена (2), простой эфир стеарилполиоксиэтилена (2), простой эфир лаурилполиоксиэтилена (4), блок-сополимеры оксиэтилена и оксипропилена, синтетический лецитин, диэтиленгликольфторилфосфат, диэтиленфосфат,

диэтиленфосфат, диэтиленфосфат, диэтилфосфат, этилолеат, изопропилмиристат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностерат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полиэтиленгликоль 400, цетилпиридиния хлорид, бензалкония хлорид, оливковое масло, глицерилмонолаурат, кукурузное масло, хлопковое масло и
 5 подсолнечное масло. Подходящие поверхностно-активные вещества включают лецитин, олеиновую кислоту и сорбитан триолеат.

[00127] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также рассматриваются в настоящем описании как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

10 [00128] Предложенные в настоящем изобретении определенные фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одну или более предлагаемых композиций в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными, изотоничными, водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые
 15 можно восстановить в стерильные растворы или дисперсии для инъекции непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферные агенты, бактериостатические агенты, растворенные вещества, которые делают состав изотоничным крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

20 [00129] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно
 25 поддерживать, например, применяя материалы для покрытия, такие как лецитин, поддерживая необходимый размер частиц в случае дисперсий и применяя поверхностно-активные вещества.

[00130] Составы, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул, саше, пилюль, таблеток, таблеток для рассасывания (с использованием
 30 ароматизированной основы, обычно сахарозы и камеди или трагаканта), порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии по типу масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропов, или в виде таблеток для рассасывания (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и камедь), каждая из которых содержит
 35 заранее определенное количество предлагаемой композиции в качестве активного ингредиента. Предлагаемые композиции также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

[00131] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное), предлагаемая
 40 композиция смешана с одним или более фармацевтически приемлемым носителем и/или любым из следующего: (1) наполнителей или удешевляющих добавок, таких как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и/или кремниевая кислота; (2) связующих веществ, таких как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) увлажнителей, таких как глицерин;
 45 (4) разрыхлителей, таких как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые диоксиды кремния и карбонат натрия; (5) замедляющих растворение агентов, таких как парафин; (6) веществ, ускоряющих адсорбцию, таких как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающих

агентов, таких как, например, ацетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) адсорбентов, таких как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающих веществ, таких как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красителей. В случае капсул, таблеток и пилюль, указанные фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, применяя лактозу или молочные сахара, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и тому подобное.

[00132] Таблетку можно получить путем прессования или формовкой, необязательно с одним или более вспомогательных ингредиентов. Прессованные таблетки можно получить с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрий крахмал гликолята или поперечно-сшитой натрий карбоксиметилцеллюлозы), изменяющего поверхность агента или диспергирующего агента. Формованные таблетки можно получить путем формования в подходящей машине смеси предлагаемой композиции, увлажненной инертным жидким разбавителем. На таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, может необязательно нанесено покрытие, или они могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов.

[00133] С конца 19 века таблетки получили широкое распространение: и большинство фармацевтических лекарственных форм выпускаются в виде таблеток. Основными причинами популярности таблеток в качестве лекарственной формы является их простота, низкая стоимость и скорость производства. Другие причины включают стабильность лекарственного продукта, удобство упаковки, доставки и фасовки. Для пациента или потребителя таблетки это удобство введения, простота точной дозировки, компактность, удобство ношения, отсутствие вкуса, простота введения и характерный элегантный внешний вид.

[00134] Таблетки могут быть плоскими, покрытые пленкой или глазурью, разделенными на 2 части, с тиснением, многослойными или с замедленным высвобождением. Их можно получить в разных размерах, формах и цвете. Таблетки можно глотать, пережевывать или они растворяются в ротовой полости или под языком. Их можно растворить в воде для местного или локального применения. Стерильные таблетки обычно применяют для парентеральных растворов и для имплантации под кожу.

[00135] Помимо активных или терапевтических ингредиентов, таблетки могут содержать ряд инертных материалов, известных в качестве вспомогательных веществ. Их можно классифицировать в соответствии с той ролью, которую они играют в конечной таблетке. Первичная композиция может содержать один или более наполнителей, связующих веществ, смазывающих веществ и глидантов. Другими вспомогательными веществами, которые придают физические характеристики конечной таблетке, являются красители и ароматизирующие вещества (особенно в случае жевательных таблеток). Без вспомогательных веществ большинство лекарственных средств и фармацевтических ингредиентов невозможно непосредственно спрессовать в таблетки. Это прежде всего связано с плохой сыпучестью и когезивными свойствами большинства лекарственных средств. Обычно вспомогательные вещества добавляют к составу для придания подвергающегося прессовке материалу хороших характеристик сыпучести и прессования. Такие свойства придают материалу на стадии предварительной

обработки, как, например, стадии влажной грануляции, комкования, высушивания распылением, окатывания или кристаллизации.

[00136] Смазывающие вещества обычно добавляют для того, чтобы предотвратить прилипание материалов для таблеток к прессам, минимизировать трение при
5 прессовании таблеток и способствовать удалению прессованной таблетки из пресс-формы. Такие смазывающие вещества обычно содержатся в конечной таблеточной смеси в количествах обычно примерно 1% от общей массы.

[00137] Другие желательные характеристики вспомогательных веществ включают следующие: высокая прессуемость, позволяющая получать прочные таблетки при
10 низких усилиях сжатия; придание когезивных свойств порошкообразному материалу; приемлемый уровень разложения; хорошие свойства текучести, которые могут улучшить поток других вспомогательных веществ в составе композиции; и способность к когезивности (для предотвращения разрушения таблетки во время обработки, доставки и обработки).

[00138] Существует по меньшей мере три важных с коммерческой точки зрения процесса получения прессованных таблеток: влажная грануляция, прямое прессование и сухая грануляция (комкование или вальцевание). Выбирают способ получения и тип
15 вспомогательных веществ, получая состав для таблеток с желаемыми физическими характеристиками, которые обеспечивают быстрое прессование таблеток. После прессования таблетки должны обладать рядом дополнительных свойств, таких как внешний вид, твердость, способность к разложению и приемлемый профиль растворения. Выбор наполнителя и других вспомогательных веществ будет зависеть от химических и физических свойств лекарственного средства, поведения смеси во время обработки и свойств конечной таблетки. Предварительные исследования компонентов
20 лекарственного средства проводят для определения химической и физической совместимости активного компонента с предлагаемыми вспомогательными веществами.

[00139] Свойства лекарственного средства, его лекарственные формы и экономические аспекты операций будут определять выбор наилучшего процесса для таблетирования. В целом при разработке таблетки применяют как влажную грануляцию, так и прямое
30 прессование.

[00140] Один состав содержит следующее: соединение формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII или формулы VIII и связующее вещество. Примеры фармацевтически приемлемых связующих веществ
35 включают, но не ограничиваются ими, крахмалы; целлюлозы и их производные, например, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксилэтилцеллюлозу и гидроксилпропилметилцеллюлозу; сахарозу; декстрозу; кукурузный сироп; полисахариды и желатин. Количество указанного связующего вещества, например, может составлять от примерно 1% до примерно 40% от массы композиции, как, например, от 1% до 30% или от 1% до 25%, или от 1% до 20%.

[00141] Необязательно к составу, раскрытому в настоящем описании, можно добавить один, два, три или более разбавителей. Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых разбавителей включают, но не
40 ограничиваются ими, сахар для кондитерских изделий, прессованный сахар, декстраты, декстрины, декстрозу, лактозу, маннитол, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, сорбитол, сахарозу и тальк. Количество указанных наполнителей и/или разбавителей, например, может составлять от примерно 15% до примерно 40% от массы композиции. В некоторых вариантах реализации разбавители представляют собой микрокристаллическую целлюлозу, которую получают путем

контролируемого гидролиза альфа-целлюлозы, полученной в виде целлюлозной массы из волокнистых растительных материалов, с разбавленными растворами минеральных кислот. После гидролиза, гидроцеллюлозу очищают с помощью фильтрации, а водную суспензию высушивают распылением с образованием сухих пористых частиц с широким распределением по размеру. У подходящей микрокристаллической целлюлозы средний размер частиц будет составлять от примерно 20 нм до примерно 200 нм.

Микрокристаллическую целлюлозу можно приобрести у нескольких поставщиков.

Подходящая микрокристаллическая целлюлоза включает Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 и Avicel PH 200, производимые компанией FMC Corporation.

Микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в составе таблетки в количестве от примерно 25% до примерно 70% от общей массы. Другим подходящим диапазоном для данного материала является диапазон от примерно 30% до примерно 35% от общей массы; величина другого подходящего диапазона составляет от примерно 30% до примерно 32% от общей массы. Другим разбавителем является лактоза. Лактозу можно измельчить так, чтобы средний размер частиц находился между примерно 50 мкм и примерно 500 мкм перед введением в состав. Лактоза в указанном составе таблетки может присутствовать в количестве от примерно 5% до примерно 40% от массы таблетки, и содержание лактозы может составлять от примерно 18% до примерно 35% от массы таблетки, например, может составлять от примерно 20% до примерно 25% от массы таблетки.

[00142] К описанным в настоящем описании составам можно необязательно добавить один, два, три или более разрыхлителей. Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей включают, но не ограничиваются ими, крахмалы; глины; целлюлозы; альгинаты; камеди; поперечно-сшитые полимеры, например, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, поперечно-сшитая кальций карбоксиметилцеллюлоза и поперечно-сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза; соевые полисахариды; и гуаровую камедь. Указанный разрыхлитель, например, может быть содержаться в количестве от примерно 2% до примерно 20%, например, от примерно 5% до примерно 10%, например, примерно 7% от массы композиции. Разрыхлитель также является необязательным, но подходящим компонентом для состава таблетки. Разрыхлители включают для того, чтобы таблетка имела приемлемую скорость разложения. Обычные разрыхлители включают производные крахмала и соли карбоксиметилцеллюлозы. Натрий крахмал гликолят является одним из приемлемых разрыхлителей для данного состава. В некоторых вариантах реализации разрыхлитель содержится в составе таблетки в количестве от примерно 0% до примерно 10% от общей массы, и может присутствовать в количестве от примерно 1% до примерно 4% от общей массы, например, от примерно 1,5% до примерно 2,5% от общей массы.

[00143] К описанным в настоящем описании составам можно необязательно добавить одно, два, три или более смазывающих веществ. Примеры фармацевтически приемлемых смазывающих веществ и фармацевтически приемлемых глидантов включают, но не ограничиваются ими, коллоидные диоксиды кремния, трисиликат магния, крахмалы, тальк, трехосновный фосфат кальция, стеарат магния, стеарат алюминия, стеарат кальция, карбонат магния, оксид магния, полиэтиленгликоль, порошкообразную целлюлозу и микрокристаллическую целлюлозу. Указанное смазывающее вещество, например, может содержаться в количестве от примерно 0,1% до примерно 5% от массы композиции; при этом указанный глидант, например, может содержаться в количестве от примерно 0,1% до примерно 10% от общей массы. Смазывающие вещества обычно добавляют для предотвращения прилипания материалов для таблеток к прессам,

минимизации трения во время прессования таблеток и для полного удаления прессованной таблетки из пресс-формы. Количество таких смазывающих веществ в конечной таблеточной смеси обычно составляет менее 1% от общей массы. Смазывающий компонент может быть гидрофобным или гидрофильным. Примеры таких смазывающих веществ включают стеариновую кислоту, тальк и стеарат магния. Стеарат магния уменьшает трение между стенкой пресс-формы и таблеточной смесью во время прессования и выталкивания таблеток. Это помогает предотвратить прилипание таблеток к прессам и пресс-формам. Стеарат магния также способствует поступлению потока порошка в питательный бункер и пресс-форму. Размер его частиц находится в диапазоне от 450 до 550 микрон, а диапазон для значений плотности составляет 1,00-1,80 г/мл. Он стабилен и не полимеризуется в таблеточной смеси. В составе также может использоваться одно смазывающее вещество, стеарат магния. В некоторых аспектах смазывающее вещество содержится в составах таблеток в количестве от примерно 0,25% до примерно 6%; подходящими уровнями также являются уровни от 0,5% до примерно 4% от общей массы; и от примерно 0,1% до примерно 2% от общей массы. Другие возможные смазывающие вещества включают тальк, полиэтиленгликоль, диоксид кремния и отвержденные растительные масла. В необязательном варианте реализации смазывающее вещество не присутствует в составе, тем не менее, его распыляют на пресс-формы или прессы, однако не добавляют непосредственно в состав.

[00144] Примеры подходящих вспомогательных веществ, которые необязательно можно добавить в композицию, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, Edited by A.H. Kibbe, Published by: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, или Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th edition), Edited by Raymond C Rowe - Publisher: Science и Practice.

[00145] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо предлагаемых композиций указанные жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, воду или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, кукурузное, арахисовое, подсолнечное, соевое, оливковое, касторовое и кунжутные масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси.

[00146] Помимо предлагаемых композиций суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00147] Составы для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который можно получить путем смешивания предлагаемой композиции с одним или более подходящими, не вызывающими раздражения носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и который затвердевает при комнатной температуре, но становится жидким при температуре тела и, таким образом, он будет плавиться в соответствующей полости тела, высвобождая инкапсулированное соединение(-я) и композицию(-и). Составы, которые являются подходящим для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, крема, гели, пасты, пенки или составы для распыления, содержащие подходящие носители, которые известны в

данной области техники.

[00148] Лекарственные формы для чрескожного введения включают порошки, спреи, мази, пасты, крема, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Предлагаемую композицию можно смешать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любым консервантом, буферным агентом или пропеллентом, который может потребоваться. Для чрескожного введения указанные комплексы могут содержать липофильные и гидрофильные группы для достижения желаемого уровня растворимости в воде и транспортных свойств.

[00149] Помимо предлагаемой композиции мази, пасты, крема и гели могут содержать другие носители, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси. Помимо предлагаемой композиции порошки и спреи могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси таких веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00150] Способы доставки композиции или композиций посредством пластырей для чрескожного введения известны данной области техники. Примеры пластырей и способы доставки с их помощью описаны патентах США №№6974588, 6564093, 6312716, 6440454, 6267983, 6239180 и 6103275.

[00151] В одном из вариантов реализации пластыри для чрескожного введения могут содержать внешнюю подложку из фольги, матрицу и защитную подкладку, при этом а) композиция или композиции присутствуют в указанной матрице в виде раствора (который может быть перенасыщенным), б) в указанной матрице может содержаться от 1 до 5% активированного SiO_2 , и с) содержание влаги в указанной матрице может составлять менее 0,7%. Пластыри с несодержащими влагу матрицами, которые содержат активированный диоксид кремния в указанной матрице, демонстрируют улучшенное высвобождение лекарственного средства в кожу.

[00152] В другом варианте реализации пластыри для чрескожного введения могут содержать: подложку для субстрата, содержащую композитную пленку, образованную смоляной композицией, содержащей 100 масс. частей поливинилхлорид-полиуретанового композита и 2-10 масс. частей стирол-этилен-бутилен-стирольного сополимера, первый адгезивный слой на одной стороне указанной композитной пленки и полиалкилентерефталатную пленку, прикрепленную к одной стороне указанной композитной пленки при помощи первого адгезивного слоя, грунтовочный слой, который содержит насыщенную полиэфирную смолу и который образуется на поверхности полиалкилентерефталатной пленки; и второй адгезивный слой, содержащий стирол-диен-стирольный блок-сополимер, содержащий фармацевтический агент, нанесенный на указанный грунтовочный слой. Способ получения указанной выше подложки для субстрата включает получение указанной выше смоляной композиции с формованием указанной смоляной композиции в композитную пленку согласно календарному процессу, и затем прикрепление полиалкилентерефталатной пленки на поверхность указанной композитной пленки при помощи адгезивного слоя, тем самым образуется указанная подложка для субстрата и формируется грунтовочный слой, содержащий насыщенную полиэфирную смолу на внешней поверхности указанной полиалкилентерефталатной пленки.

[00153] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию можно

упаковать для получения пластырей для чрескожного введения «резервуарного типа» с мембраной, ограничивающей скорость проникновения через пластырь, или без нее. Размер пластыря и/или ограничивающей скорость проникновения мембраны можно выбрать для обеспечения желаемой скорости потока через кожу. Такие пластыри для чрескожного введения могут состоять из непроницаемого полипропиленового/полиэфирного поддерживающего элемента, который термически припечатан к пористой/проницаемой полипропиленовой мембране с резервуаром между ними. Указанный пластырь может содержать фармацевтически приемлемое связывающее вещество (такое как акрилат, силикон или резиновый клей) на мембранном слое для прикрепления пластыря к коже хозяина, например, млекопитающего, такого как человек.

Высвобождающая подложка, как, например, полиэфирная высвобождающая подложка, также может быть предусмотрена для покрытия адгезивного слоя перед нанесением пластыря на кожу, как это принято в данной области техники. Такой сконструированный пластырь можно упаковать в алюминиевую фольгу или другую подходящую упаковку, опять же, как общепринято в данной области техники.

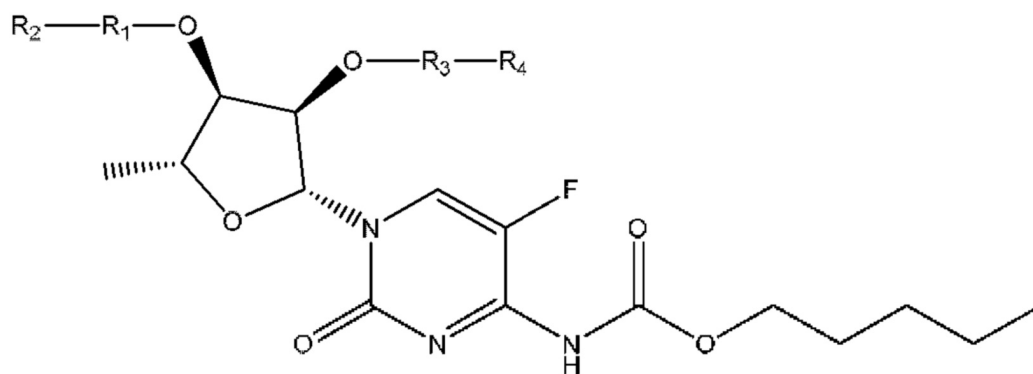
[00154] В качестве альтернативы, композиции согласно настоящему описанию можно приготовить в виде пластырей для чрескожного введения «матричного типа». В публикациях Drug Delivery Systems Characteristics and Biomedical Application, R.L Juliano, ed., Oxford University Press. N.Y. (1980); и Controlled Drug Delivery, Vol. I Basic Concepts, Stephen D. Bruck (1983) описывается теория и применение способов, подходящих для применения в качестве чрескожных систем доставки. «Лекарственную матрицу» можно сформировать, используя различные полимеры, например, силикон, поливинильные спирты. Указанную «лекарственную матрицу» затем упаковывают в соответствующий пластырь для чрескожного введения.

[00155] Способ получения пластыря другого типа включает введение лекарственного средства непосредственного в фармацевтически приемлемое связывающее вещество и ламинирование указанного содержащее лекарственное средство связывающего вещества на подходящем поддерживающем элементе, например, на полиэфирной поддерживающей мембране. Лекарственное средство должно присутствовать в концентрации, которая не будет влиять на адгезивные свойства и в тоже время доставлять требуемую клиническую дозу.

[00156] Пластыри для чрескожного введения могут быть активными и пассивными. Пассивные чрескожные системы доставки лекарственных средств доступны в настоящее время, как, например, никотиновые, эстрогеновые и нитроглицериновые пластыри, которые доставляют низкомолекулярные лекарственные средства. Многие из недавно разработанных белковых и пептидных лекарственных средств слишком велики для доставки их через пассивные пластыри для чрескожного введения, и их можно доставить с применением таких технологий, как технология электрического сопровождения (ионтофорез) для макромолекул лекарственных средств.

[00157] Ионтофорез представляет собой метод, используемый для усиления потока ионизированных веществ через мембраны при помощи электрического тока. Один пример мембраны для ионтофореза приведен в патенте США №5080646 to Theeuwes. Основными механизмами, при помощи которых ионтофорез усиливает транспортировку молекул через кожу, являются (а) отталкивание заряженного иона от электрона с таким же зарядом, (b) электроосмос, конвективное движение растворителя, которое происходит в заряженной поре в ответ на преимущественное прохождение протоионов при воздействии электрического поля, или (с) увеличение проницаемости кожи вследствие применения электрического тока.

[00158] Способы и композиции для лечения рака. Помимо прочего, в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I:

