



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111074** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61K 31/444** (2006.01)**A61K 45/08** (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61K 9/107** (2006.01)**A61K 9/48** (2006.01)**A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 10715</b>                                                                                  | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Парватанені Дурга Махешварі (IN),<br/>Єдлурі Сіддхартха (IN),<br/>Аппадведупла Венката Сат'янараяна (IN),<br/>Адібхатла Калі Сатія Бхуянга Рао (IN),<br/>Наннапанені Венкаях Чоударі (IN)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>10.08.2011</b>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.03.2016</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>1103860.1</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>07.03.2011</b>                               | <b>(73)</b> Власник(и):<br><b>НАТКО ФАРМА ЛІМІТЕД,</b><br>Natco House, Road No. 2, Banjara Hills,<br>Hyderabad 500 033, Andhra Pradesh, India (IN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>GB</b>                               | <b>(74)</b> Представник:<br><b>Льгова Майя Миколаївна, реєстр. №12</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>                                                      | <b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:<br>WO 2006/027795 A1, 16.03.2006<br>US 2009/227611 A1, 10.09.2009<br>WO 2009/109867 A2, 11.09.2009<br>US 2008/306100 A1, 11.12.2008<br>Gondi C.S., Gorantla B., Bhujanga Rao A.K.S. et al. Antitumor activity of NRC-AN-019 in a pre-clinical breast cancer model / C.S. Gondi, B. Gorantla, A.K.S. Bhujanga Rao, K. Amala, M.U.R. Naidu, K.V. Jogi, G.V. Ramana, P.C. Myneni, A. Junnarkar and J.S. Rao. - Int .J. Oncol. – 2011, Sep. - 39(3). – P.641-648 |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2016, Бюл.№ 6</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/IB2011/001842, 10.08.2011</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ПОХІДНУ ФЕНІЛАМІНОПІРИМІДИНУ ЯК АКТИВНУ РЕЧОВИНУ****(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі фармацевтики та медицини і стосується фармацевтичної композиції для перорального введення, яка має покращену біодоступність та здатна до самоемульгування при контактуванні зі шлунковим соком, і яка містить (а) терапевтично ефективну кількість (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)феніл]бензамід (NRC-AN-019), її поліморф, як-то Форма I, Форма II і Форма III, або її фармацевтично прийнятну сіль, (б) ліпофільну фазу, (с) щонайменше одну фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, (d) фармацевтично прийнятий змішуваний із водою розчинник. Винахід також стосується способу отримання такої композиції та її застосування для лікування раку.

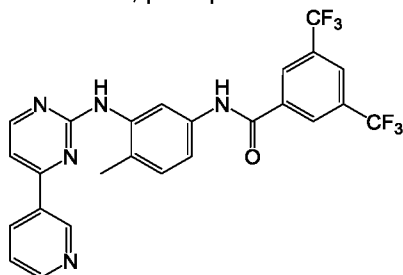
UA 111074 C2



## ВСТУП

Даний винахід стосується композиції перорального розчину призначеної для самоемулгування, яка містить похідну феніламінопіримідину, що позначається кодом розробки NRC-AN-019, включаючи її фармацевтично-прийнятні солі та поліморфи, як-то Форма I, Форма II і Форма III для перорального застосування.

NRC-AN-019 хімічно відомий як (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)феніл]бензамід, який є похідною феніламінопіримідину і ідентифікований як інгібітор BCR-ABL тирозинкінази для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії. Також, виявляється, що NRC-AN-019 є ефективною сполукою в боротьбі з іншими пухлинами, як-то рак голови та шиї, рак простати і т.п. Його структурна формула є наступною:



NRC-AN-019 являє собою порошок від кристалічного до аморфного і від блідо-жовтого до світло коричневого кольору. Його молекулярна формула  $C_{25}H_{17}F_6N_5O$  і його відносна молекулярна маса становить 517,44. NRC-AN-019 є практично нерозчинним у воді, дуже незначно розчинний у водному буферному розчині з pH 1,2 і є нерозчинним в нейтральному/лужному водних буферних розчинах. Лікарська речовина є розчинною у диметилформаміді і диметилсульфоксиді.

Даний винахід стосується пероральної лікарської форми, що містить терапевтично ефективну кількість NRC-AN-019, включаючи його фармацевтично прийнятні солі і поліморфи, як-то Форма I, Форма II і Форма III. Даний винахід зокрема стосується самоемулгуючої композиції для доставляння ліків, що містить NRC-AN-019 у розчині, придатному для перорального введення. Композиція за даним винаходом є корисною в якості протипухлинного препарату для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії і деяких інших пухлин, як-то рак голови та шиї, рак простати і т.п. Винахід також стосується способу отримання вказаної композиції.

Передумови винаходу та рівень техніки

NRC-AN-019 є інгібітором протеїн-тирозин кінази; він інгібує неправильне функціонування BCR-ABL тирозинкінази, що спричинене аномальністю хромосоми "Philadelphia" і виявляється в хронічній мієлоїдній лейкемії (CML). NRC-AN-019 інгібує проліферацію клітин і викликає апоптоз (запрограмовану загибель клітин) в BCR-ABL лініях клітин і в лейкемійних клітинах, вироблених хронічною мієлоїдною лейкемією (CML). Він також ефективно діє проти інших пухлин, як-то рак голови та шиї, рак простати і т.п.

Оскільки першопочаткове відкриття тирозин-специфічних протеїнкіназ, що кодуються вірусами, що трансформуються, і їх нормальними клітинними гомологами, існував великий інтерес до розуміння їх ролі для карцином і дослідження їх потенціалу як мішені для терапевтичного впливу. BCR-ABL інгібітори тирозинкінази започаткували епоху молекулярно-направленої терапії і стали важливою віхою у відкритті ліків проти раку.

Пероральний прийом ліків є найбільш загальноприйнятним способом введення ліків при лікуванні хвороб. Ліпофільні лікарські засоби виявляють слабшу розчинність і швидкість вивільнення при введенні у вигляді традиційних таблеток або капсул і, відповідно, виявляють нижчу біодоступність. Тому, ключовою проблемою є низька біодоступність слабо-розчинних лікарських засобів, покращення абсорбування лікарських засобів, введених перорально. Враховуючи біодоступність лікарського засобу і різноманітний ефект-дози пацієнтів, NRC-AN-019 виявляє характерні складнощі щодо розчинності та розробки його композиції.

Винахідники за цією заявкою неочікувано виявили, що технологія композиції на основі ліпідів надає терапевтично ефективну основу для доставляння NRC-AN-019 з огляду біодоступності та фармакологічної характеристики.

Нові похідні феніламінопіримідину були розкриті в якості інгібіторів BCR-ABL кінази для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії в заявці на винахід США № 20070232633, яка відповідає заявці РСТ № РСТ/IN05/000243. Нові допоміжні засоби, що є придатними для отримання нових похідних феніламінопіримідину також були розкриті у вищевказаній заявці на винахід.

Вищезазначена заявка на винахід США зокрема описує нові похідні феніламінопіримідину за загальною формулою I, що можуть використовуватись при лікуванні хронічної мієлоїдної

лейкемії (CML) з фармацевтично прийнятними носіями, що придатні для місцевого, ентерального, наприклад, перорального чи ректального, або парентерального введення, і можуть бути органічними чи неорганічними, твердими або рідкими. На додачу до активної(их) речовини(речовин) фармацевтичні композиції за вищевказаним винаходом можуть містити один

5

чи більше наповнювачі або допоміжні речовини.  
Приклад 14 вказаної заявки РСТ № РСТ/IN05/000243 розкриває композиції в капсулах, що містять активні складові, які отримуються у спосіб, описаний в Прикладі-1: (3-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)феніл]бензамід і Прикладі-3: (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)феніл]бензамід, включаючи

10

лактозу, полівінілпірролідон, кросповідон і стеарат магнію в якості наповнювачів.  
Специфічна форма (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)феніл]бензамід була розкрита в заявці на винахід США № 20080306100, що відповідає заявці РСТ № РСТ/IN05/000243 і сполука була визначена як AN-019. Також в заявці розкрито спосіб отримання сполуки і фармацевтичні композиції, що містять таку кристалічну форму з їх застосуванням в якості протипухлинних засобів для людей.

15

Розкриття різних поліморфів Форми I, Форми II і Форми III висвітлене у заявці на винахід США № 20090227611, що відповідає заявці РСТ № РСТ/IB09/005421. Розкривається те, що, не дивлячись на виявлення корисних фармакологічних властивостей в якості протипухлинних дій всіма вищевказаними формами, Форма III виявилась такою, що має кращу термодинамічну стабільність. При використанні в цьому документі, посилання на поліморфи Форми I, Форми II і Форми III наведені для відповідних поліморфів, описаних в РСТ/IB09/005421, розкриття яких включено до тексту шляхом посилання.