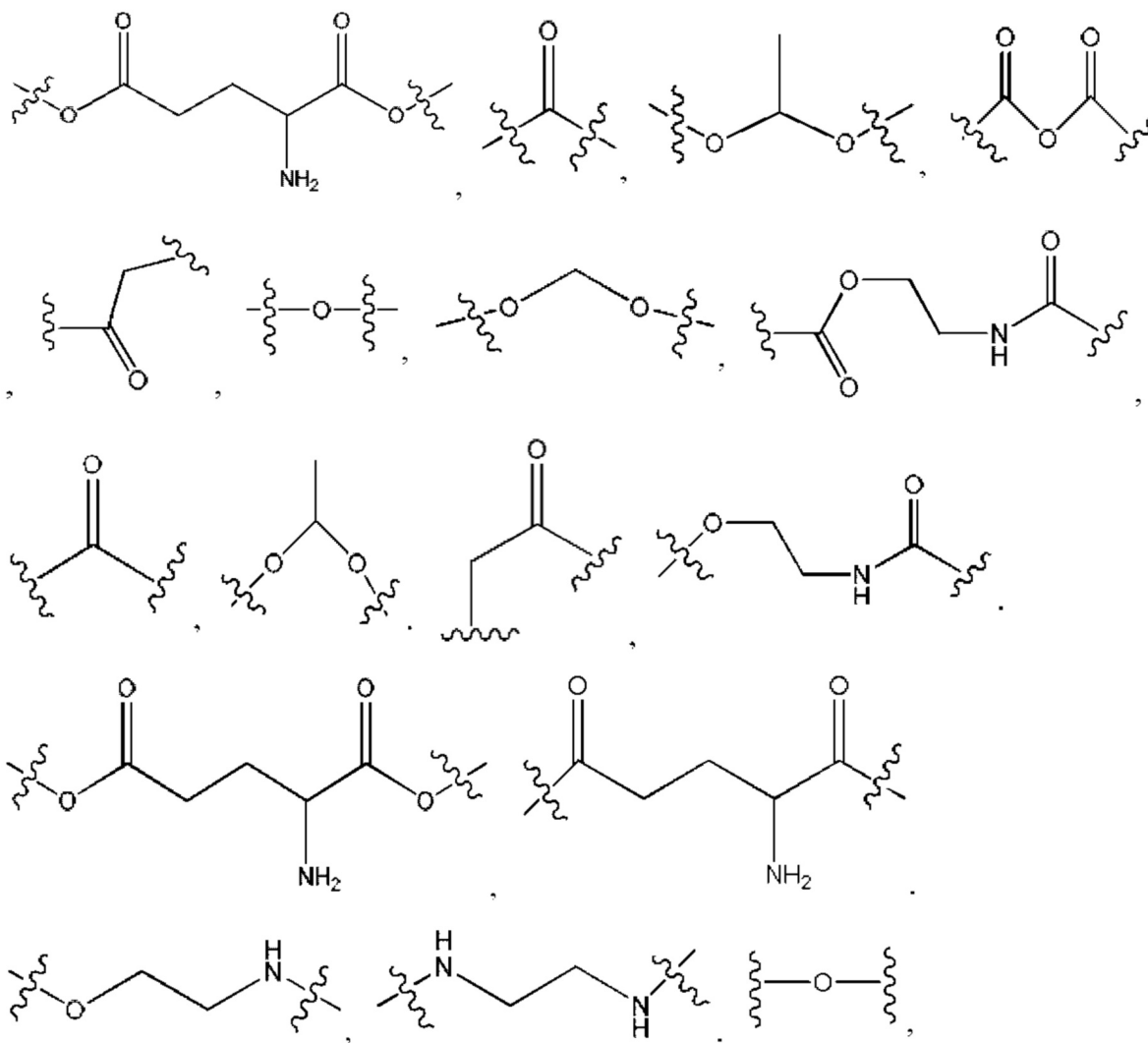


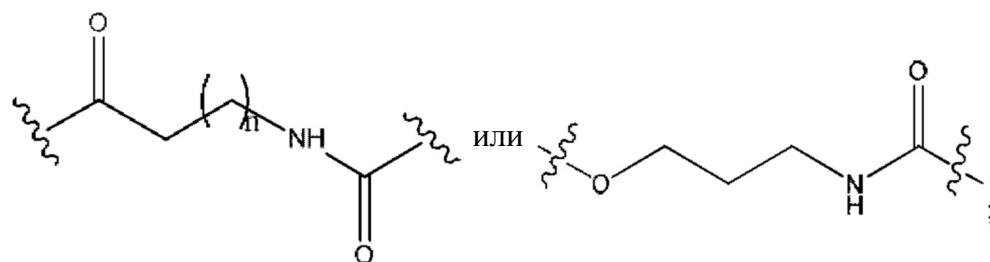
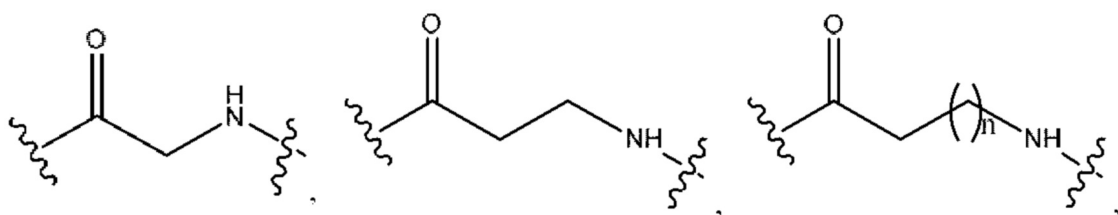
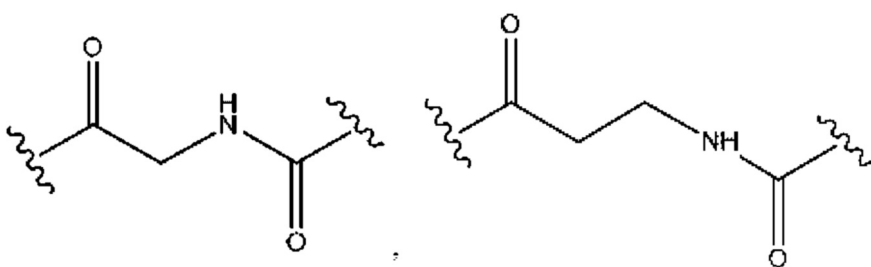
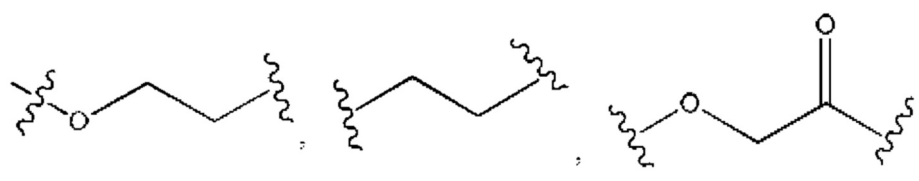
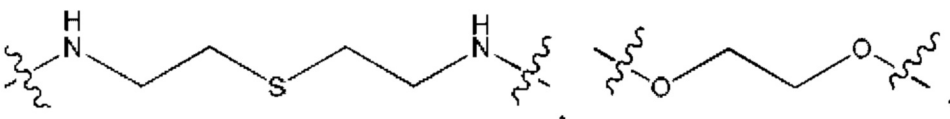
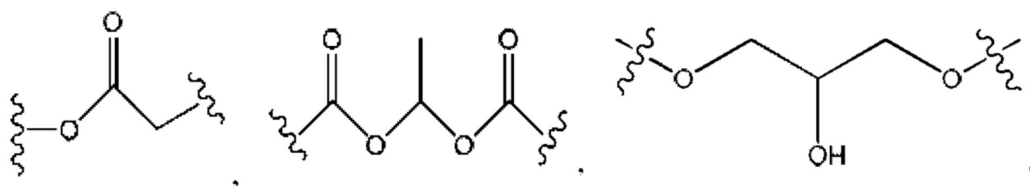
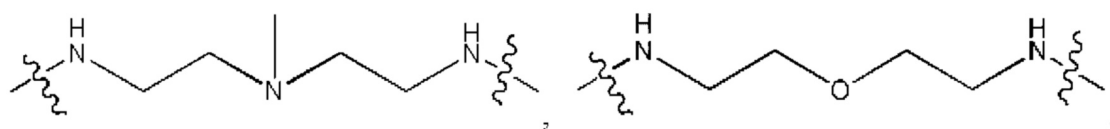
Формула I

и его фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов, пролекарств, энантиомеров и стереоизомеров;

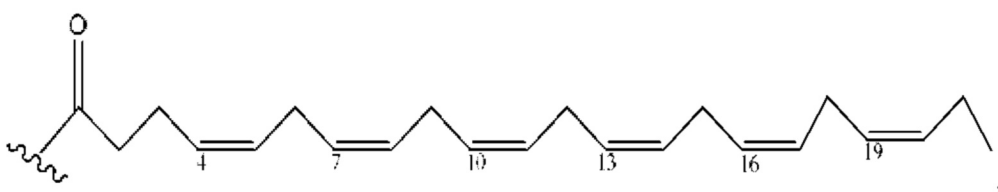
где

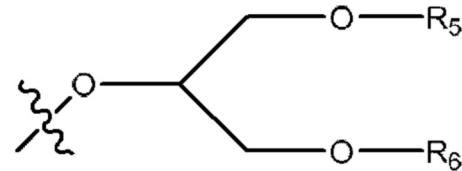
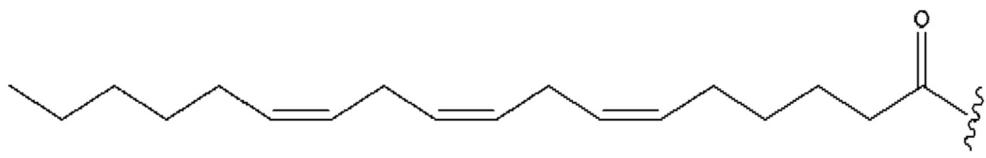
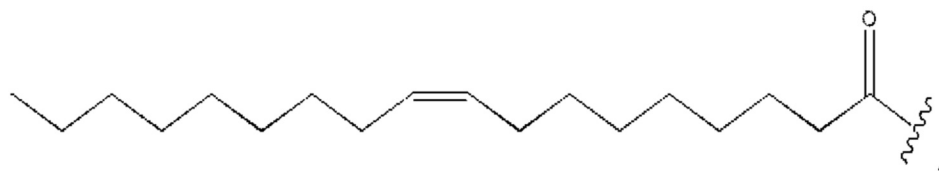
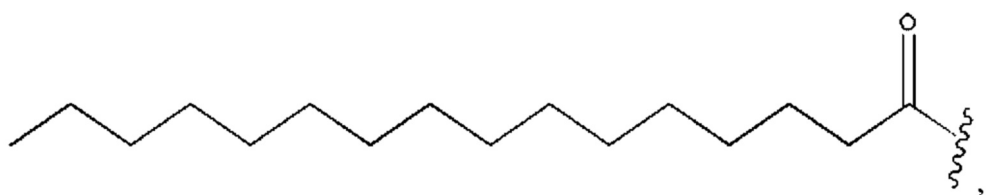
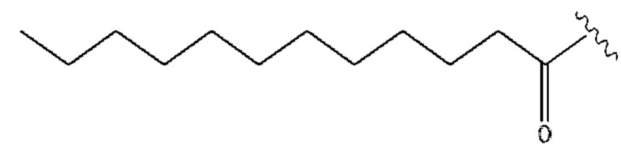
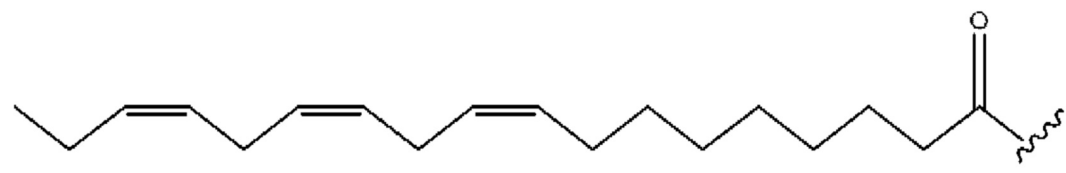
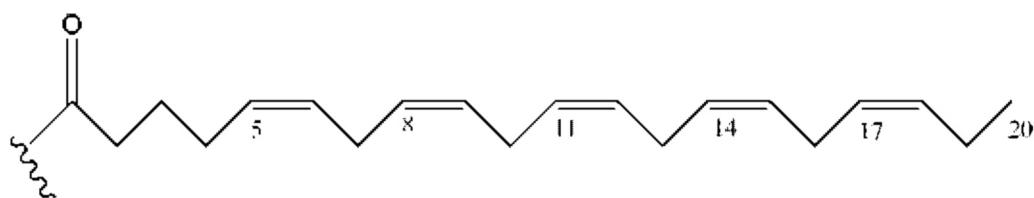
R₁, R₃ отсутствует или представляет собой CD₃, CD₂, H, D, O, OD, CD₃CO,



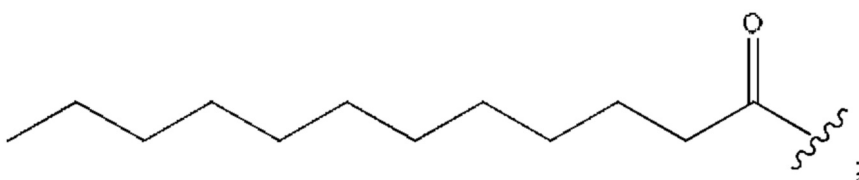


R_2, R_4 независимо представляют собой

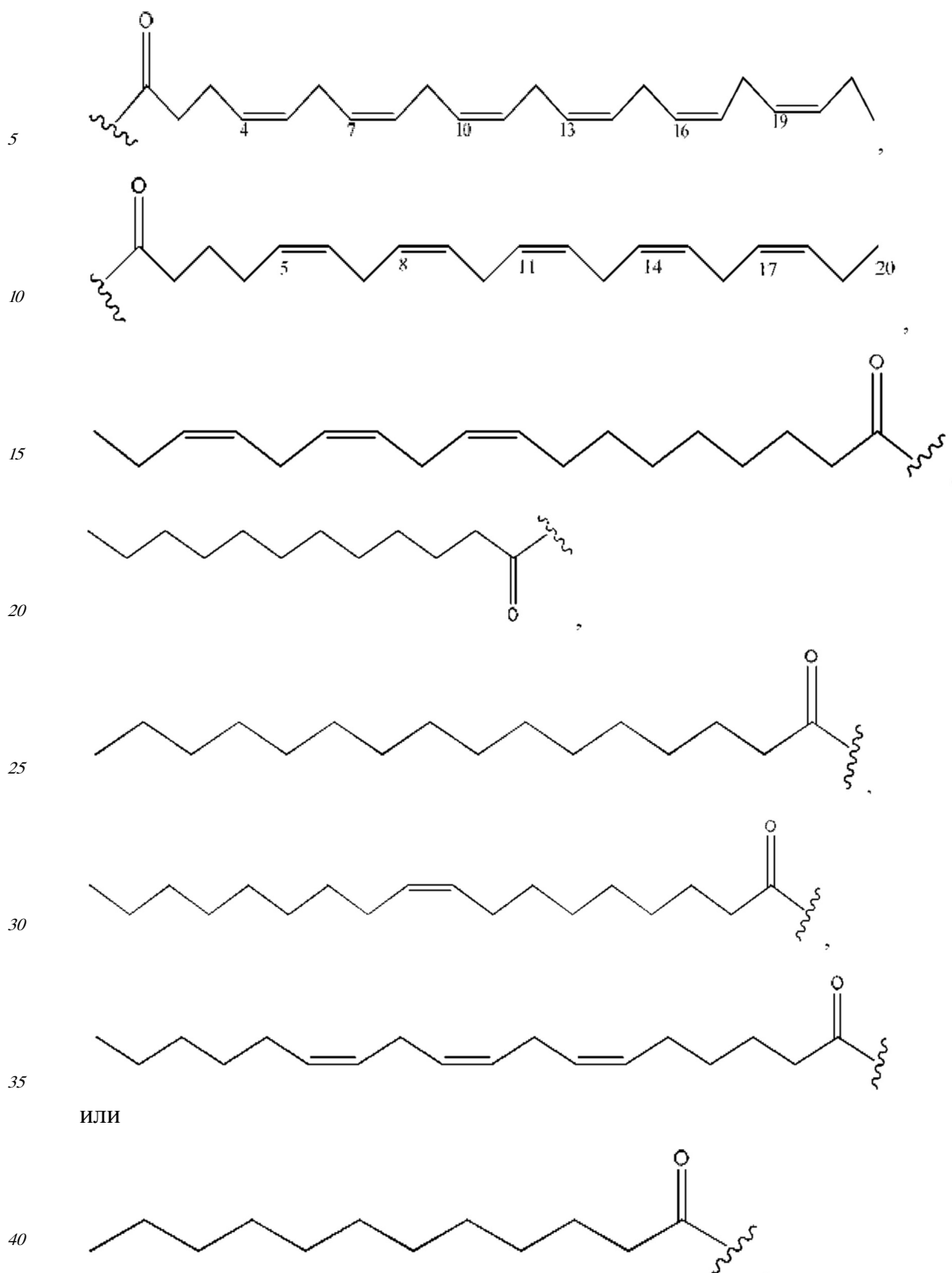




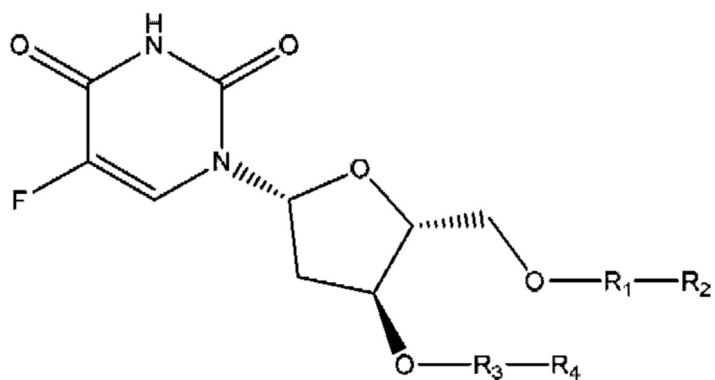
или



при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R₅ и R₆ независимо представляют собой



[00159] Способы и композиции для лечения рака. Помимо прочего, в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количества соединения формулы II:

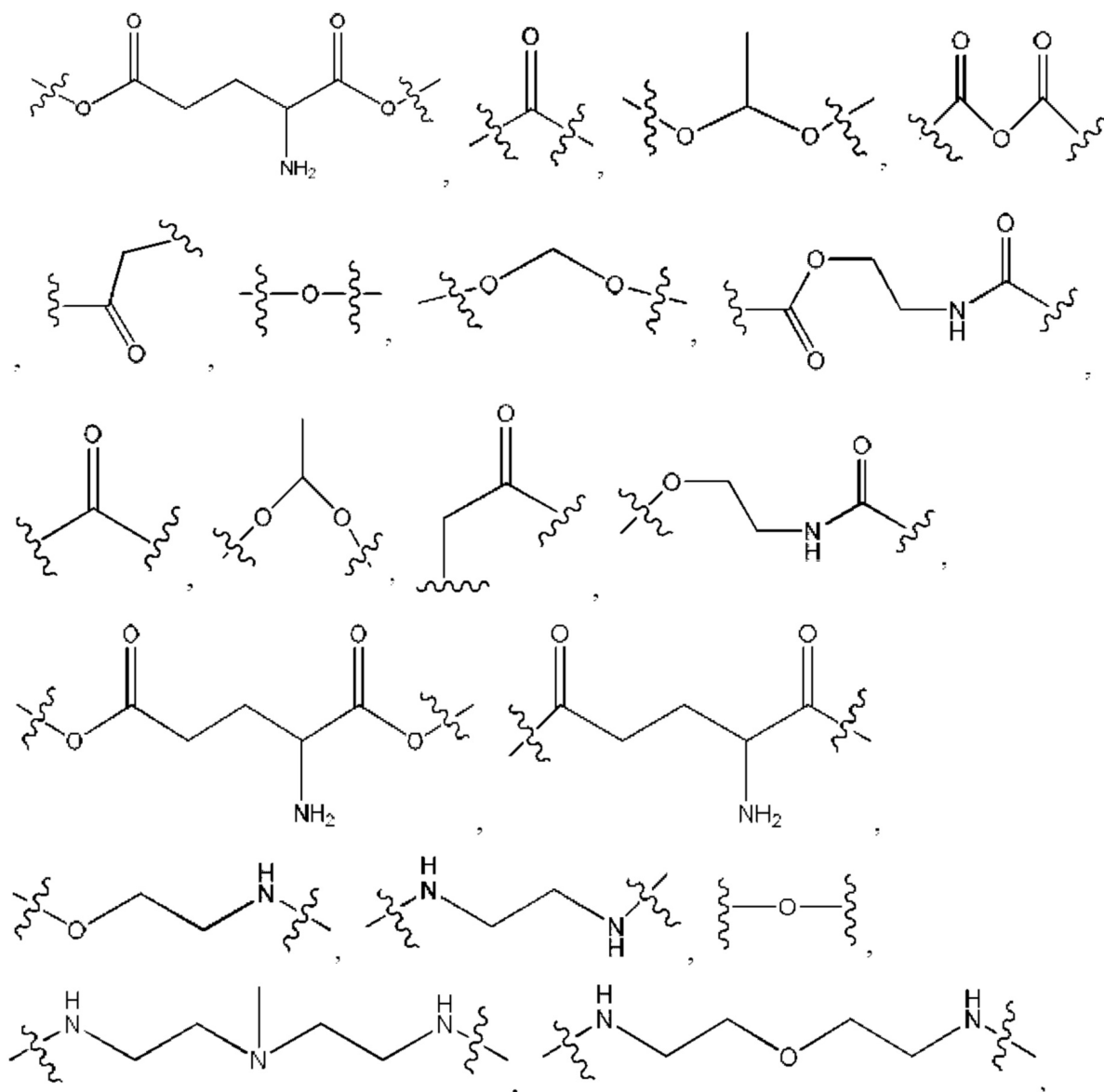


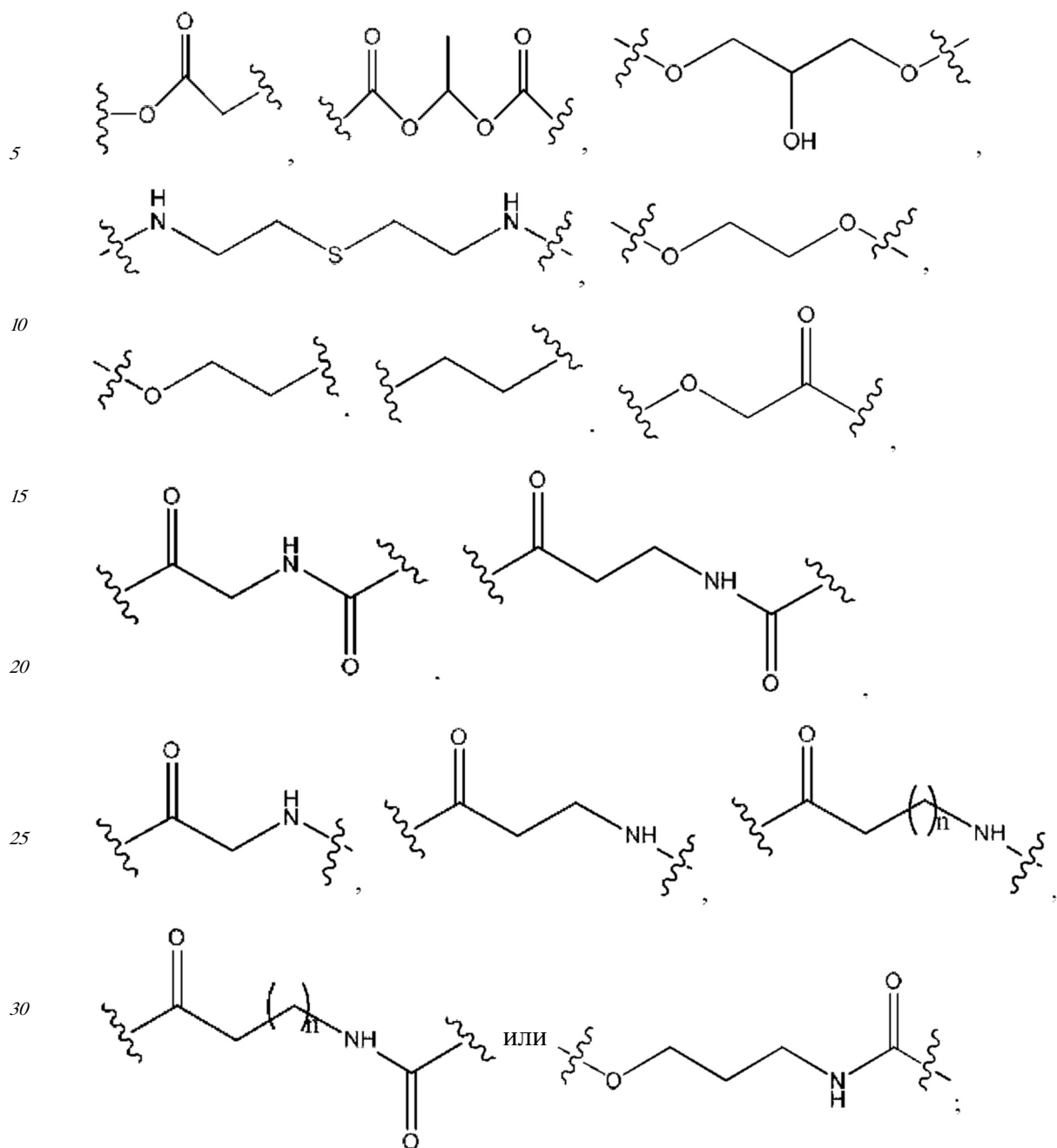
Формула II

и его фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов, пролекарств, энантиомеров и стереоизомеров;

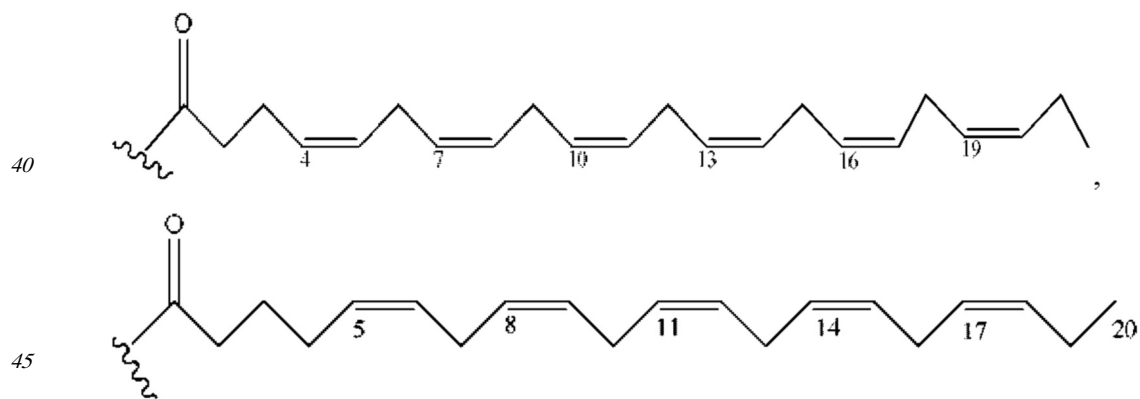
где

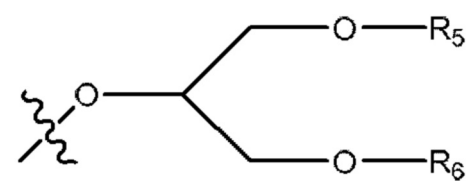
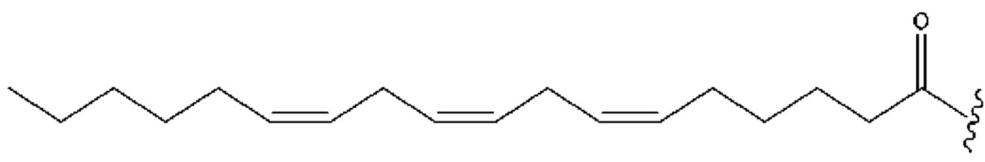
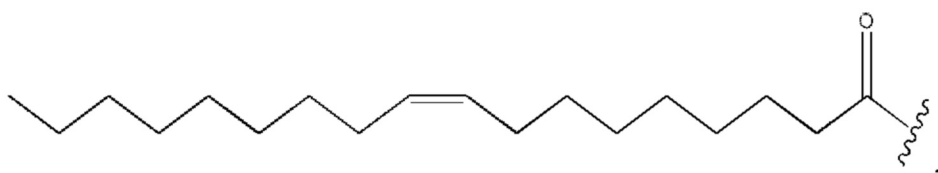
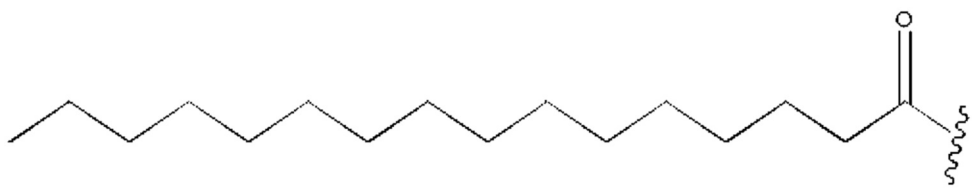
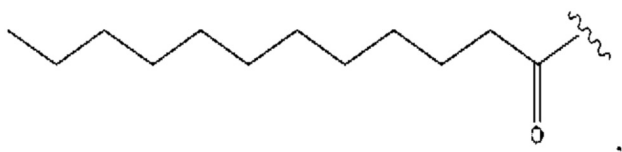
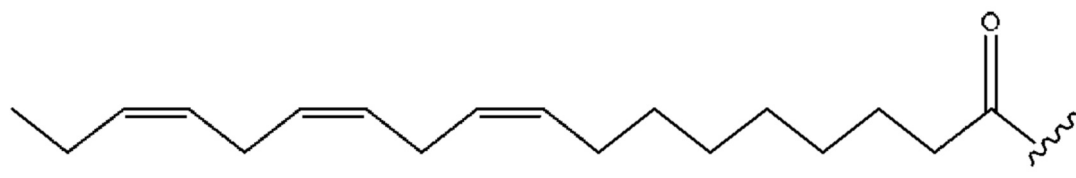
R_1 , R_3 отсутствует или представляет собой CD_3 , CD_2 , H, D, O, OD, CD_3CO ,



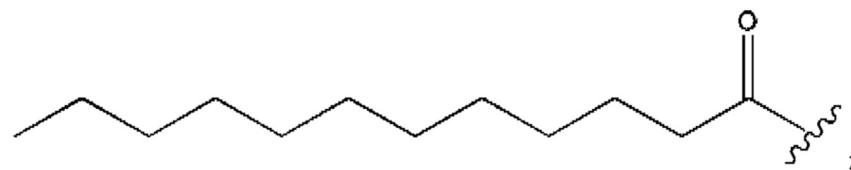


R_2 , R_4 независимо представляют собой

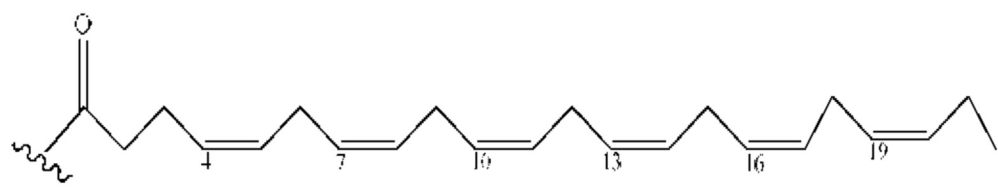


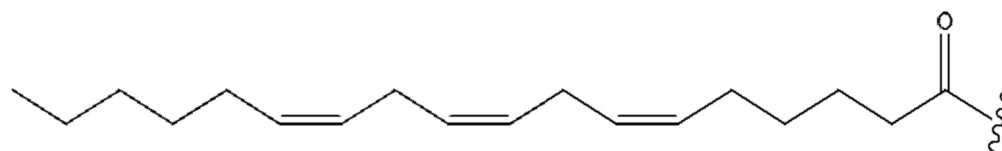
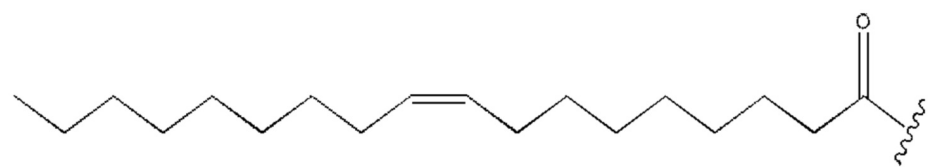
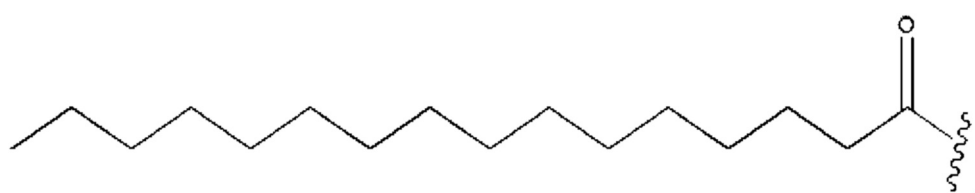
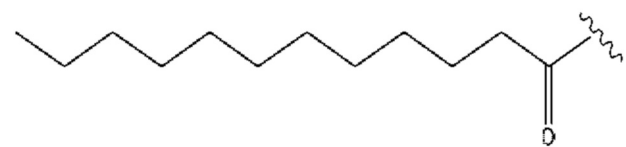
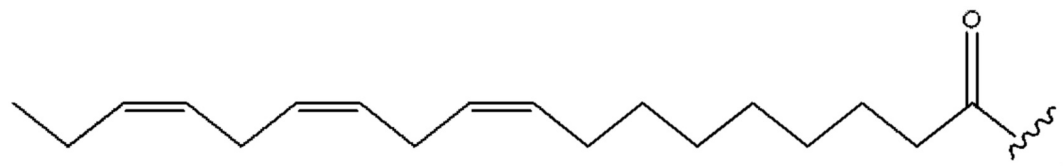
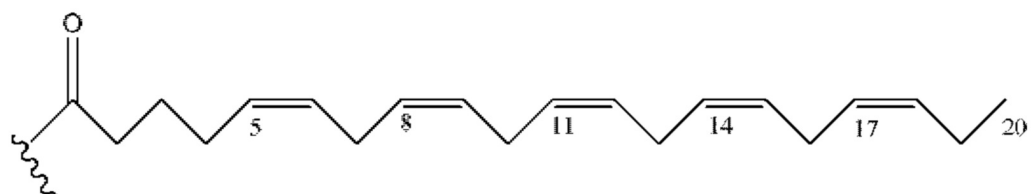


или

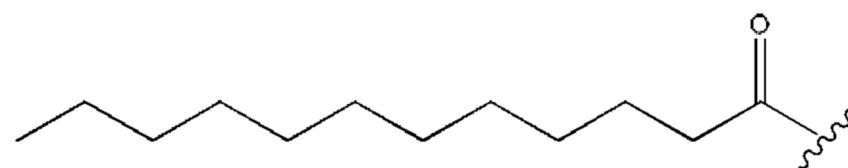


при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R₅ и R₆ независимо представляют собой

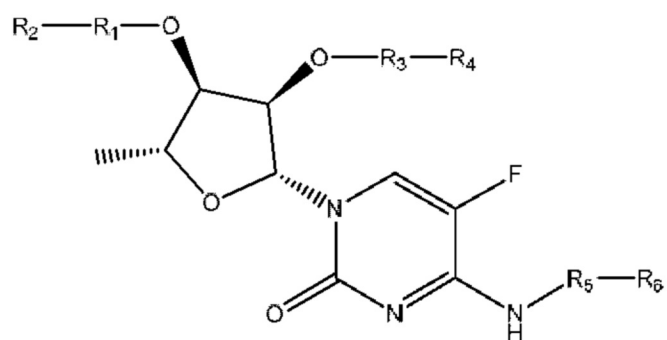




или



[00160] Способы и композиции для лечения рака. Помимо прочего, в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количества соединения формулы III:

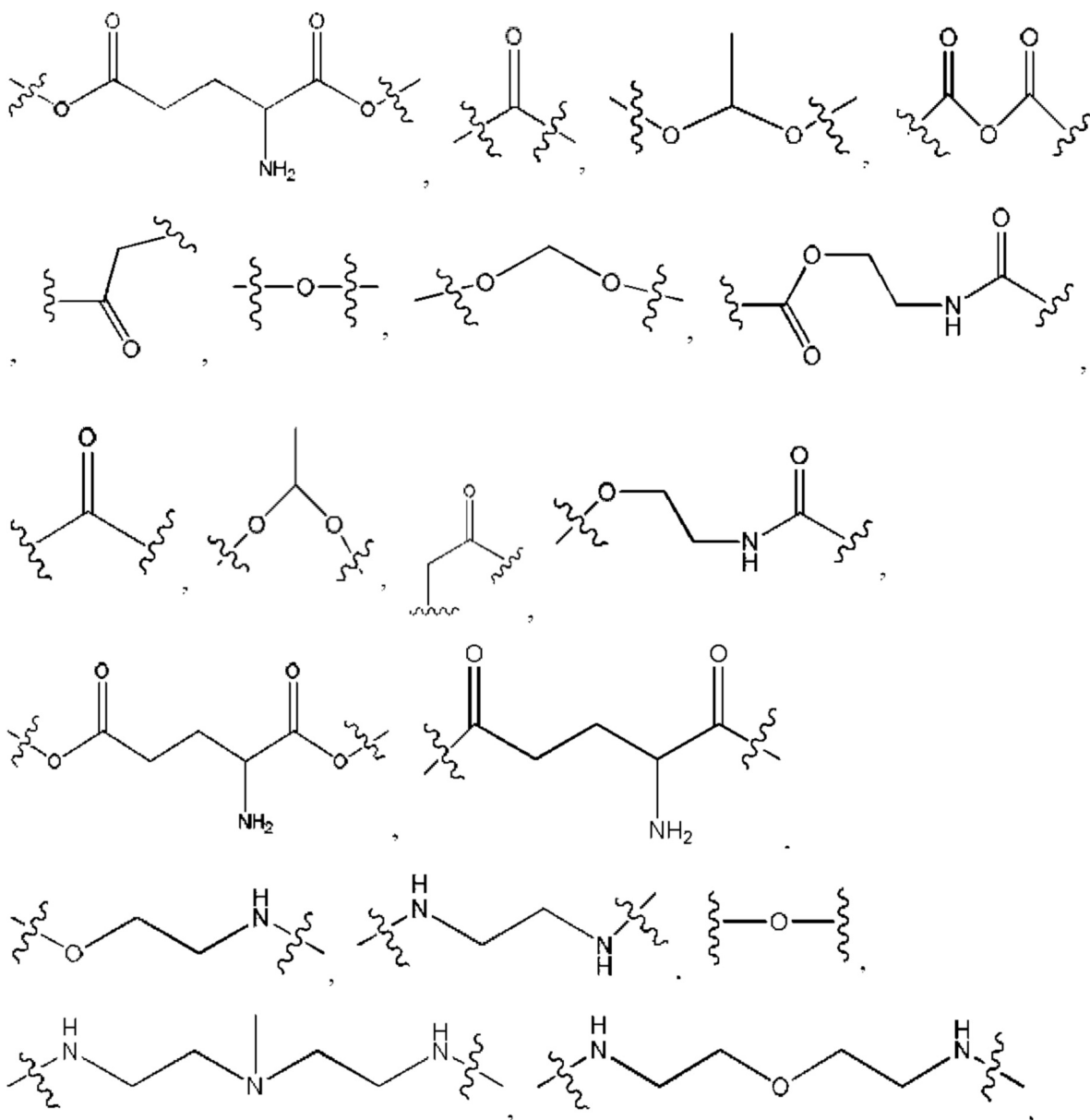


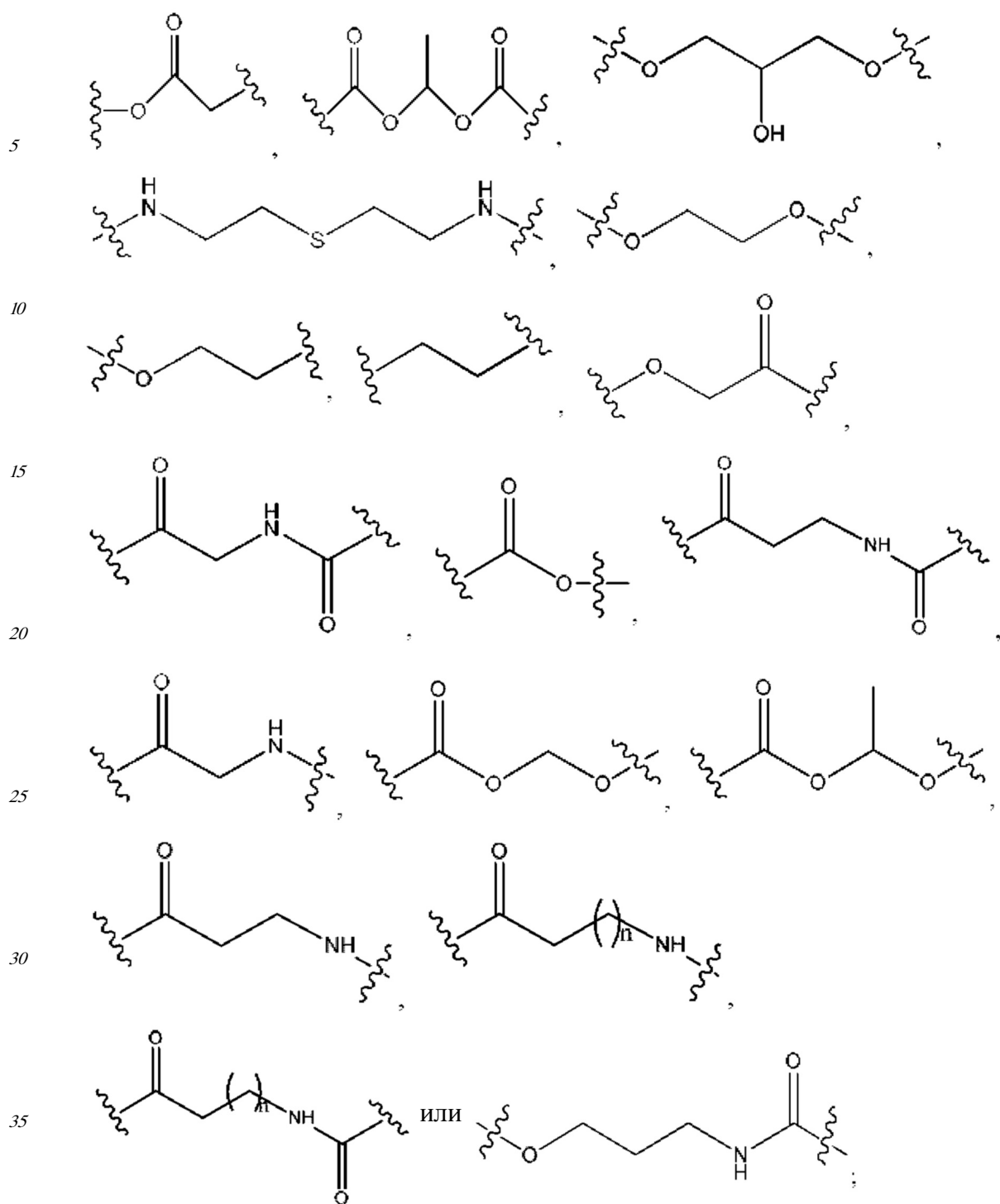
Формула III

и его фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов, пролекарств, энантиомеров и стереоизомеров;

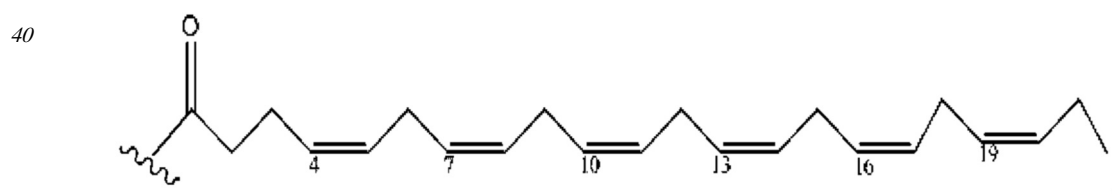
где

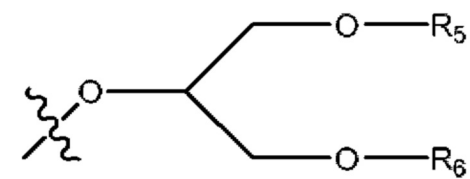
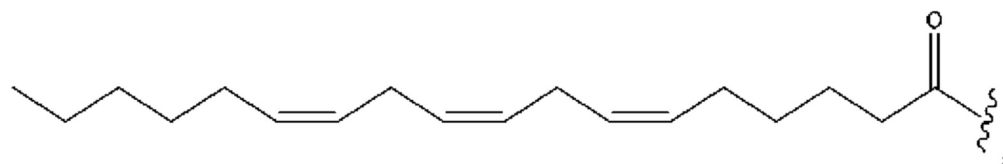
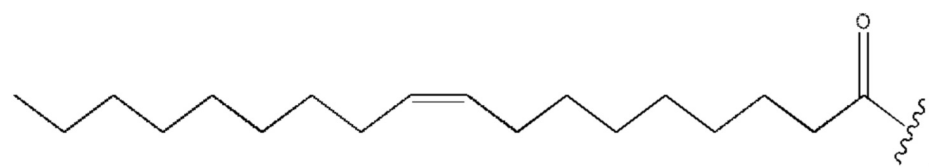
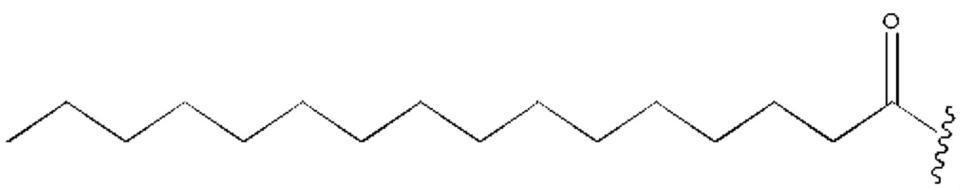
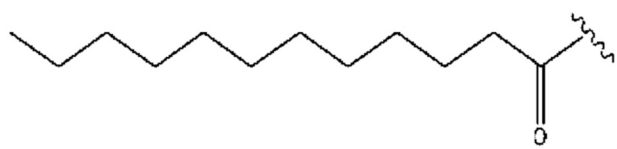
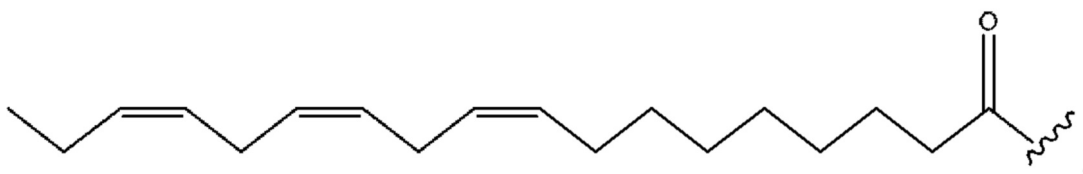
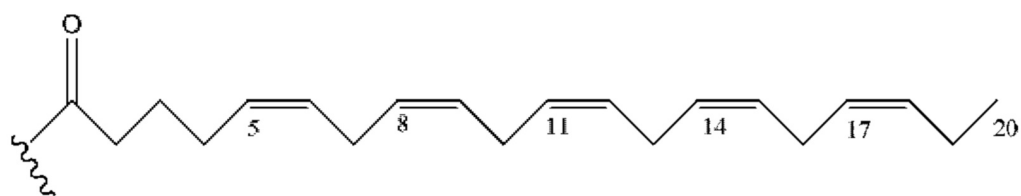
R_1, R_3, R_5 отсутствует или представляет собой $CD_3, CD_2, H, D, O, OD, CD_3CO,$



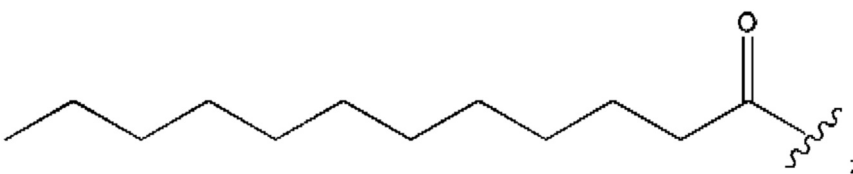


R_2 , R_4 независимо представляют собой





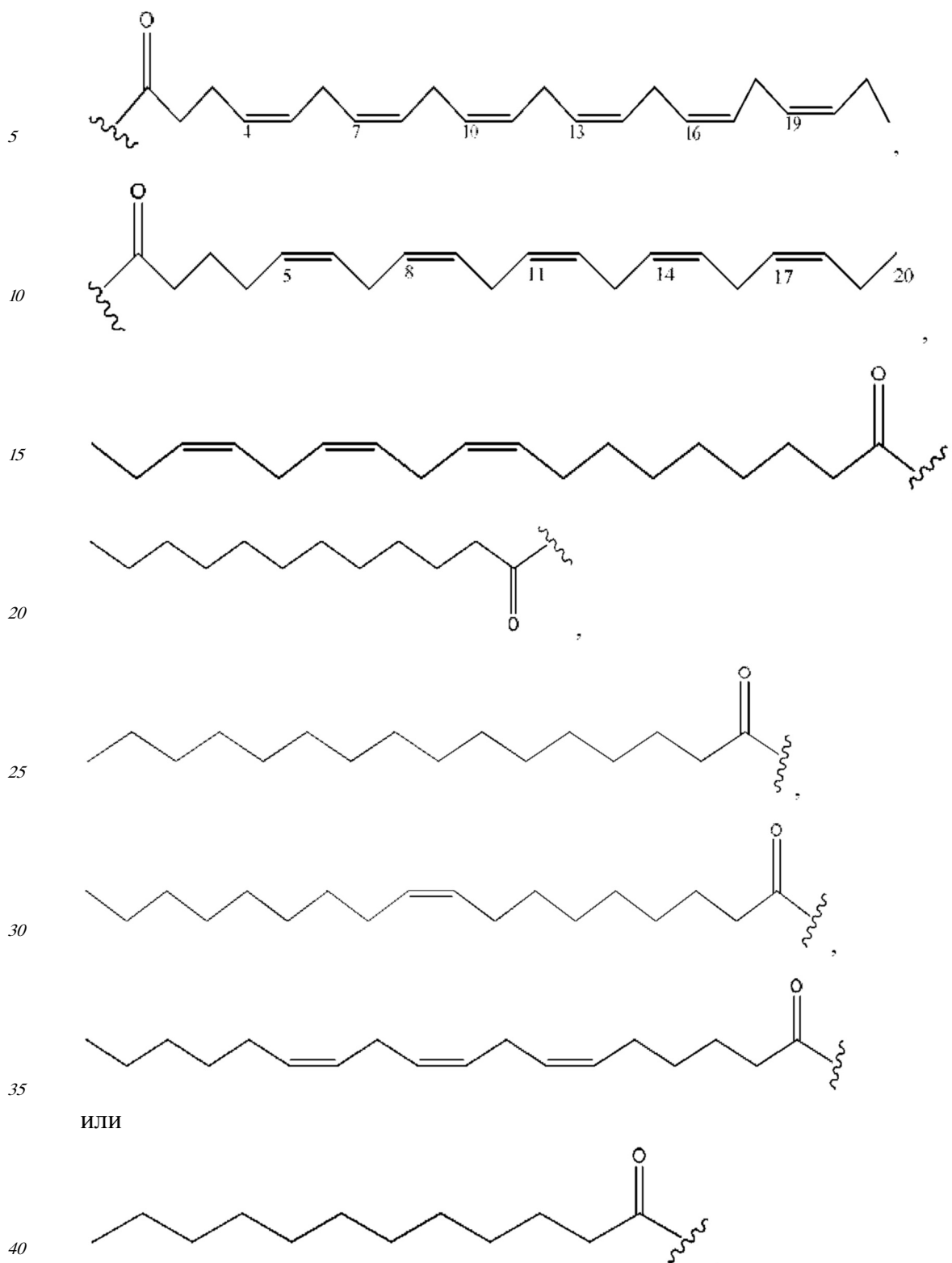
или



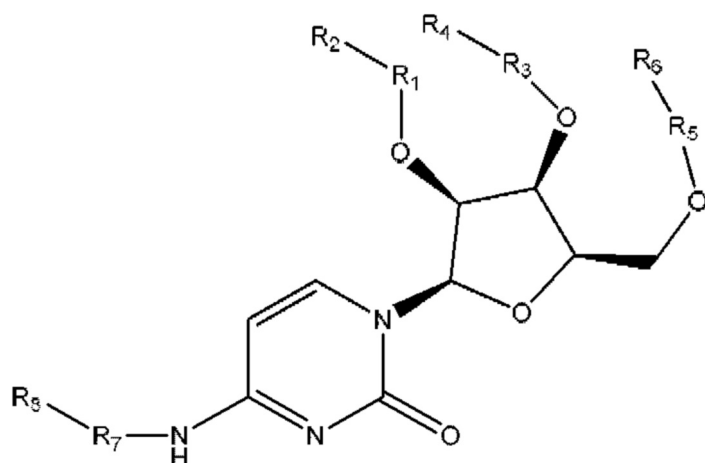
при условии, что

n представляет собой 0-12;

R₆ независимо отсутствует или представляет собой



[00161] Способы и композиции для лечения рака. Помимо прочего, в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы IV:

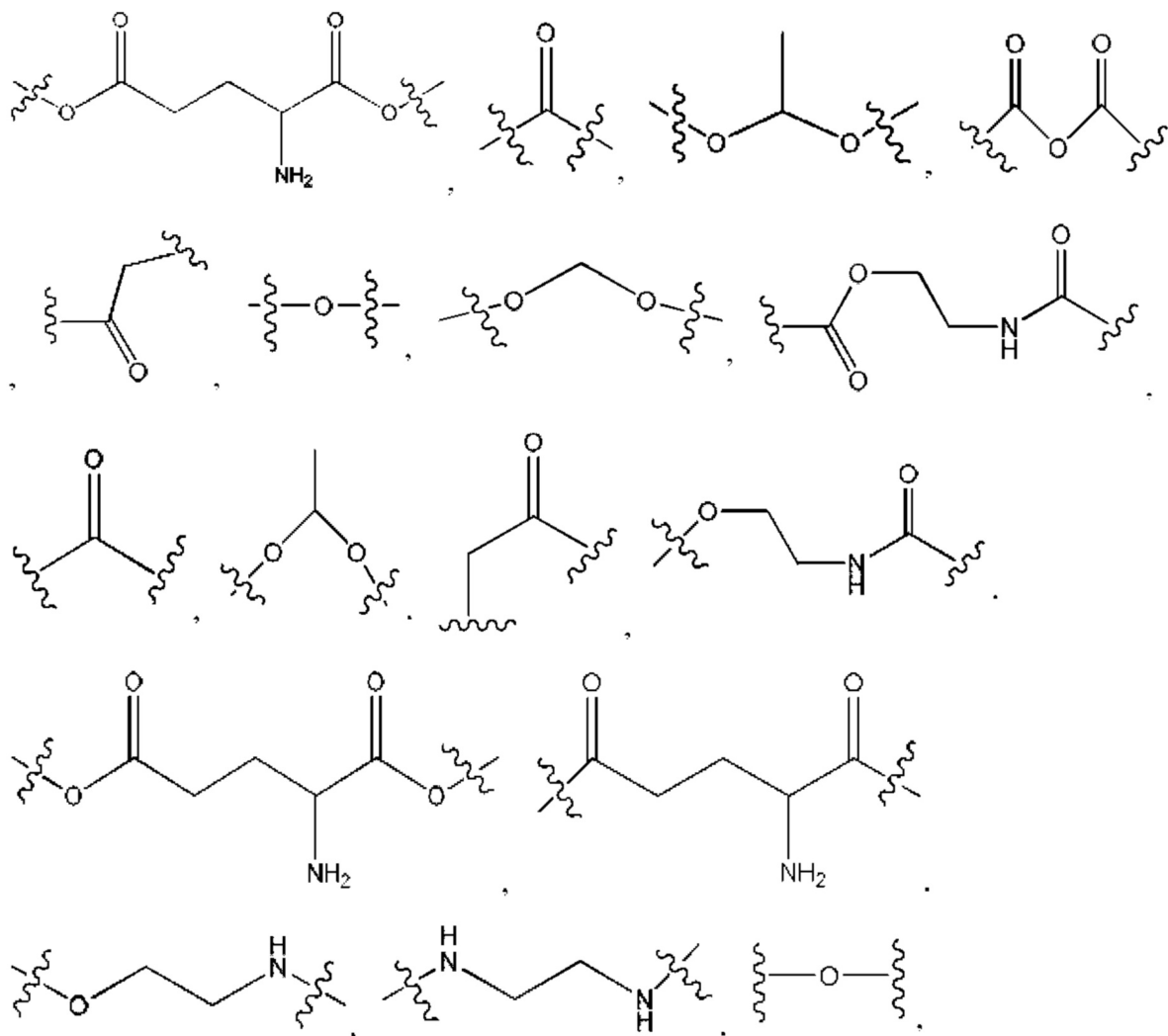


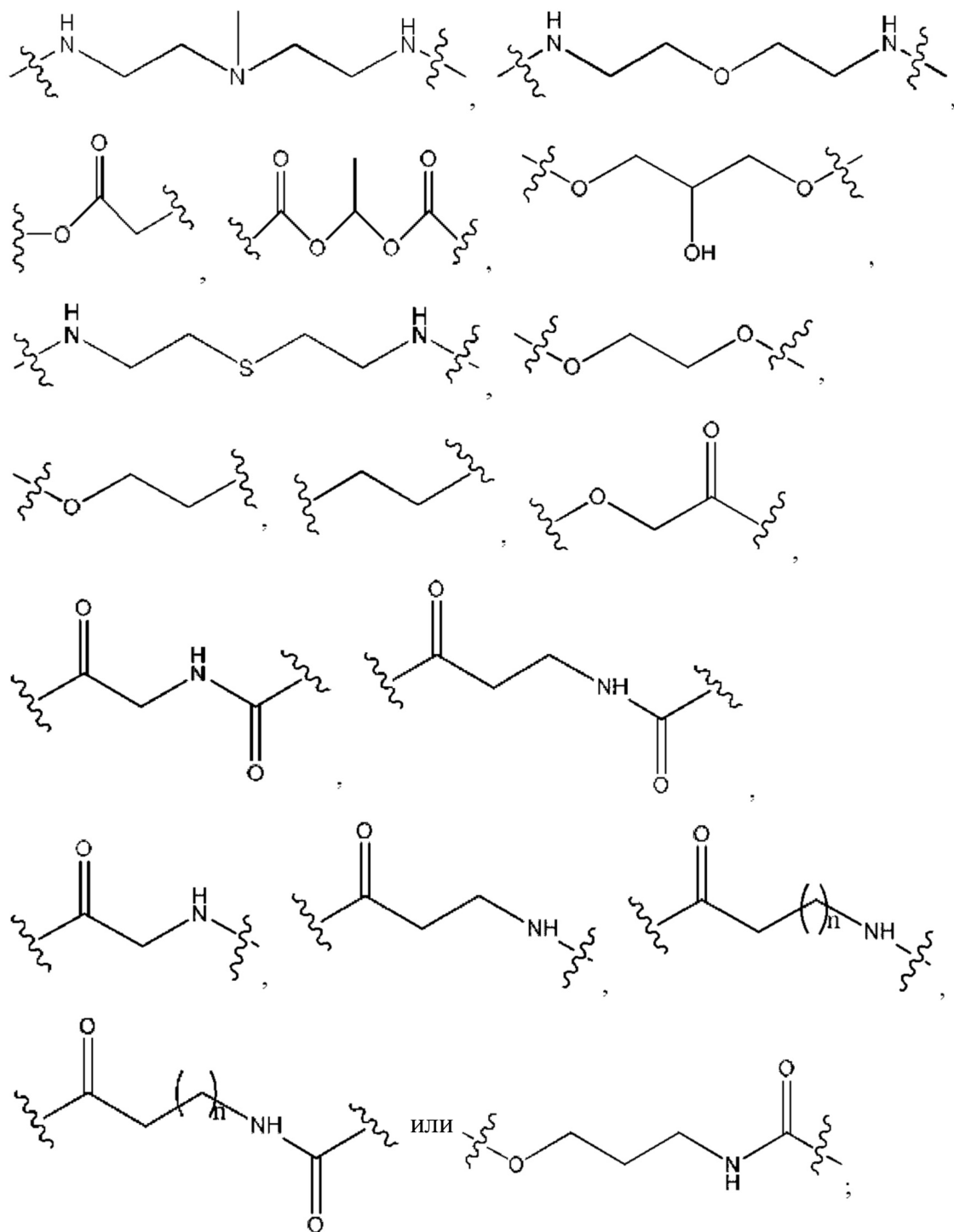
Формула IV

и его фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов, пролекарств, энантиомеров и стереоизомеров;

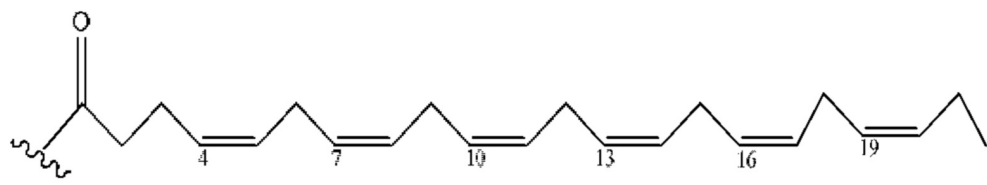
где

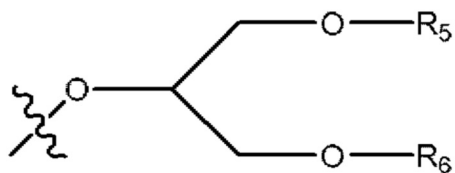
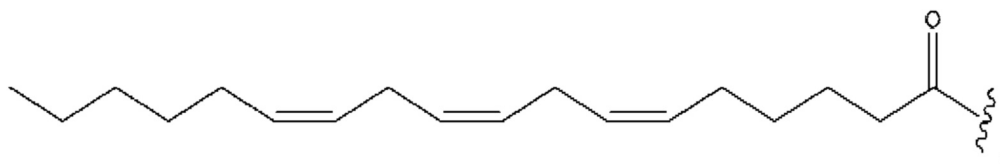
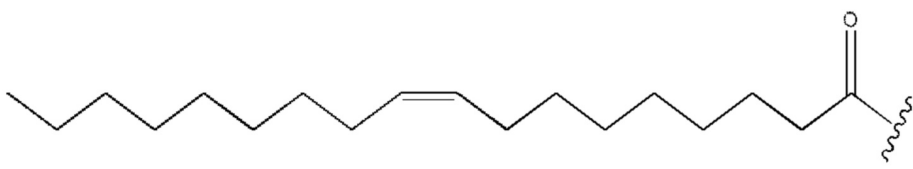
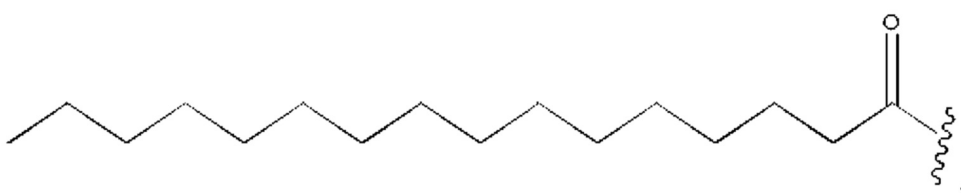
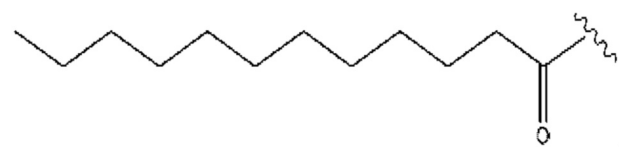
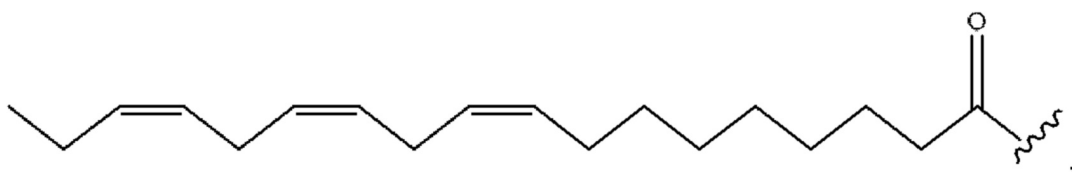
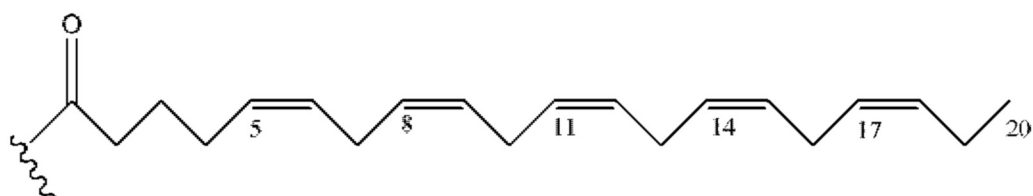
R₁, R₃, R₅, R₇ отсутствует или представляет собой CD₃, CD₂, H, D, O, OD, CD₃CO,



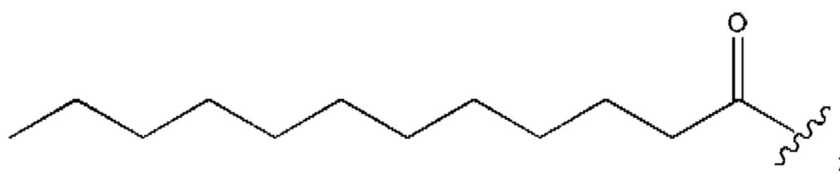


R₂, R₄, R₆, R₈ независимо представляют собой

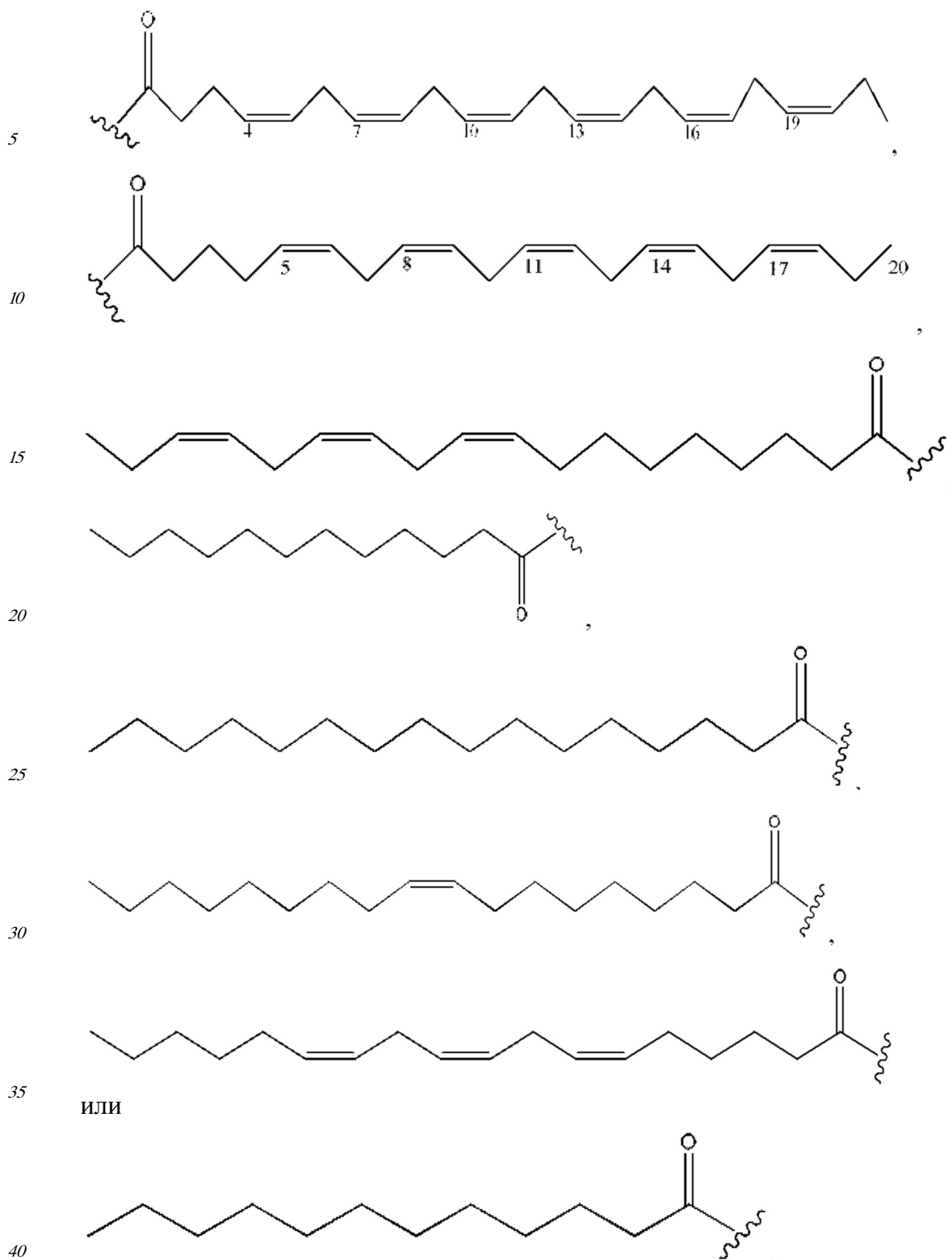




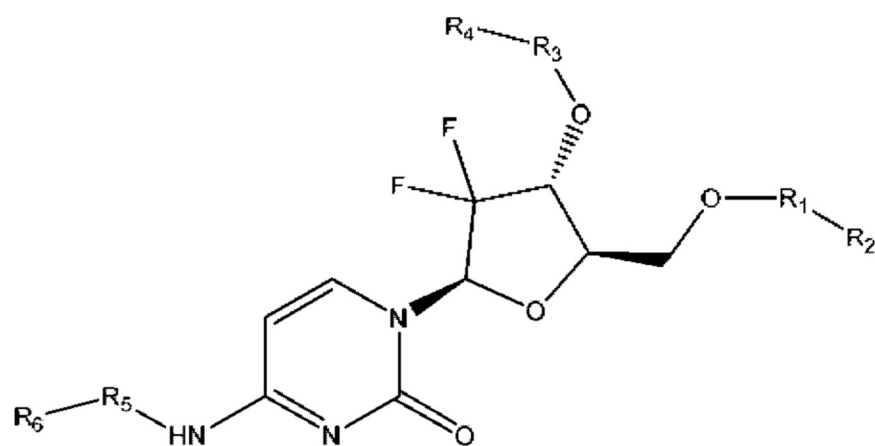
или



при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R_5 и R_6 независимо представляют собой



[00162] Способы и композиции для лечения рака. Помимо прочего, в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количества соединения формулы V:

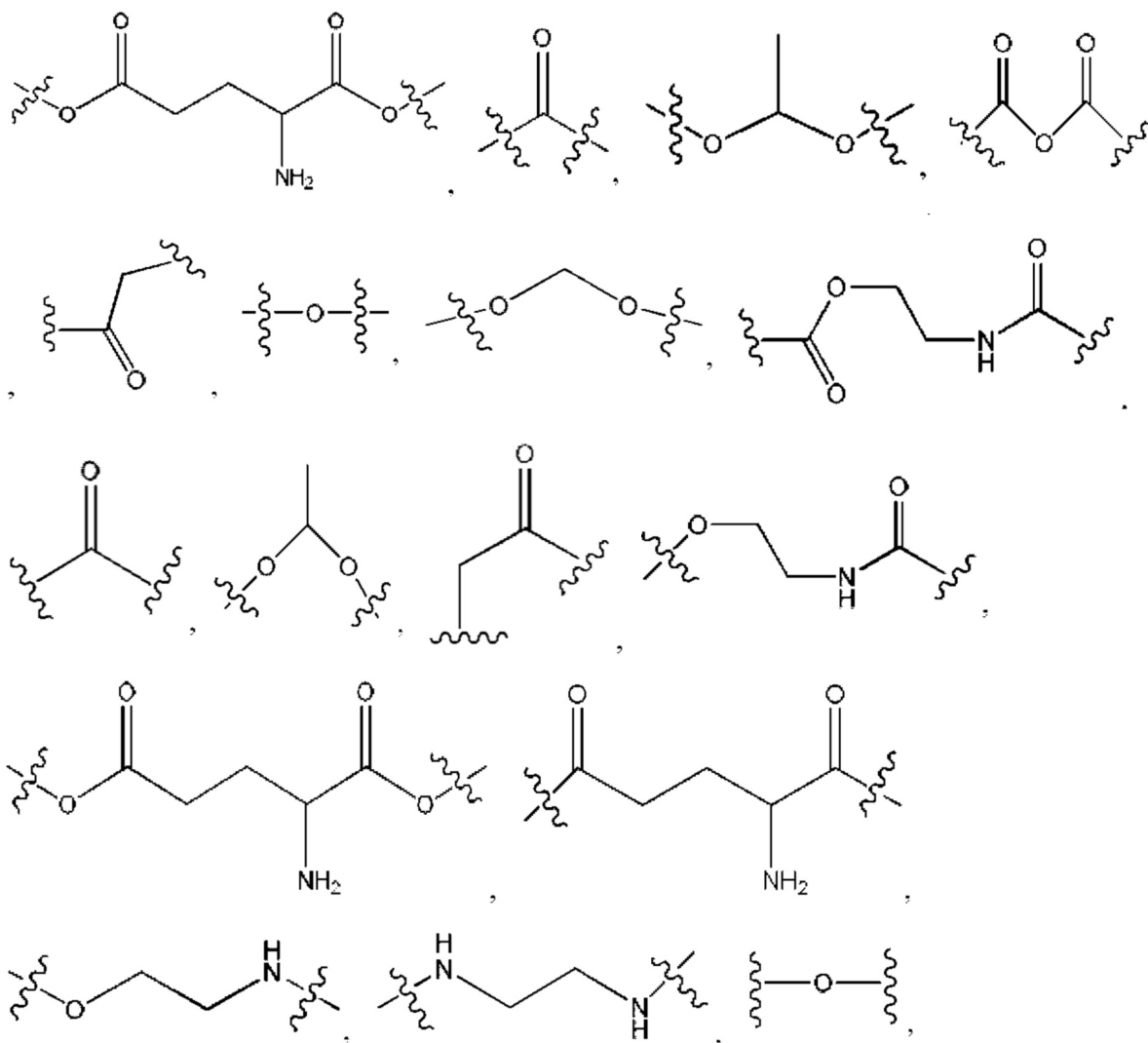


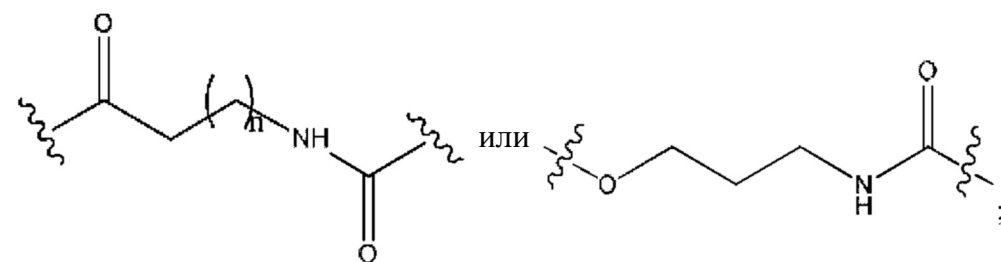
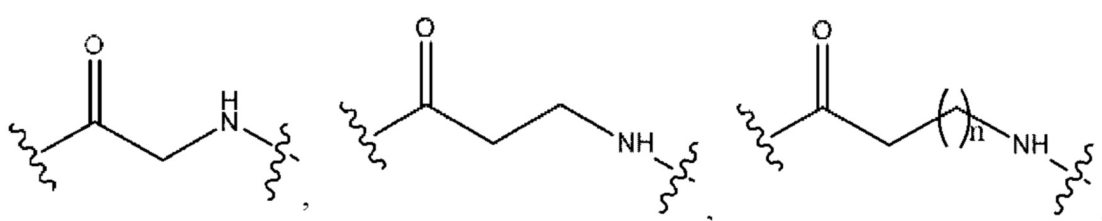
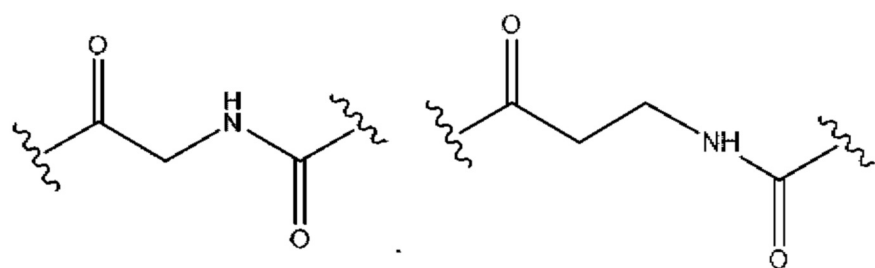
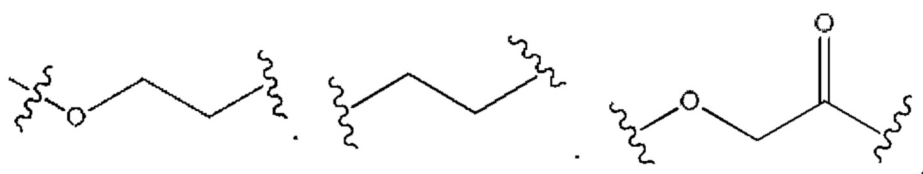
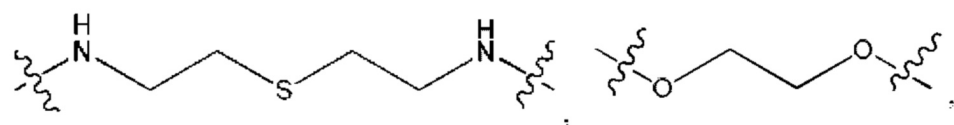
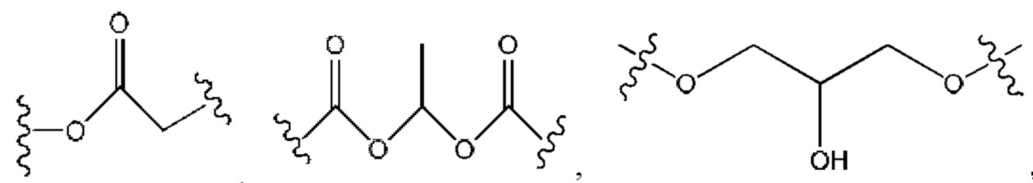
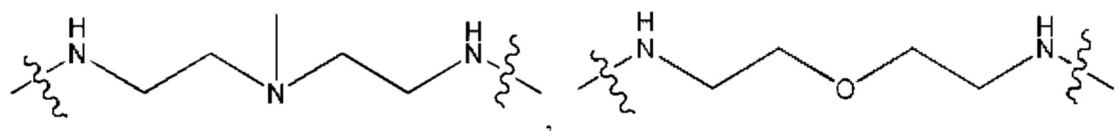
Формула V