20

Добре відомо, що похідні феніламінопіримідину виявилися дуже корисними при лікуванні BCR-ABL позитивного раку і пухлинних хвороб, як-то лейкемії [особливо хронічної мієлоїдної лейкемії (CML) і гострого лімфобластного лейкозу, де виявлено особливо апоптичні механізми дії]. Відповідно, інтерес та увага були звернені до розробки більш нових молекул, а потім композицій для ефективного лікування.

25

Оскільки (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)феніл]бензамід, який є новою похідною феніламінопіримідину, позначеною як NRC-AN-019, було згадано в документах рівня техніки і який було ідентифіковано як інгібітор BCR-ABL тирозинкінази для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії, постає потреба розробки підходящої лікарської форми для перорального введення теплокровним істотам, як-то людям.

30

Застосування NRC-AN-019 в якості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції за даним винаходом не було описано в жодному документі рівня техніки.

35

Капсульна композиція, розкрита у варіанті втілення винаходу заявки на винахід США № 20070232633, що відповідає заявці РСТ № РСТ/IN05/000243, виявилась такою, що має слабкі абсорбувальні властивості; тому постає потреба розробки кращих лікарських форм, що здатні надавати високу біодоступність і оптимальні лікувальні ступені у крові і викликати дію лікарських засобів.

40

Розробка такої нової похідної феніламінопіримідину була розглянута нашими вченими для розробки лікарської форми для перорального введення для кращої схеми лікування.

З вищенаведених цілей постала потреба розробити композицію для перорального введення задля збільшення біодоступності цієї нової похідної феніламінопіримідину.

В межах цього, даний винахід спеціально надає композиції, які містять NRC-AN-019 в якості активної речовини, де композиції є у формі розчину. Композиція за даним винаходом, втілена в ньому, складає сукупність, здатну спонтанно утворювати емульсію при контакті зі шлунковим соком.

45

Є потреба розробки композицій і способів їх отримання, які виявляють кращу лікувальну дію, легкість для перорального введення і є економічними для масового виробництва.

50

#### ЦІЛІ ВИНАХОДУ

Відповідно, головною метою даного винаходу є розробляння та виконання фармацевтичної композиції NRC-AN-019 для перорального введення, включаючи її фармацевтично прийнятні солі і поліморфи, як-то Форма I, Форма II і Форма III, що є інгібіторами BCR-ABL тирозинкінази і, таким чином, можуть ефективно використовуватись проти хронічної мієлоїдної лейкемії (CML) і деяких інших пухлин, як-то рак голови та шиї, рак простати і т.п.

55

Іншою метою цього винаходу є надавання фармацевтичної композиції для перорального введення у формі перорального розчину, оскільки NRC-AN-019 виявляє характерні складнощі в зв'язку з його пероральним введенням і стосовно його розчинності, біодоступності і різноманітності ефект-доза пацієнтів.

Відповідно, подальшою метою даного винаходу є надавання фармацевтичної композиції перорального розчину у формі композиції на основі ліпідів, і досягнення кращих лікувальних ступенів при лікуванні вищевказаних хвороб.

Більш конкретно, даний винахід направлений на розробку способу отримання перорального розчину, що містить NRC-AN-019, ліпідну фазу, поверхнево-активну(і) речовину(и) і змішуваний з водою розчинник.

Ще однією метою даного винаходу є надавання способу посилення біодоступності ліпофільного лікарського засобу у пацієнтів, що проходять лікування, що складається з перорального введення зазначеному пацієнтові фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Ще однією метою даного винаходу є самоемульгування композиції після перорального введення після контактування зі шлунковим соком, за чим слідує підвищення біодоступності фармацевтичного інгредієнта.

Ще однією метою даного винаходу є введення ліпофільної фази, поверхнево-активної(их) речовини(н) і сольовентної фази до безпосередньої суміші і додавання активної речовини для утворення розчину.

Ще однією метою вирішення за даним винаходом є необов'язкове наповнення композиції за даним винаходом у капсули або їх абсорбування на поверхні будь-якого абсорбуючого матеріалу з наступним формуванням у окремі лікарські форми або таблетки або капсули.