и его фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов, пролекарств, энантиомеров и стереоизомеров;

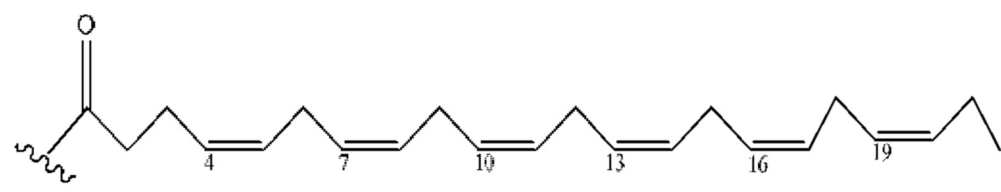
где

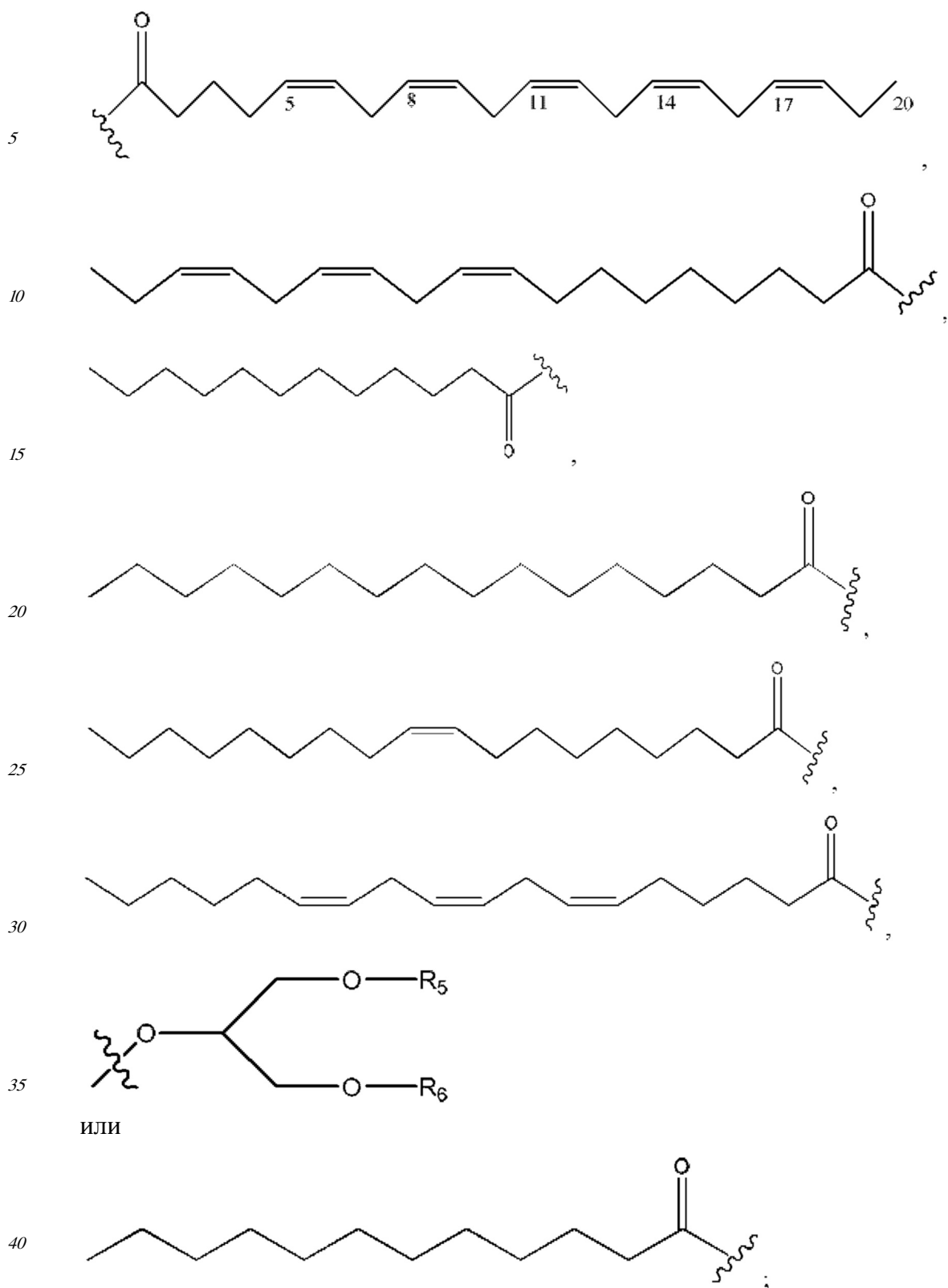
R₁, R₃, R₅ отсутствует или представляет собой CD₃, CD₂, H, D, O, OD, CD₃CO,



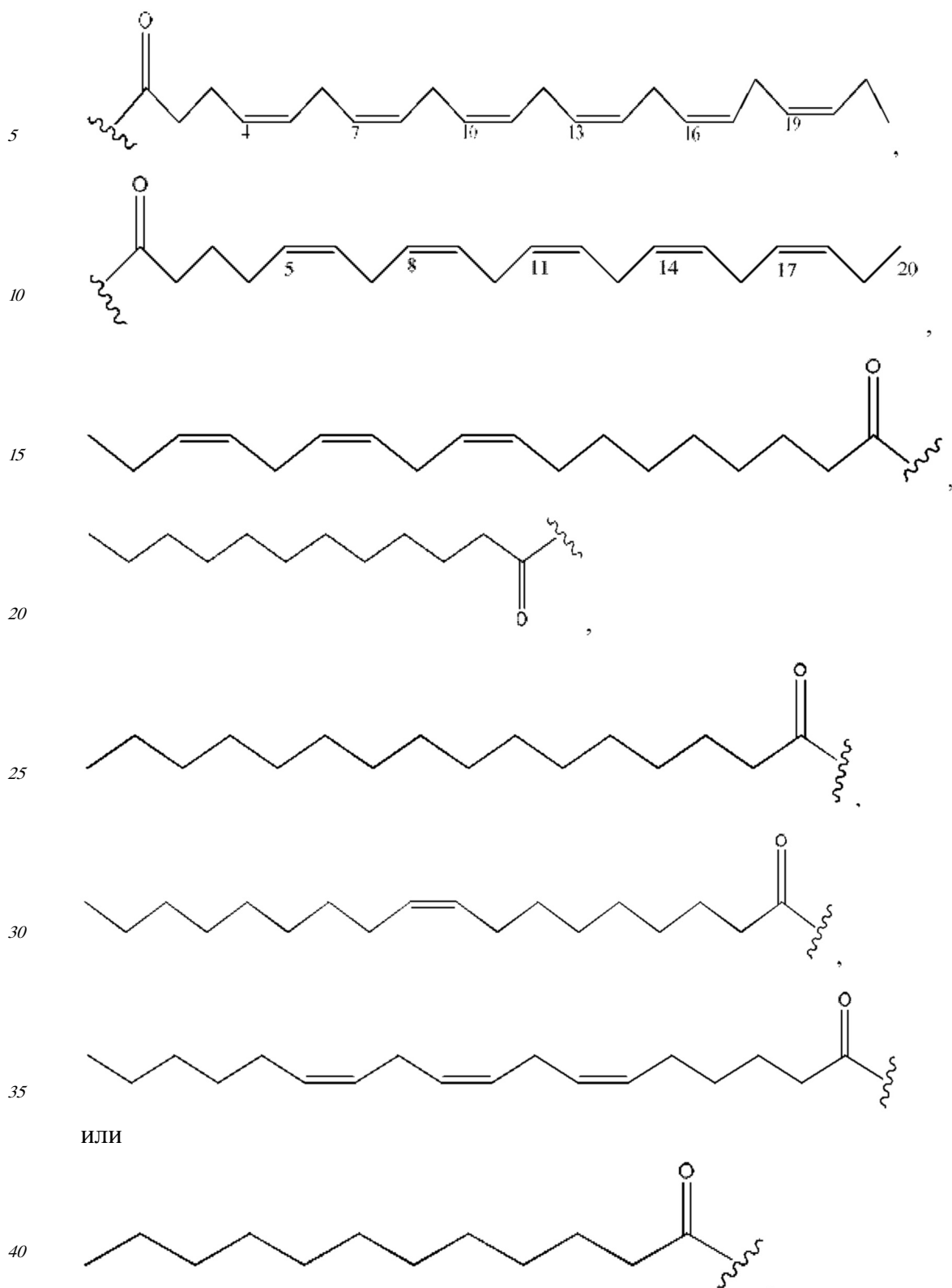


R_2, R_4, R_6 независимо представляют собой

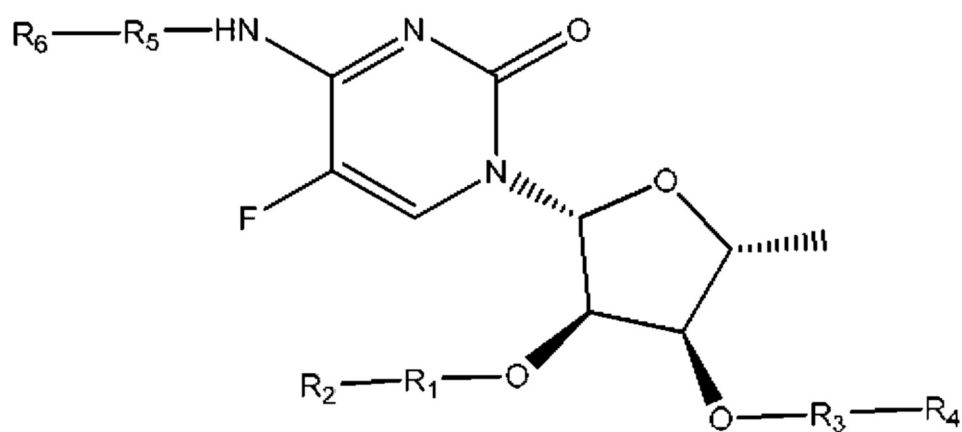




при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R_5 и R_6 независимо представляют собой



[00163] Способы и композиции для лечения рака. Помимо прочего, в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количества соединения формулы VI:

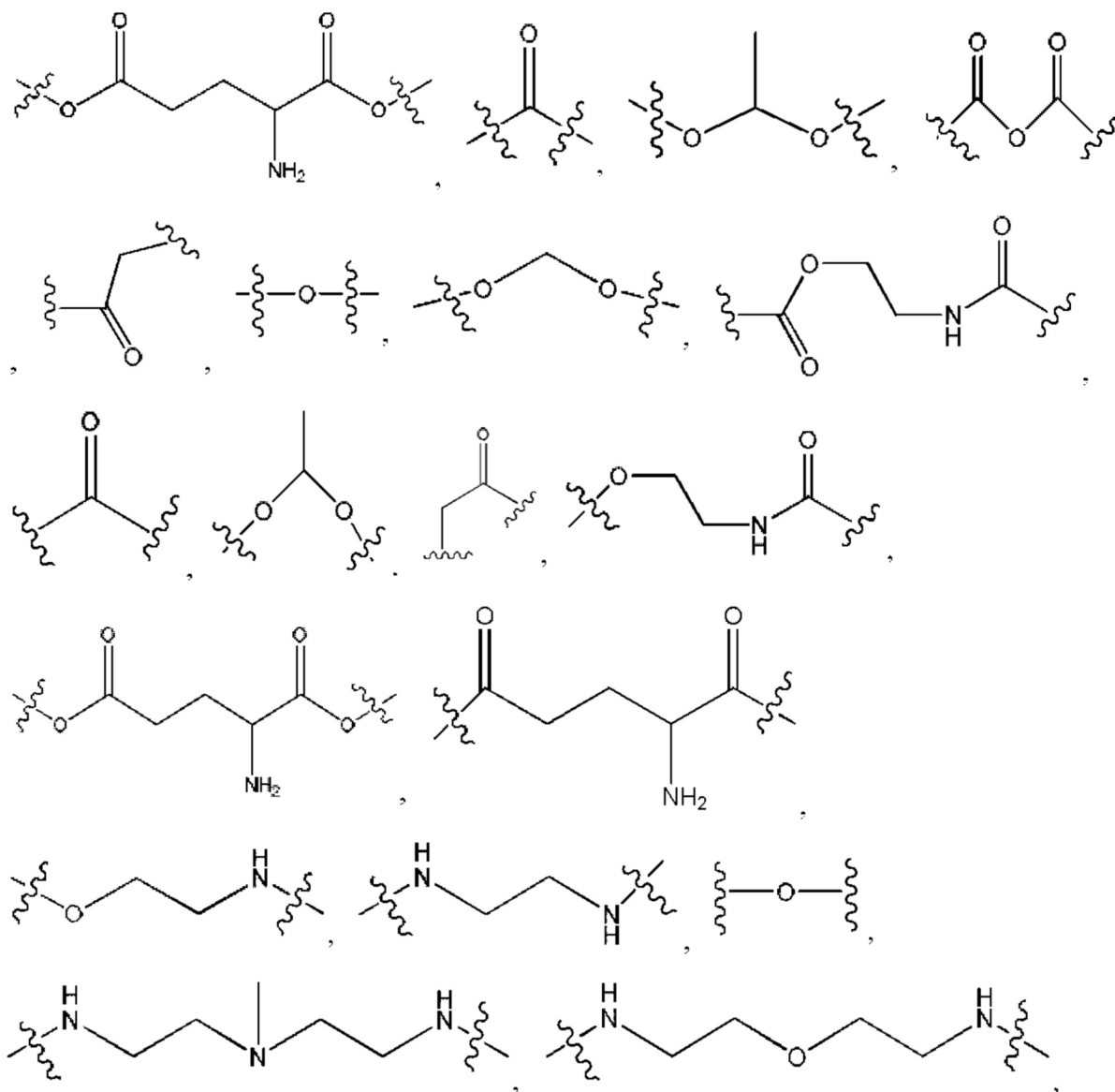


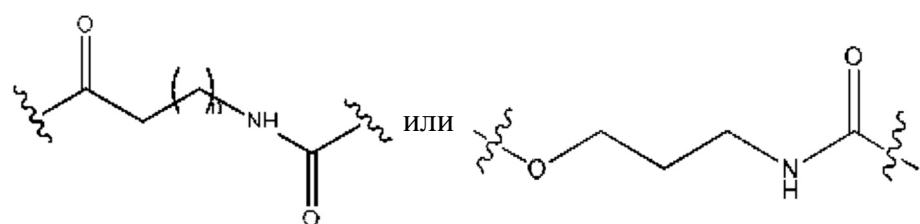
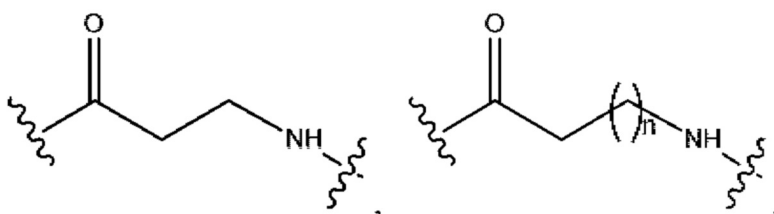
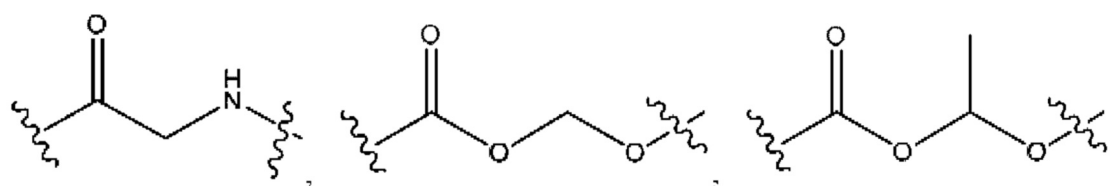
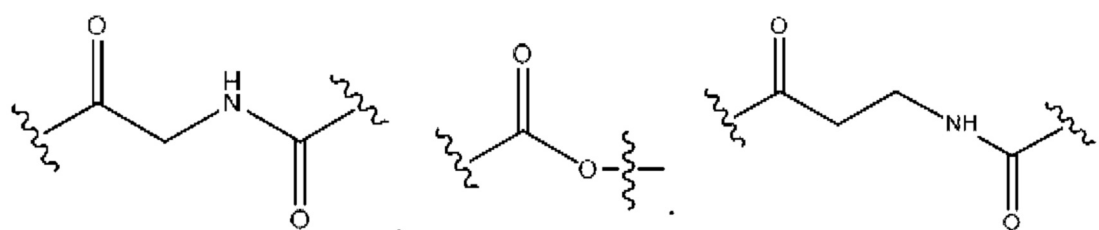
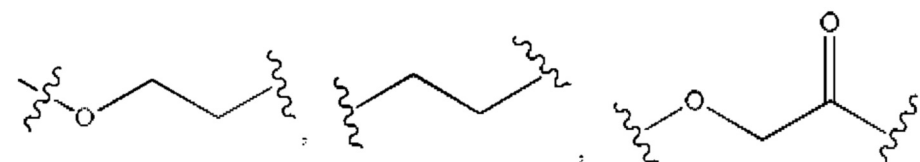
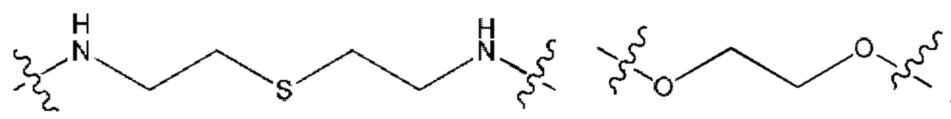
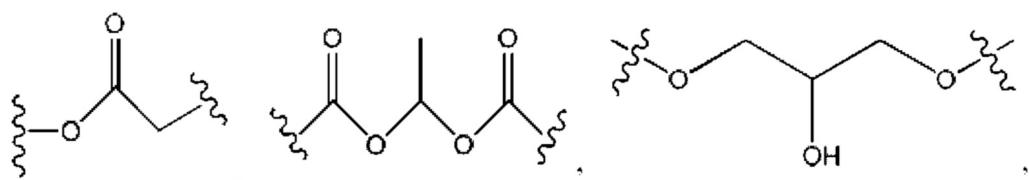
Формула VI

и его фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов, пролекарств, энантиомеров
и стереоизомеров;

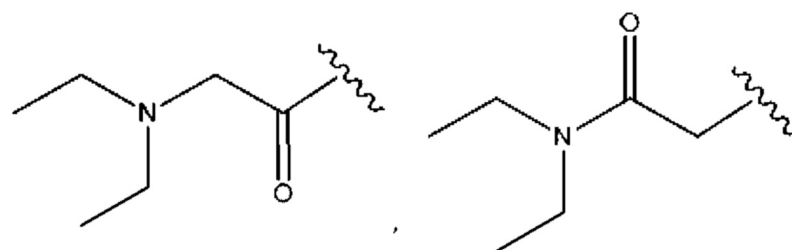
где

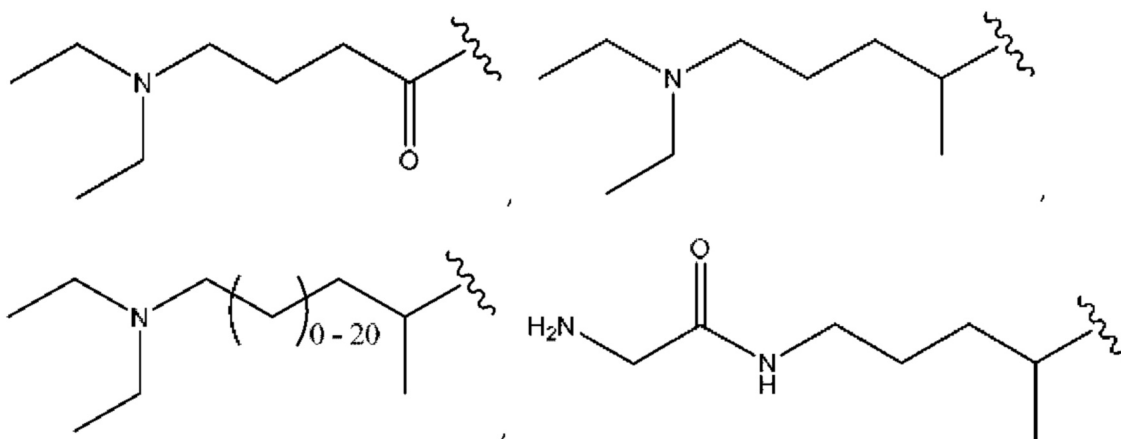
R₁, R₃, R₅ отсутствует или представляет собой CD₃, CD₂, H, D, O, OD, CD₃CO,



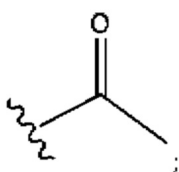


R_2 , R_4 независимо представляют собой

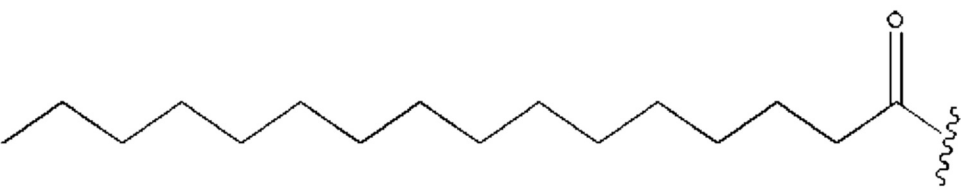
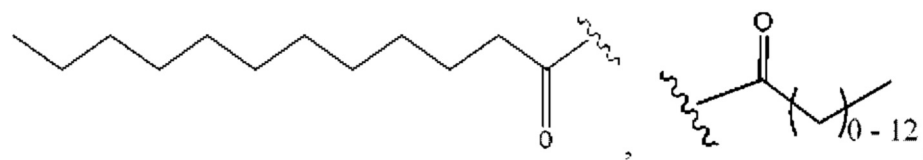
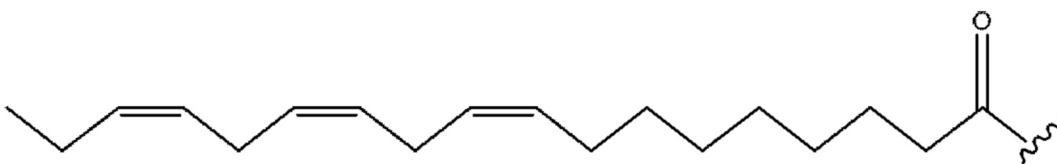
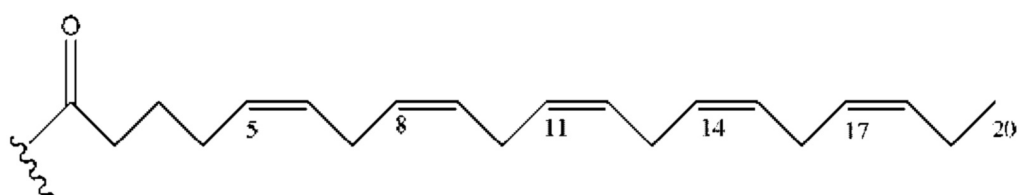
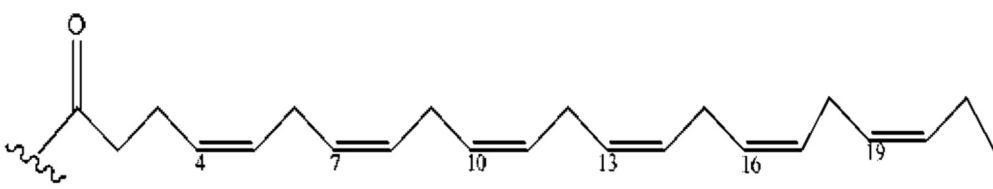


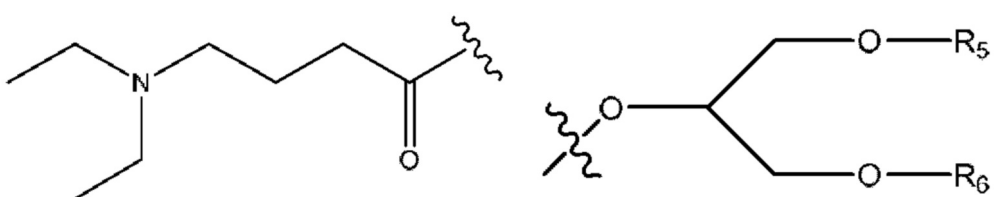
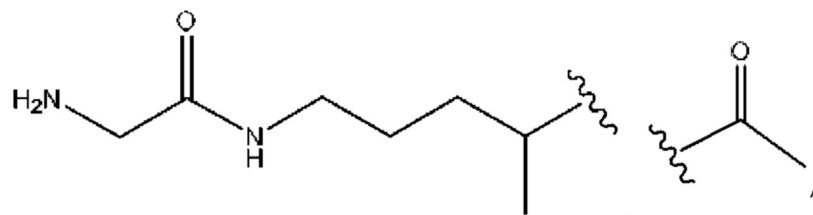
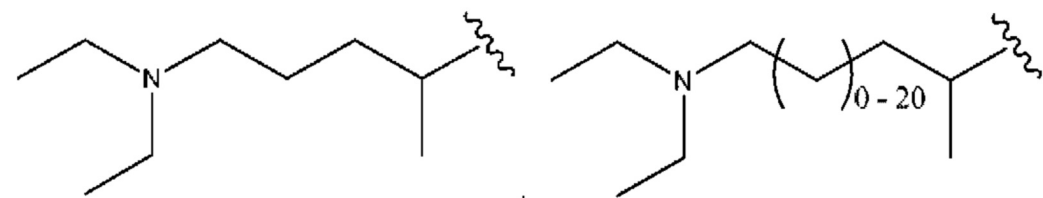
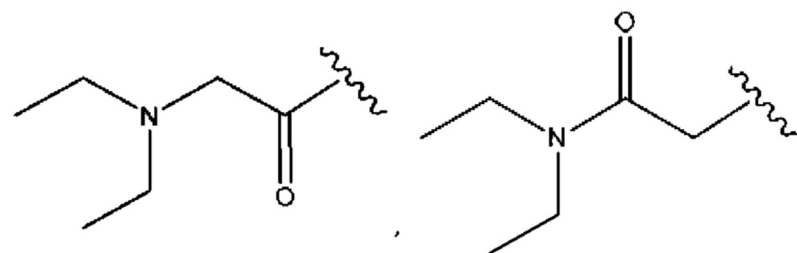
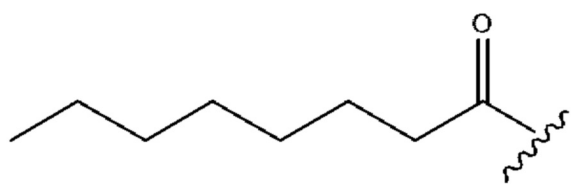
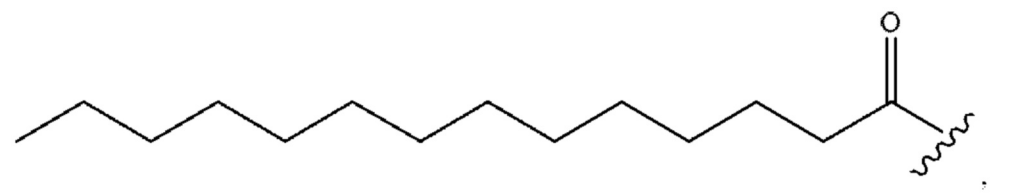
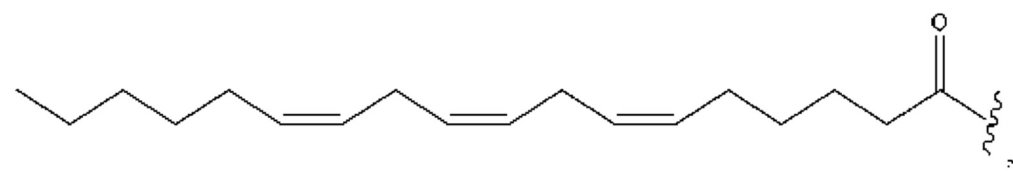
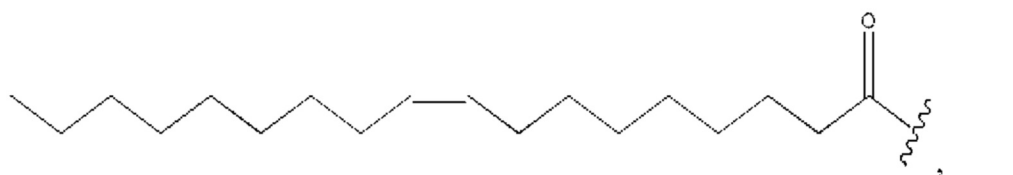


ИЛИ

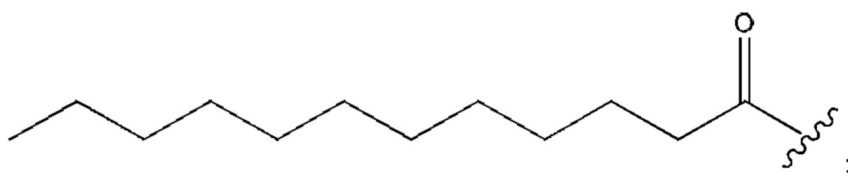


R₆ независимо отсутствует или представляет собой H, D,

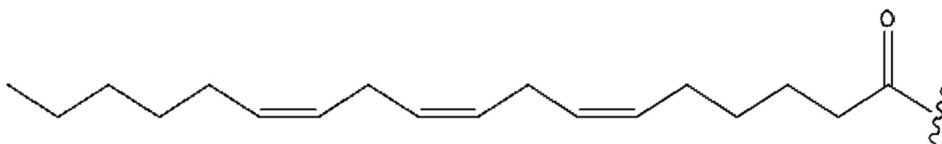
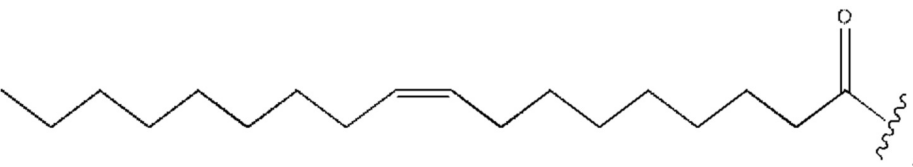
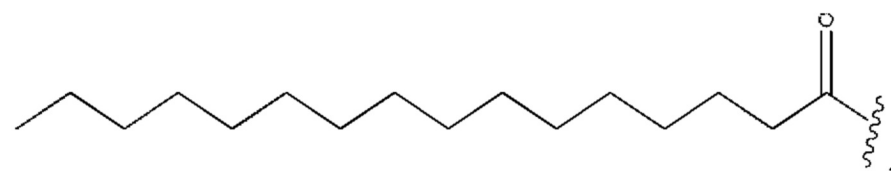
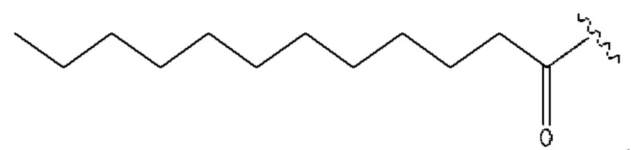
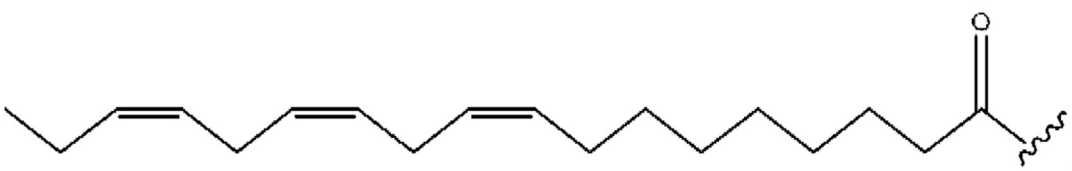
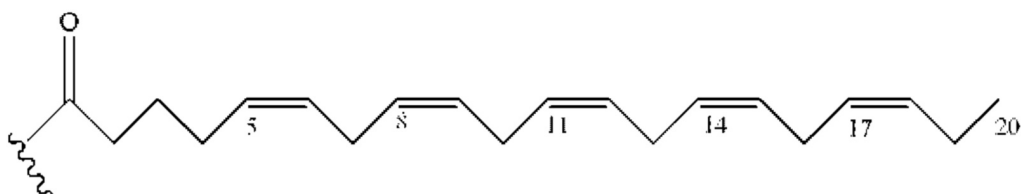
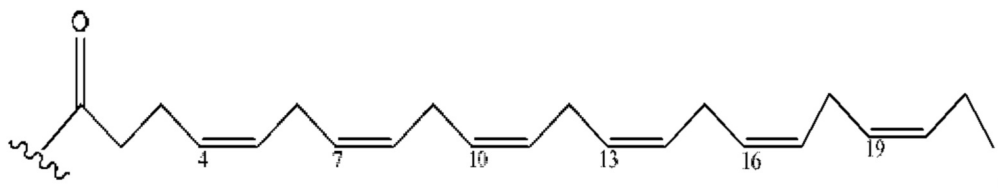




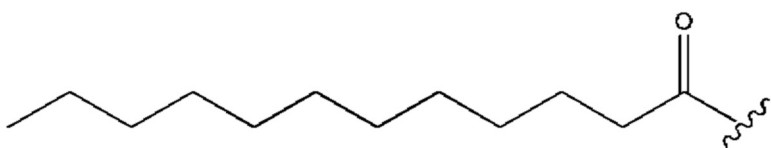
ИЛИ



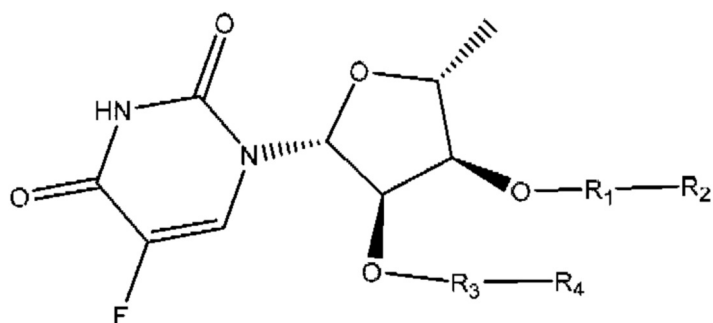
при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R_5 и R_6 независимо представляют собой



или



[00164] Способы и композиции для лечения рака. Помимо прочего, в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы VII:

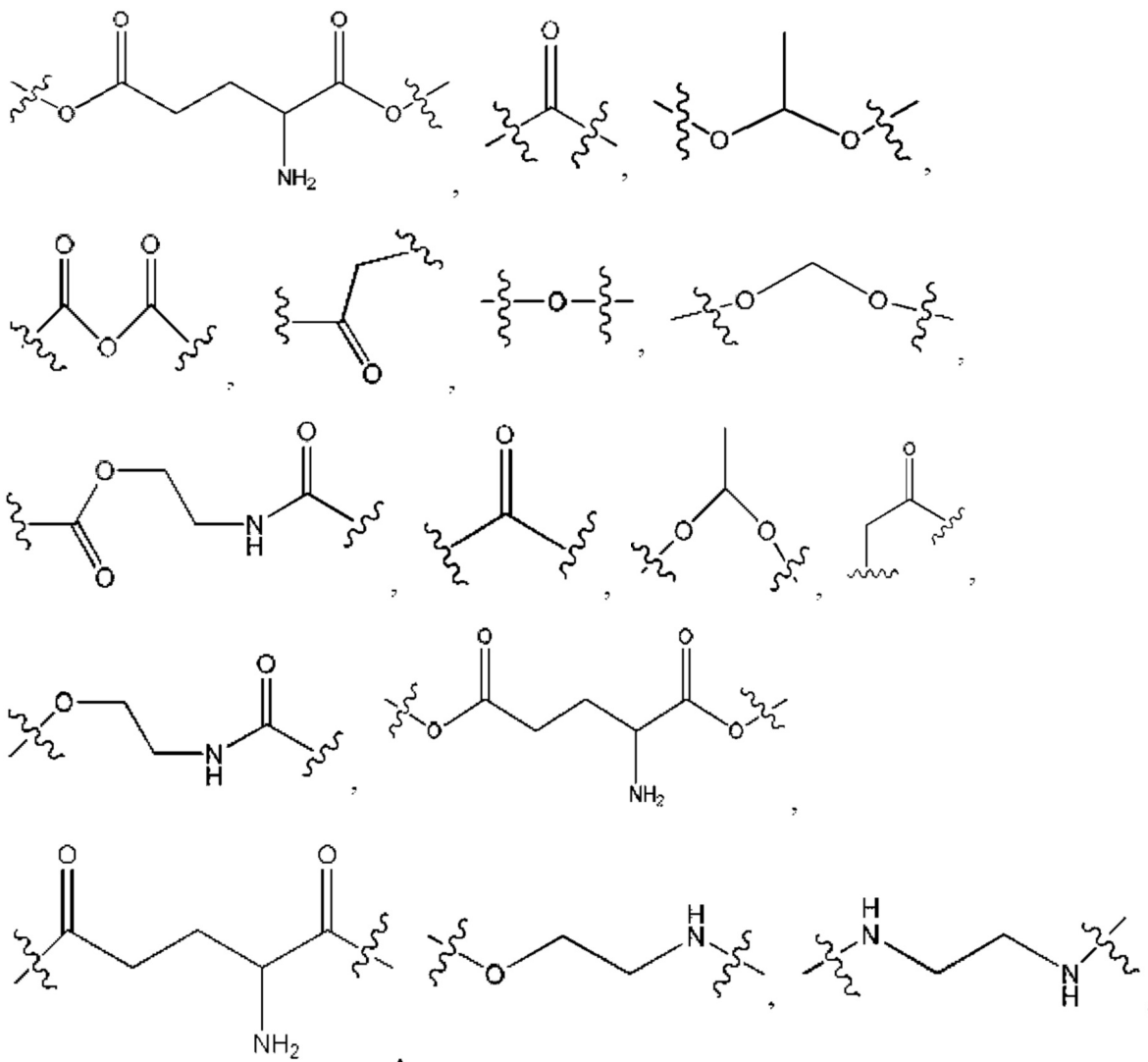


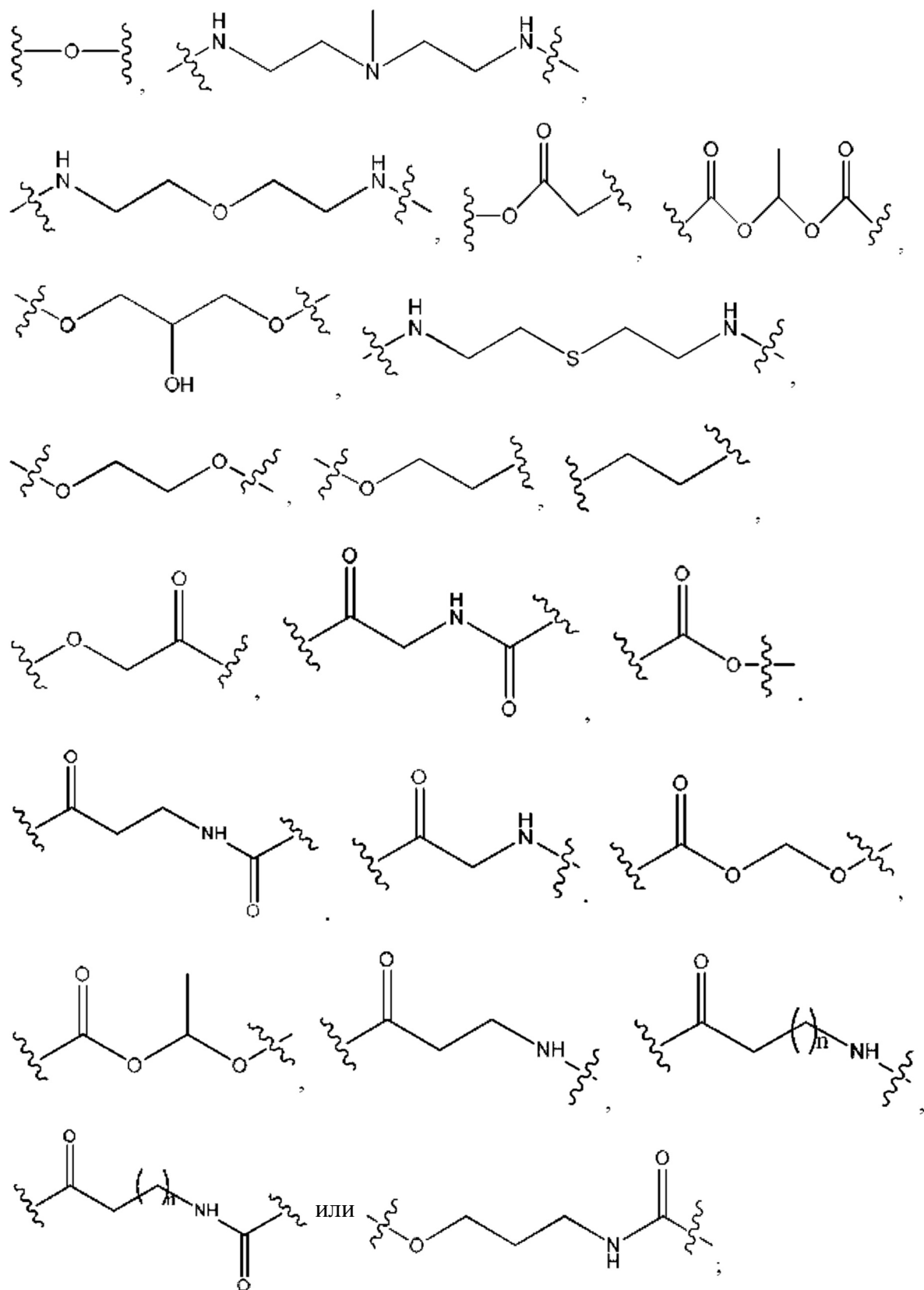
Формула VII

и его фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов, пролекарств, энантиомеров и стереоизомеров;

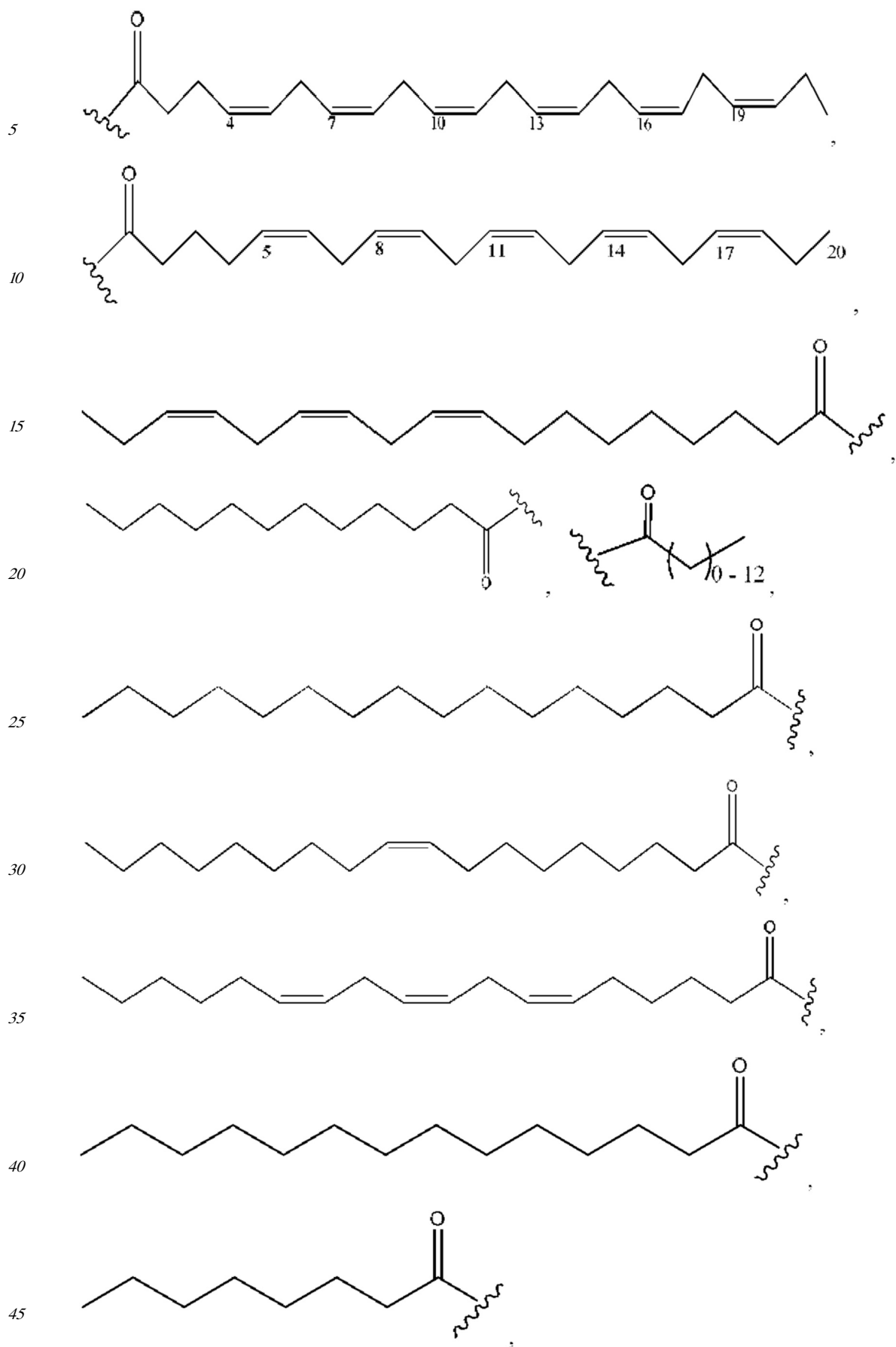
где

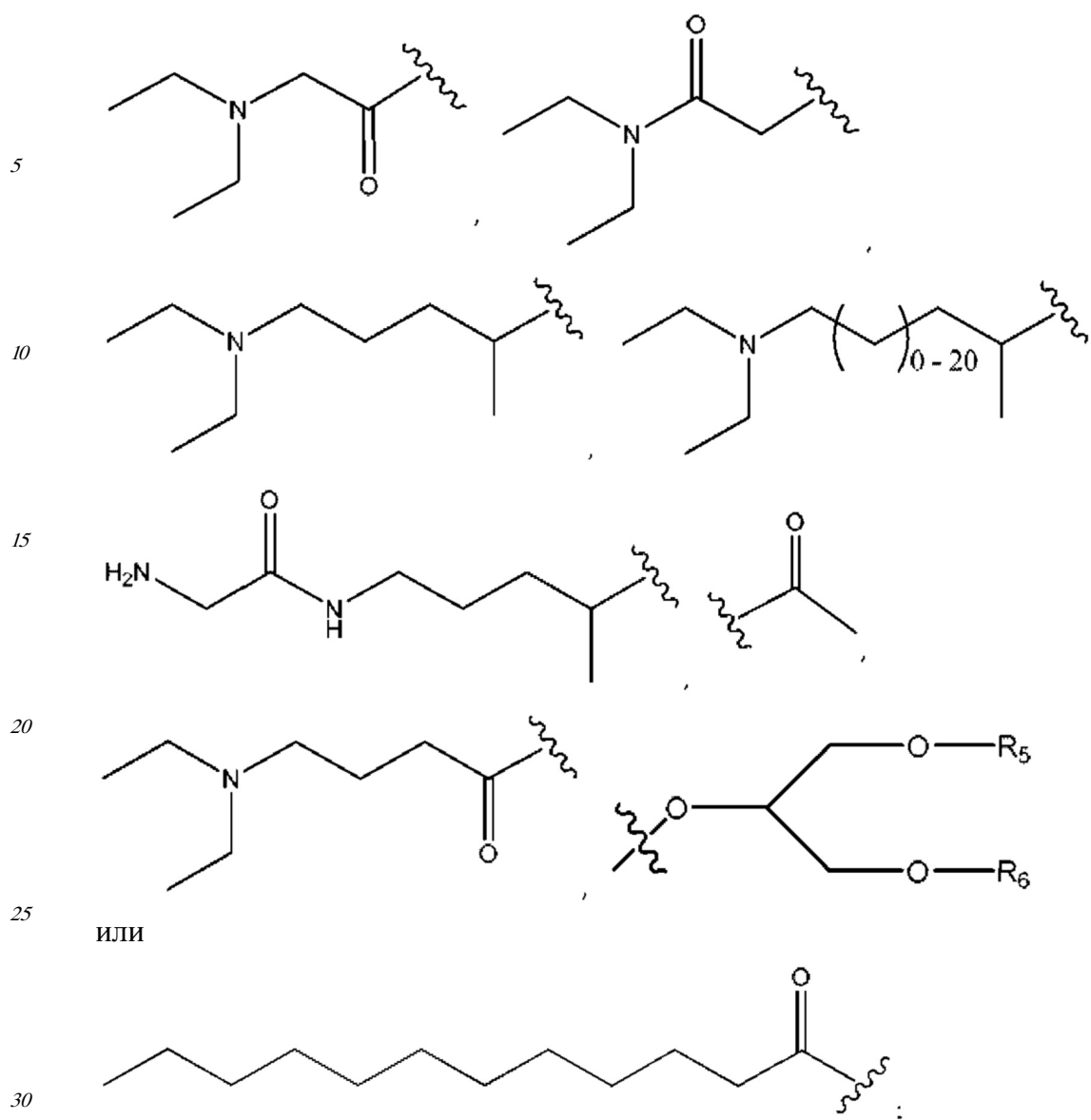
R_1, R_3 отсутствует или представляет собой $CD_3, CD_2, H, D, O, OD, CD_3CO,$