## 20 ВИКЛАД СУТНОСТІ ВИНАХОДУ

Таким чином, винахід надає фармацевтичну пероральну композицію, яка містить NRC-AN-019, включаючи його фармацевтично-прийнятні солі і його поліморфи, як-то Форма I, Форма II і Форма III, і спосіб її отримання для поліпшення біодоступності щоб досягти ефективного лікування хронічної мієлоїдної лейкемії та інших пухлин, як-то рак голови та шиї, рак простати і т.п.

Даний винахід також надає спосіб лікування раку, де такий спосіб включає введення пацієнтові, який потребує лікування, фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Даний винахід також надає фармацевтичну композицію для застосування при лікуванні тіла людини або тварини.

Даний винахід також надає застосування композиції за даним винаходом у виробництві лікарського засобу для лікування раку.

## ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід надає фармацевтичну композицію у формі самоемульгуючої сукупності, що здатна утворювати in-situ емульсію після перорального введення, коли вона контактує зі шлунковим соком, яка містить NRC-AN-019 в якості активної речовини, придатної для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії (CML) і інших пухлин, як-то рак голови та шиї, рак простати і т.п.

Даний винахід надає фармацевтичну композицію для перорального введення, яка містить:

(а) терапевтично ефективну кількість (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)феніл]бензамід (NRC-AN-019) або його фармацевтично прийнятні солі;

40 (b) ліпофільну фазу;

(c) щонайменше одну фармацевтично-прийнятну поверхнево-активну речовину; і

(d) фармацевтично прийнятний змішуваний із водою розчинник.

Даний винахід застосовується до розробки композиції NRC-AN-019, хімічно відомої як (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піримідин-2-іламіно)феніл]бензамід, який володіє лікувальною користю, наприклад, в якості інгібітора тирозинкінази для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії, раку голови та шиї і раку простати і, як виявилось, виявляє корисну протипухлинну дію. NRC-AN-019 націлений на BCR-ABL (протеїн-тірозин кіназа), що є важливою ціллю при лікуванні хронічної мієлоїдної лейкемії. Специфічні інгібітори BCR-ABL кінази, наприклад, сполуки, є ефективними лікарськими засобами, оскільки ці кінази регулюють багато клітинних процесів, включаючи ріст і живучість, а також нерегульована дія цих ензимів стала результатом злоякісного перетворення численних новоутворень. Розробка цієї сполуки являє собою значну дослідницьку роботу, що починає виявляти сприятливу клінічну перспективу.

NRC-AN-019 є високо гідрофобним, тому ступені біоактивності, досягнуті з іншими пероральними лікарськими формами, як-то капсули, таблетки, є низькими і виявляють широку варіацію лікувальних ступенів. Для досягнення ефективного лікування злоякісних новоутворень, рівень активної сполуки у сироватці крові має утримуватись в межах визначеного діапазону і забезпечувати оптимальну широту терапевтичної дії.

Переважаючою складністю, що пояснює проблему меншої біодоступності, є властива нерозчинність NRC-AN-019, наприклад, у водному середовищі, і відповідне отримання

лікарської форми, яка може містити лікарський засіб у достатньо ефективній концентрації для уможливлення зручного застосування і крім того для відповідності необхідним критеріям з огляду на біодоступність, наприклад, уможливлення ефективного абсорбування зі шлунку або кишкового тракту і досягнення стійких і відповідно ефективних рівнів у сироватці крові.

Основними механізмами, за допомогою яких композиції на ліпідній основі підвищують біодоступність, це шлях через солюбілізацію лікарського засобу, і включають зменшення проміжного витоку р-глікопротеїну, послаблення метаболізму першого печінкового проходження через покращену лімфатичну передачу, продовження шлунково-кишкового часу надходження або захист від розпаду в шлунково-кишковому тракті. Це сприяє швидкій та менш змінюваній абсорбції.

Зазвичай, у композиції за даним винаходом NRC-AN-019, включаючи його фармацевтично-прийнятні солі та поліморфи, як-то Форма I, Форма II і Форма III, використовується у кількості приблизно 0,05 мас. % до приблизно 50 мас. %, бажано приблизно 0,1 мас. % до приблизно 20 мас. % і більш бажано приблизно 0,25 мас. % до приблизно 10 мас. % від загальної ваги композиції.