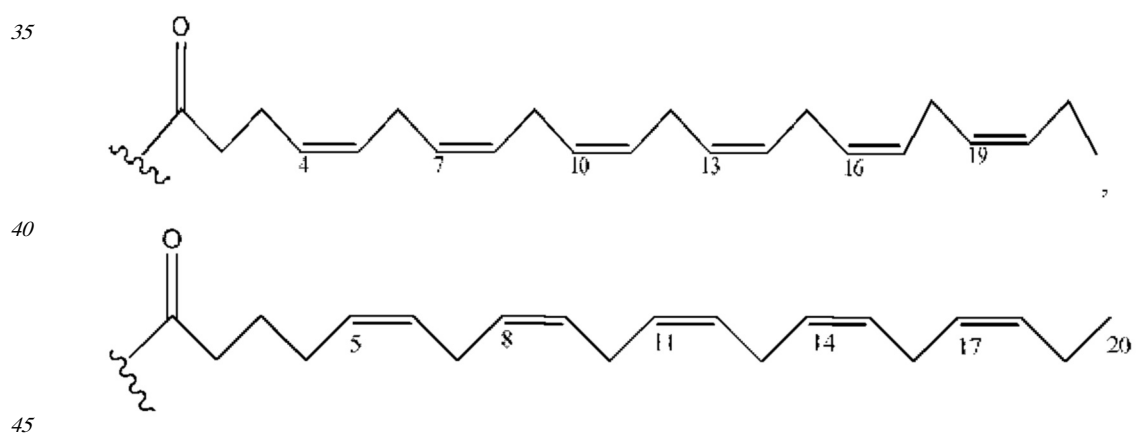


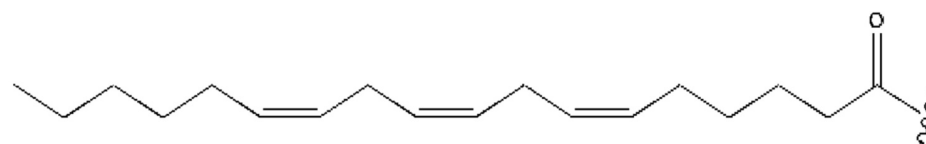
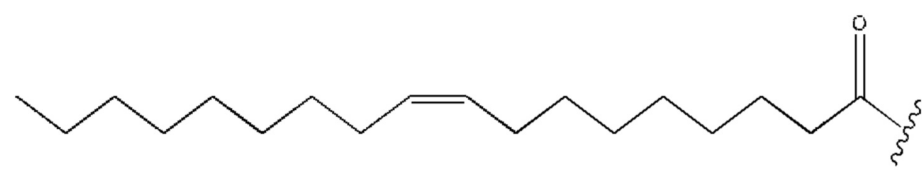
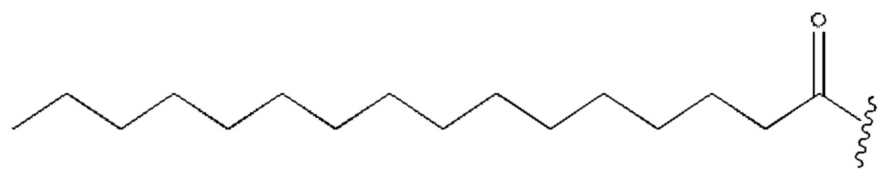
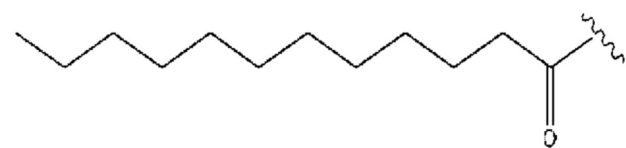
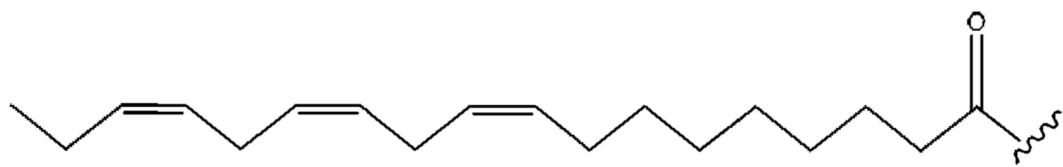
R_2 , R_4 независимо представляют собой



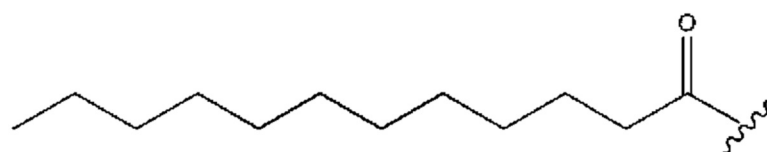


при условии, что
 n представляет собой 0-12;
 R_5 и R_6 независимо представляют собой

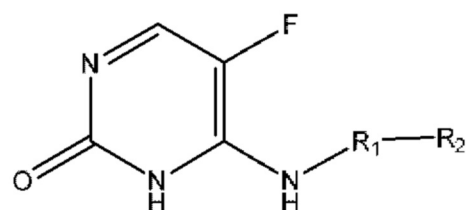




или



[00165] Способы и композиции для лечения рак. Помимо прочего, в настоящем документе предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количества соединения формулы VIII:



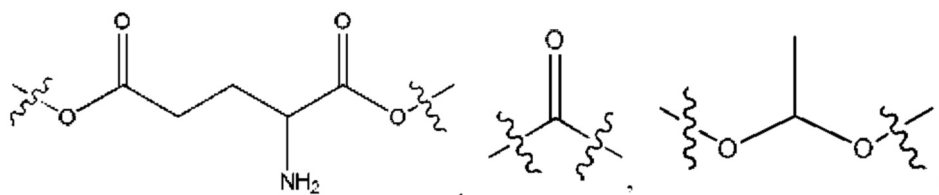
Формула VIII

и его фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов, пролекарств, энантиомеров и стереоизомеров;

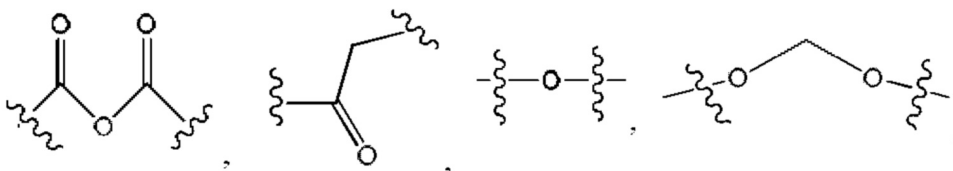
где

R₁ отсутствует или представляет собой CD₃, CD₂, H, D, O, OD, CD₃CO,

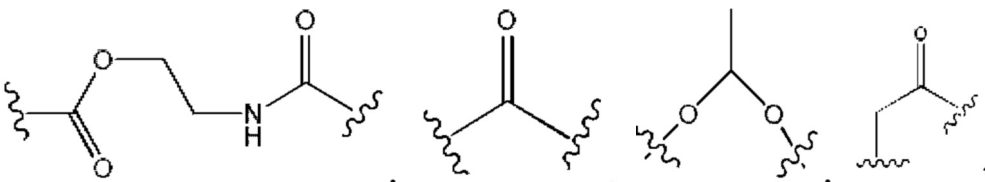
5



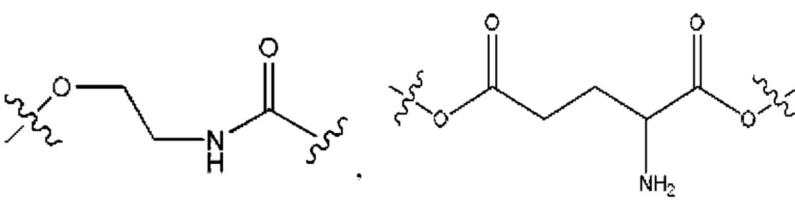
10



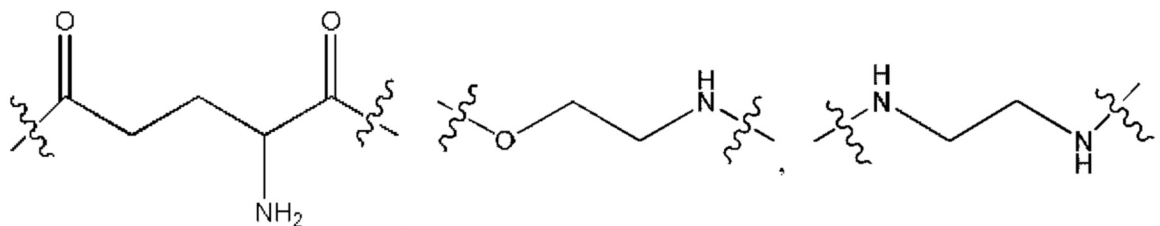
15



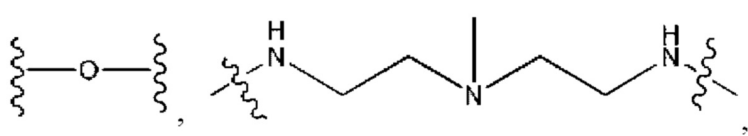
20



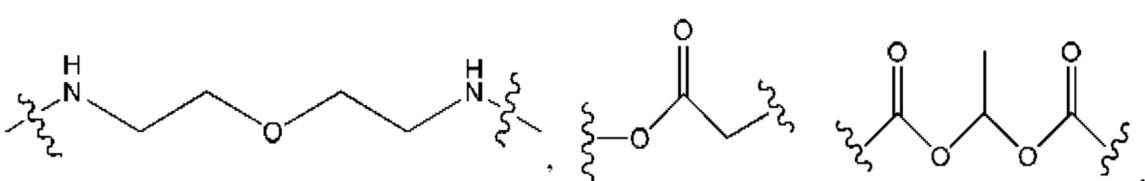
25



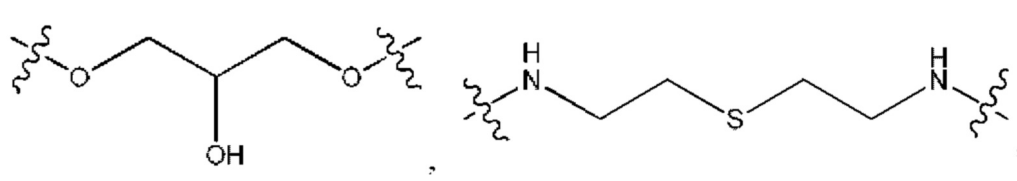
30



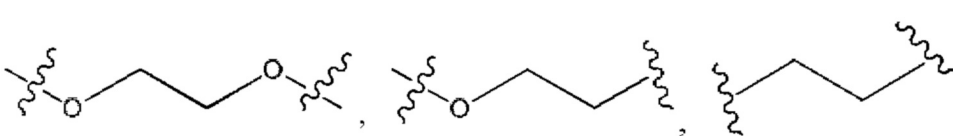
35

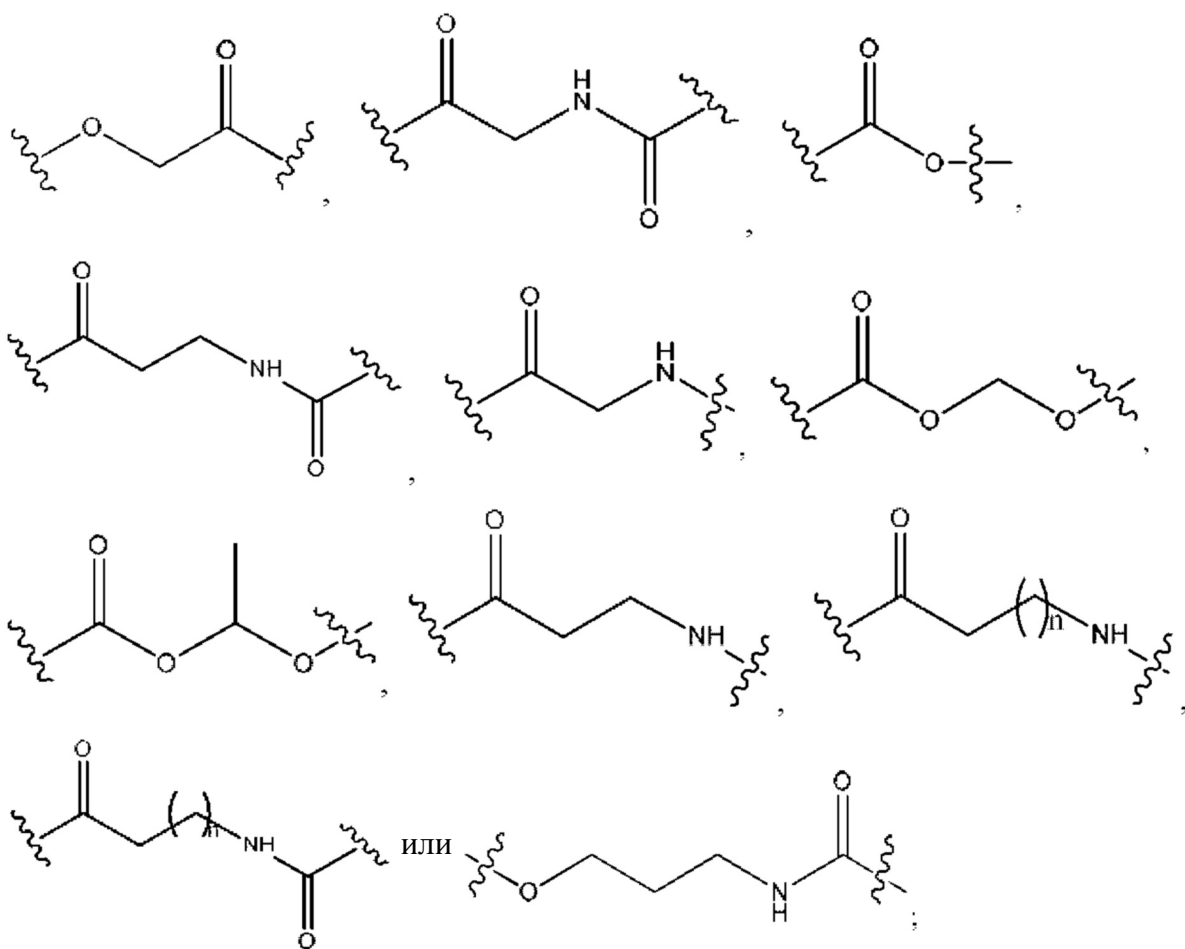


40

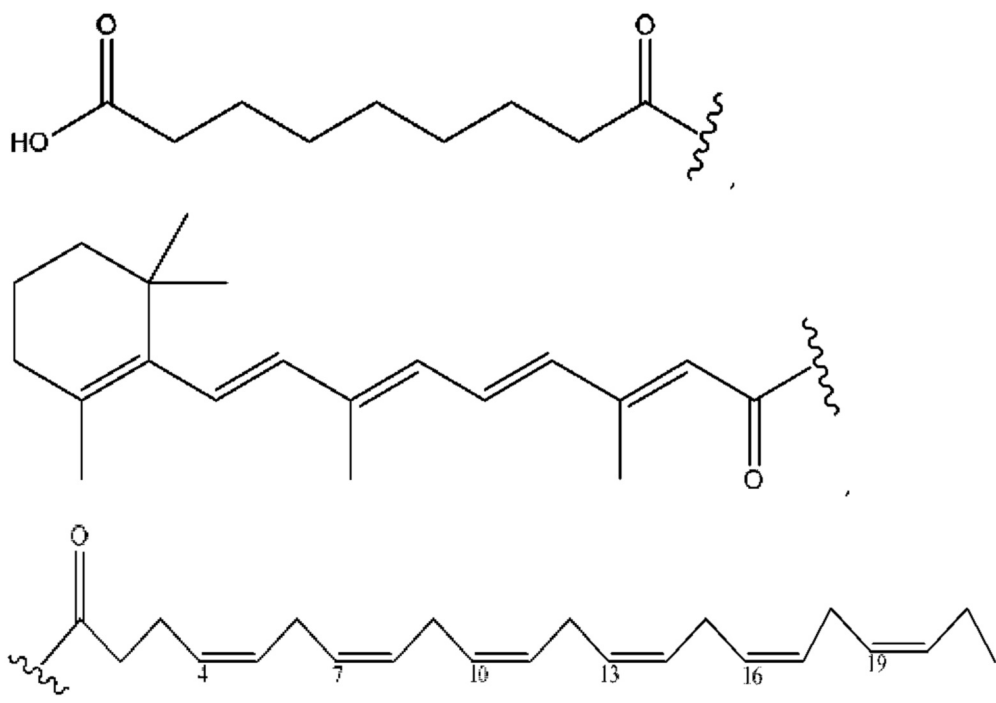


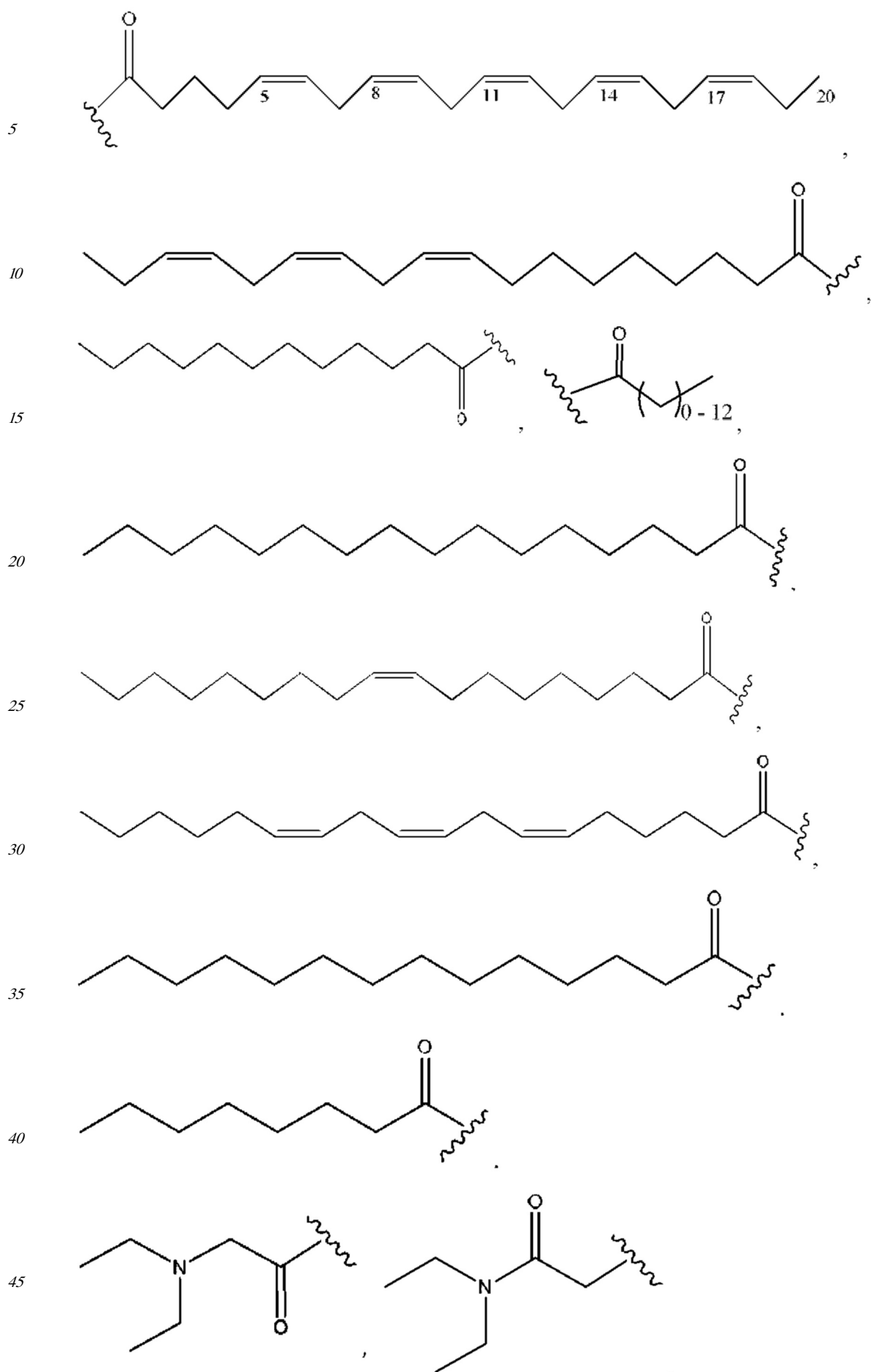
45

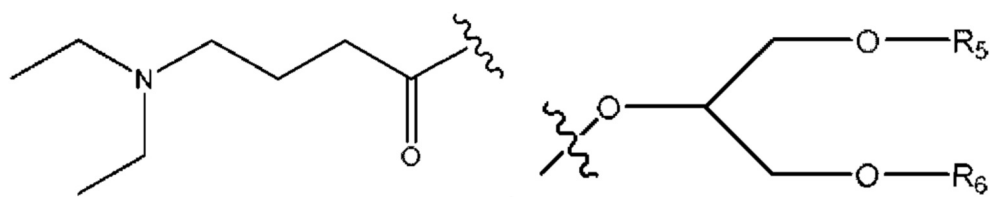
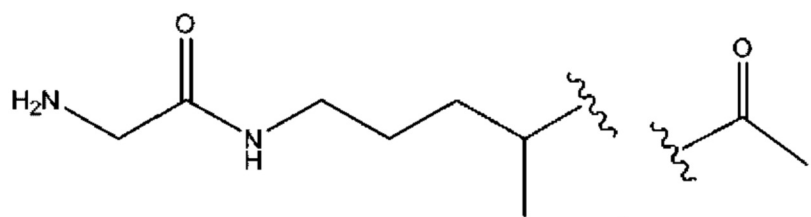
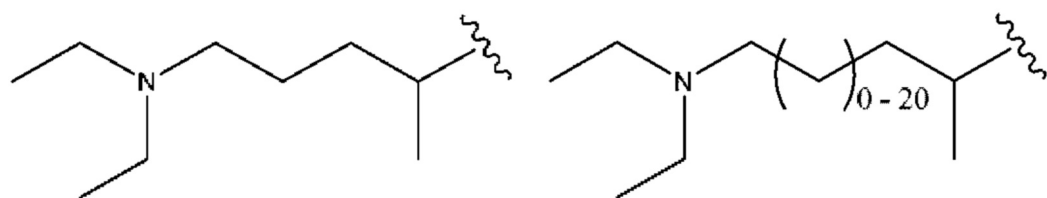




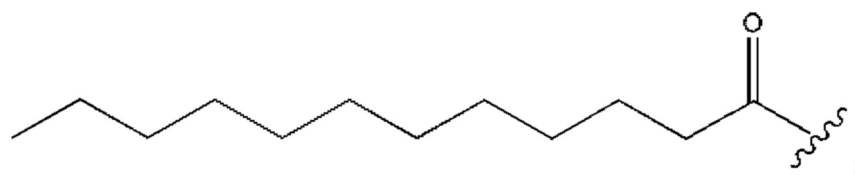
R₂ независимо представляют собой







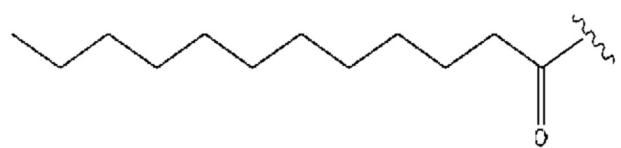
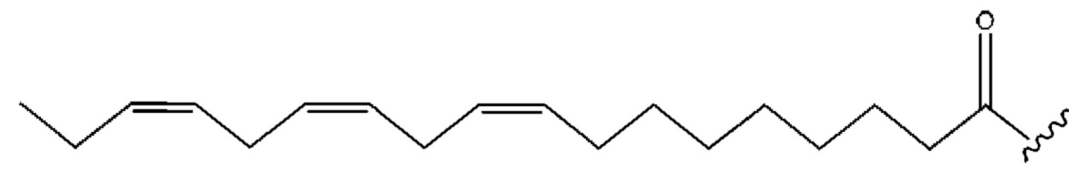
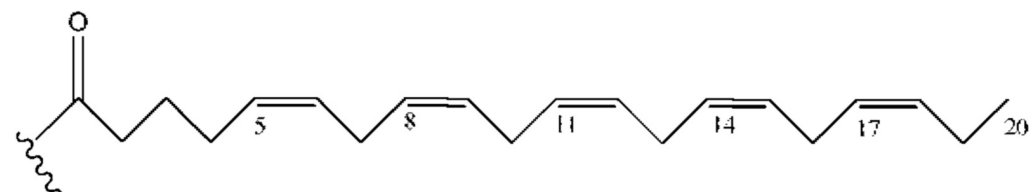
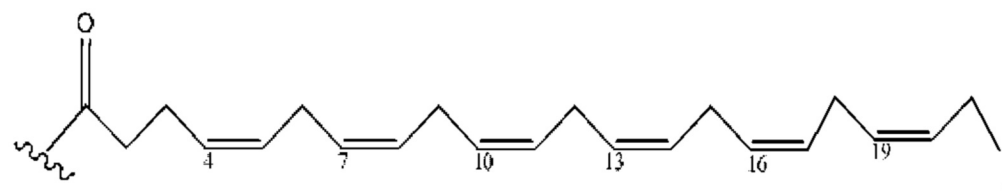
или

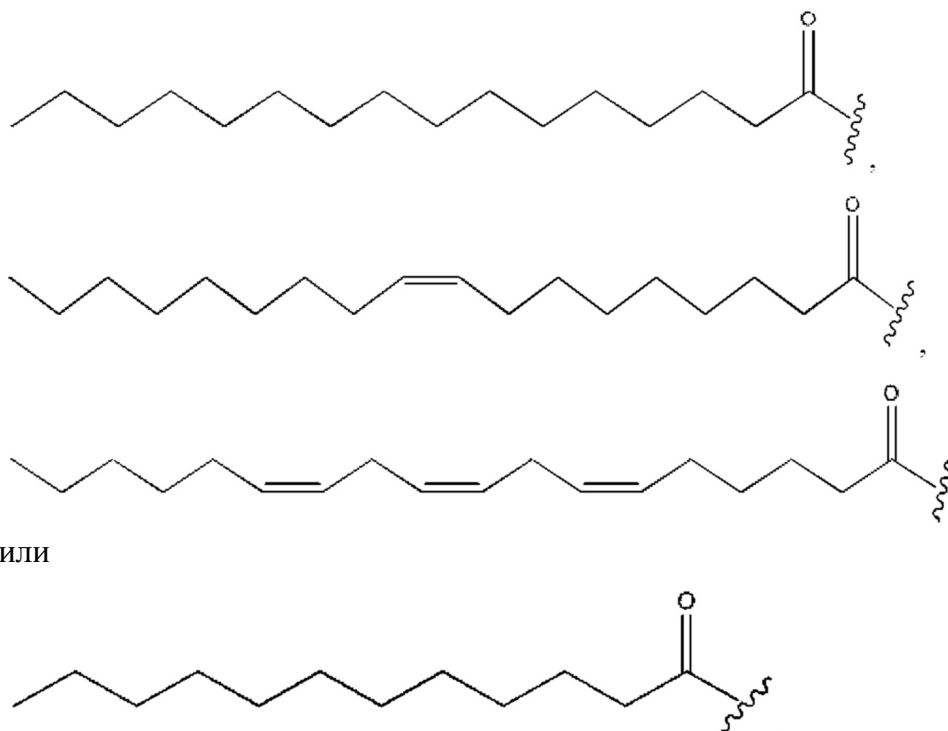


при условии, что

n представляет собой 0-12;

R₅ и R₆ независимо представляют собой

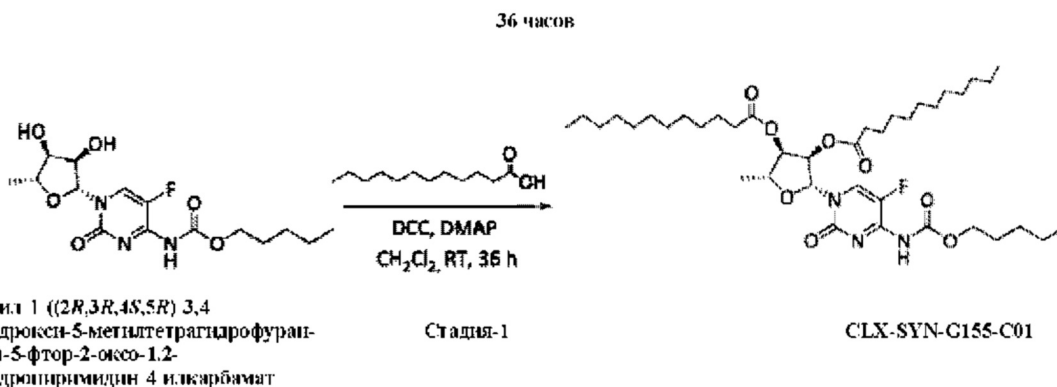




СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

[00166] Примеры схем синтеза, подходящих для получения соединений указанных формул, изложены в примере ниже и обобщены в Примере 1 и Примере 2:

Пример 1:



Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-2-оксо-4-(пентилоксикарбониламино)пиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдидодеканоата (Стадия-1):

К перемешиваемому раствору пентил-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)-5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-илкарбамата (5 г, 13,923 ммоль) и лауриновой кислоты (5,85 г, 29,239 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (DCC) (8,61 г, 41,771 ммоль), диметиламинопиридин (DMAP) (84,9 мг, 0,696 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (RT) в течение 36 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл).

Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюирование 8% этилацетатом (EtOAc) в гексане), получая (2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-2-оксо-4-(пентилоксикарбониламино)пиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-

диилдидодеканоат (3,5 г, выход 34%) в виде грязно-белого твердого вещества.

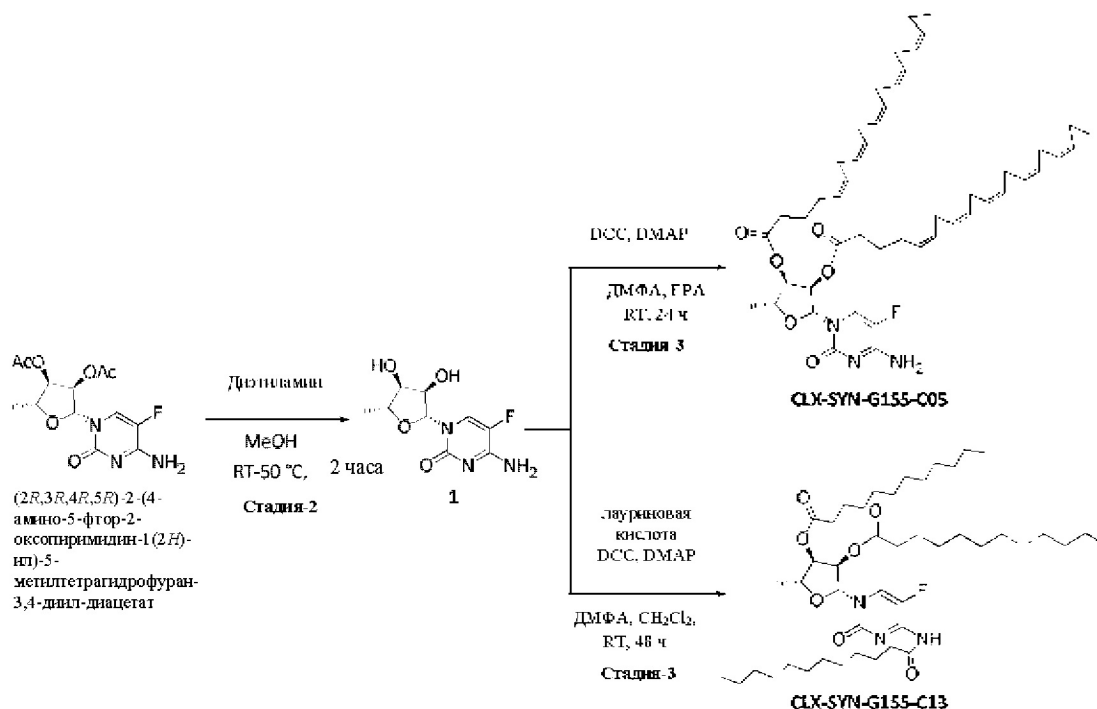
Пример 2:

5

10

15

20



Получение 4-амино-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)-5-фторпиримидин-2(1H)-она (Стадия-1):

25

30

К перемешиваемому раствору (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амино-5-фтор-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-диил-диацетата (20 г, 60,77 ммоль) в MeOH (140 мл) добавляли диэтиламин (0,64 мл, 6,07 ммоль) при комнатной температуре (RT) в атмосфере азота, и указанную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли толуолом (240 мл) при 50°C, указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали толуолом (10 мл), затем гексаном (10 мл), сушили под вакуумом, получая 4-амино-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)-5-фторпиримидин-2(1H)-он (12 г, выход 80%) в виде грязно-белого твердого вещества.

35

Получение (5Z,5'Z,8Z,8'Z,11Z,11'Z,14Z,14'Z,17Z,17'Z)-(2R,3R,4R,5R)-2-(4-амино-5-фтор-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-диилбис(икоса-5,8,11,14,17-пентаеноата) (Стадия-2):

40

45

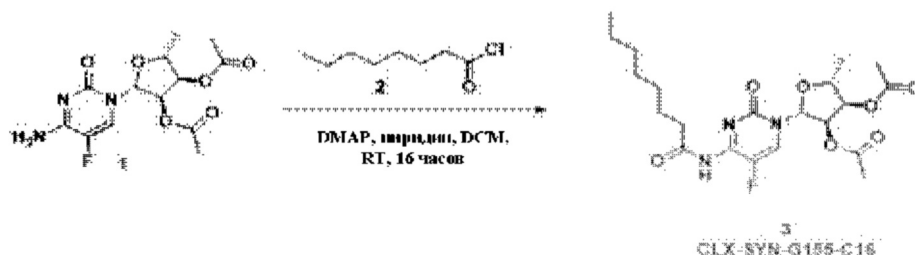
К перемешиваемому раствору 4-амино-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)-5-фторпиримидин-2(1H)-она (7 г, 28,56 ммоль) в ДМФА (140 мл) добавляли DCC (17,71 г, 85,68 ммоль), DMAP (0,35 г, 2,85 ммоль), затем ЕРА (25,9 г, 85,68 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (600 мл), фильтровали и фильтрат промывали водой (4 раза по 300 мл) с последующей промывкой солевым раствором (300 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюция 40% EtOAc в гексане), затем очищали в комбинированной колонке с обращенной фазой для флэш-хроматографии, получая (5Z,5'Z,8Z,8'Z,11Z,11'Z,14Z,14'Z,17Z,17'Z)-(2R,3R,4R,5R)-2-(4-амино-5-фтор-2-

оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-диил-бис(икоса-5,8,11,14,17-пентаеноат) (3 г, выход 13%) в виде бледно-желтой жидкости.

Получение (2R,3R,4R,5R)-2-(4-додеканамидо-5-фтор-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдидодеканоата (Стадия-3):

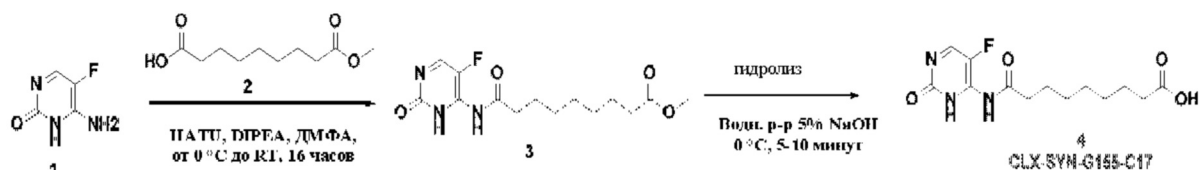
К перемешиваемому раствору 4-амино-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)-5-фторпиримидин-2(1H)-она (12 г, 48,96 ммоль) в CH_2Cl_2 (102 мл), ДМФА (5 мл) добавляли DCC (420 мг, 2,04 ммоль), DMAP (7 мг, 0,06 ммоль), затем лауриновую кислоту (326 мг, 1,63 ммоль) при 10-15°C в атмосфере азота и указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через прокладку из целита, промывали CH_2Cl_2 (36 мл). Фильтрат промывали водой (140 мл) с последующей промывкой солевым раствором (140 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, элюция 20% EtOAc в гексане), получая (2R,3R,4R,5R)-2-(4-додеканамидо-5-фтор-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдидодеканоат (4,5 г, выход 11,6%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

Пример 3;



Синтез (2R,3R,4R,5R)-2-(5-фтор-4-октанамидо-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдидодеканоата (3): К ледяному раствору (2R,3R,4R,5R)-2-(4-амино-5-фтор-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-5-метилтетрагидрофуран-3,4-диилдидодеканоата (1, 10,0 г, 30,40 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (1,85 г, 15,20 ммоль) и пиридин (25,0 мл, 243,16 ммоль) и перемешивали в течение следующих 5 мин. К указанной выше смеси по каплям добавляли октаноилхлорид (2, 6,45 мл, 36,47 ммоль) при 0°C и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (RT) в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали; твердое вещество промывали дихлорметаном (100 мл), фильтрат промывали солевым раствором (200 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и 0,1 н. HCl раствор (100 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия, а растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии с силикагелем (100-200 меш) с элюированием 3% метанолом в дихлорметане, получая желаемый продукт в виде светло-зеленого кристаллического твердого вещества. Выход: 11,50 г (83%).

Пример 4;



Синтез метил-9-((5-фтор-2-оксо-2,3-Дигидропиримидин-4-ил)амино)-9-оксононаноата

(3): К ледяному раствору 9-метокси-9-оксононановой кислоты (2, 47,0 г, 232,69 ммоль) в ДМФА (250 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (88,37 г, 232,69 ммоль) и диизопропилэтиламин (DIPEA) (137,7 мл, 775 ммоль) и полученную реакционную массу перемешивали в течение следующих 5 минут с последующим добавлением 6-амино-5-фторпиримидин-2(1H)-она (1, 20 г, 155 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (RT) в течение следующих 16 часов. После завершения реакции (контроль при помощи ТСХ), реакционную смесь вливали в ледяную воду и полученный таким образом осадок фильтровали и промывали водой (3 раза по 100 мл), высушивали под вакуумом с получением желаемого соединения в виде грязно-белого твердого вещества. Выход 18,0 г (37%).

Синтез 9-((5-фтор-2-оксо-2,3-Дигидропиримидин-4-ил)амино)-9-оксононановой кислоты (4): К ледяному свежеприготовленному водному раствору 5% NaOH (375 мл) по частям добавляли метил-9-((5-фтор-2-оксо-2,3-дигидропиримидин-4-ил)амино)-9-оксононаноат (3, 15 г, 47,92 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение последующих 5-10 мин. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ), pH реакционной массы довели до ~4 при помощи 6 н. HCl, что приводило к осаждению грязно-белого твердого вещества. Твердый материал отфильтровывали и промывали водой (3 раза по 250 мл), высушивали под высоким вакуумом с получением желаемого продукта 4 в виде грязно-белого твердого вещества. Выход: 11,0 г (76%).

ЭКВИВАЛЕНТЫ

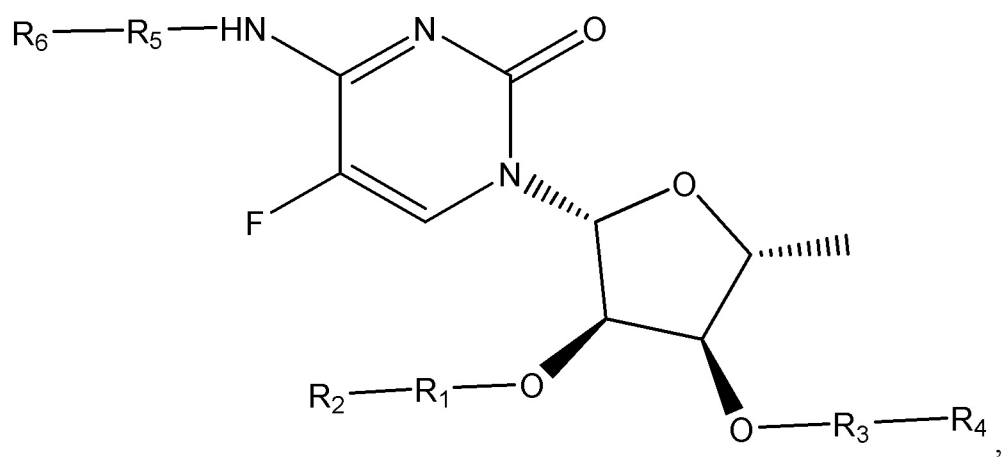
[00167] В настоящем изобретении помимо прочего предложены композиции и способы для лечения рака и его осложнений. В то время как обсуждались конкретные варианты реализации предлагаемого изобретения, указанное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты систем и способов согласно настоящему описанию будут очевидны для специалиста в данной области техники после рассмотрения настоящего описания. Полный объем заявленных систем и способов быть определен посредством ссылки на формулу изобретения, наряду с полным объемом ее эквивалентов, и на указанное описание, наряду с такими вариациями.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[00168] Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем описании, включая перечисленные выше пункты, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки как если бы каждая отдельная публикация или патент была напрямую или косвенно указана для включения посредством ссылки. В случае разногласий, настоящая заявка, включая в любые определения из настоящего документа, будет иметь преимущественную силу.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы VI:

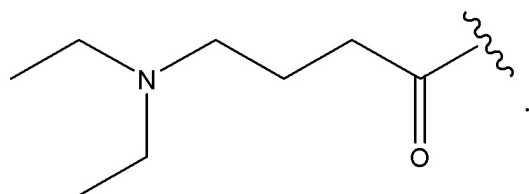


Формула VI

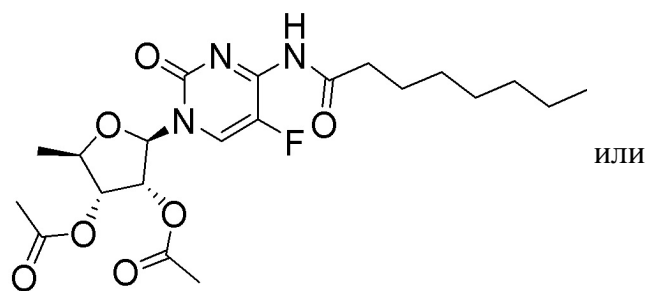
где
R₁, R₃, R₅ отсутствуют,

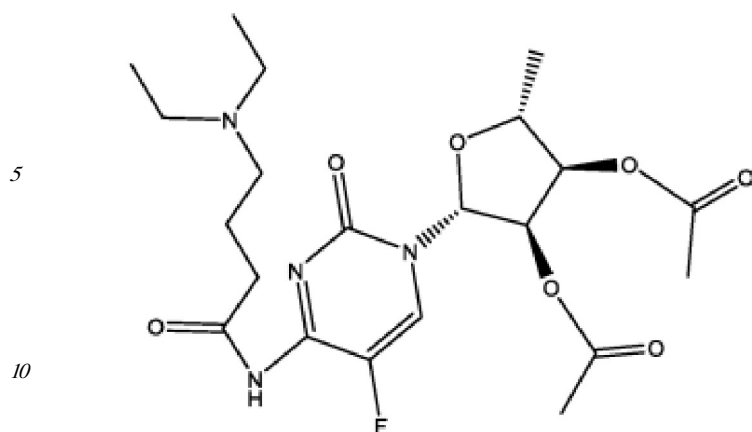
R₂, R₄ независимо представляют собой ;

R₆ независимо представляет собой или



2. Соединение по п. 1, выбранное из:



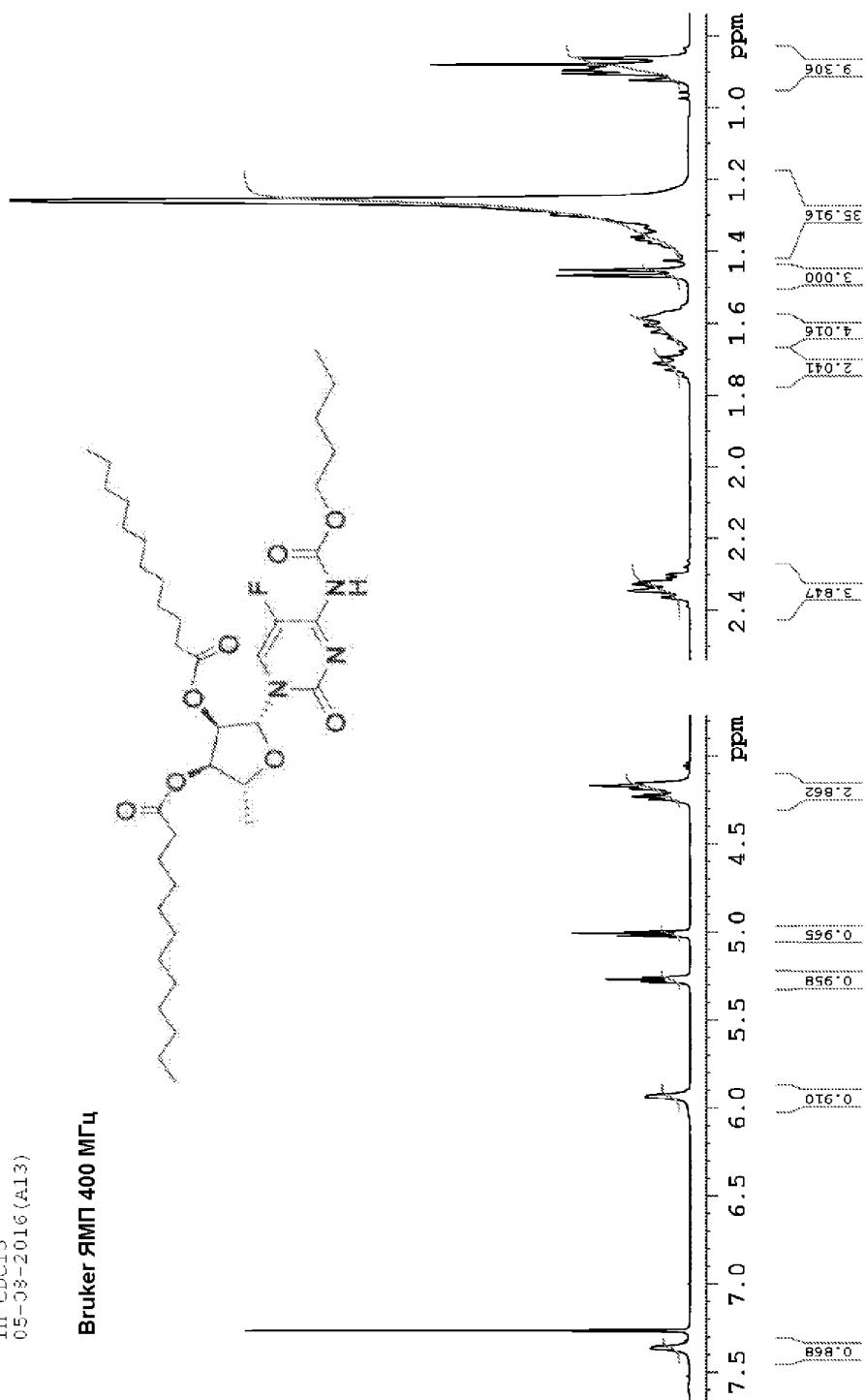


3. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество соединения по п. 1 или 2 и фармацевтически приемлемый носитель.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, приготовленная для перорального введения, отсроченного или замедленного высвобождения, трансмукозального введения, введения в виде сиропа, местного, парентерального введения, инъекции, подкожного введения, введения в виде перорального раствора, ректального введения, буккального введения или чрескожного введения.

5. Фармацевтическая композиция по п. 3 или 4, отличающаяся тем, что указанный рак может представлять собой колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта и рак желудка.

CEB-03-IAL-RD-16-038-049
1H CDC13
05-03-2016 (A13)

CCCCCCCCCCCCCCCCCOC(=O)O[C@H]1O[C@@H](C(=O)OCCCCCCCCCCCCCCCCC)[C@H](OC(=O)Nc2ncnc(=O)n2)[C@H](OC(=O)Nc2ncnc(=O)n2)[C@H]1O



CBL-05-IAL-RD-16-063-090
1H DMSO-D6
1C-11-2016 (A5)

Bruker ЯМП 400 МГц

3 / 7