Ліпофільна фаза у композиції за винаходом зазвичай включає фармацевтично-прийнятне ліпофільне середовище, як-то тригліцерид, дигліцерид, моногліцерид, жирну кислоту або похідну жирної кислоти, або їх суміш. Зазвичай, жирні кислоти мають карбоксильну частину, приєднану до лінійної або розгалуженої, насиченої або ненасиченої  $C_1$  до  $C_{21}$  аліфатичної частини. Довголанцюгові жирні кислоти, включаючи  $C_{12}$  до  $C_{22}$  жирні кислоти, де вказана аліфатична частина містить від 11 до 21 атомів вуглецю; середньоланцюгові жирні кислоти, включаючи  $C_6$  до  $C_{11}$  жирні кислоти, де вказана аліфатична частина містить від 5 до 10 атомів вуглецю; і коротколанцюгові жирні кислоти, включаючи  $C_2$  до  $C_5$  жирні кислоти, де вказана аліфатична частина містить від 1 до 4 атомів вуглецю, є підходящими, з надаванням зокрема переваги довго або середньоланцюговим жирним кислотам або їх тригліцеридам.

Приклади жирних кислот, які можуть бути наявними у ліпофільній фазі у формі вільної кислоти або складних ефірів тригліцериду, дигліцериду або моногліцериду, включають оцтову кислоту, пропіонову кислоту, масляну кислоту, валеріанову кислоту, капронову кислоту, енантову кислоту, каприлову кислоту, пеларгонову кислоту, капринову кислоту, ундецилову кислоту, лауринову кислоту, тридеканову кислоту, міристинову кислоту, пентадеканову кислоту, пальмітинову кислоту, маргаринову кислоту, стеаринову кислоту, нонадеканову кислоту, арахінову кислоту, генейкозанову кислоту, бегенову кислоту,  $\alpha$ -ліноленову кислоту, стеаридонову кислоту, ейкозапентаєнову кислоту, докозагексаєнову кислоту, лінолеву кислоту,  $\gamma$ -лінолеву кислоту, лігомо- $\gamma$ -лінолеву кислоту, арахідонову кислоту, олеїнову кислоту, елаїдинову кислоту, айкозенову кислоту, ерукову кислоту, ацетерукову кислоту і рициноленову кислоту.

Більш типово, ліпофільна фаза містить суміші моно-, ди- і тригліцеридів, де моно-, ди- і тригліцериди містять залишки  $C_{12}$  до  $C_{20}$  жирної кислоти, приєднаних до щонайменше однієї спиртової групи на гліцеридній частині. Бажано, щоб вказані залишки  $C_{12}$  до  $C_{20}$  жирної кислоти були приєднані до кожної спиртової групи у гліцеридній частині. Бажано, щоб вказані залишки  $C_{12}$  до  $C_{22}$  жирної кислоти були залишками  $C_{16-18}$  жирної кислоти. Вказані змішані моно-, ди- і тригліцериди можуть переносити і залишки насиченої і ненасиченої жирної кислоти.

У переважному варіанті виконання винаходу ліпофільна фаза у композиції за даним винаходом містить ненасичені залишки, типово залишки  $C_{18}$  ненасиченої жирної кислоти, як-то рициноленова кислота, ліноленова кислота, лінолева кислота і олеїнова кислота. Типово, вказані залишки ненасиченої жирної кислоти наявні у кількості щонайменше 20 мас. %, більш бажано щонайменше 40 мас. % або більше на підставі загальної ваги ліпофільної фази. Бажано, щоб залишки насиченої жирної кислоти, як-то залишки стеаринової кислоти, міристинової кислоти і пальмітинової кислоти були наявні у кількості 50 мас. % чи менше від загальної ваги ліпофільної фази.

Ліпофільна фаза у фармацевтичній композиції за даним винаходом може бути отримана шляхом гідролізу численних тваринних та рослинних жирів та олій, наприклад, оливкової олії з наступним відділенням рідких кислот. Бажана рідка кислота, що отримується таким способом, є (Z)-9-октадеценова кислота, також відома як олеїнова кислота. Олеїнова кислота є мононенасиченою омега-9 жирною кислотою (що означає, що лише один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок відбувається на дев'ятому атомі вуглецю з вільного кінця аліфатичної частини), доступною в численних джерелах тваринного і рослинного походження. Олеїнова кислота може характеризуватись питомою вагою 0,889-0,895, кислотним значенням 196-204, йодним числом 85-95, густиною 0,895г/см<sup>3</sup> і точкою плавлення 4 °C.

Зазвичай, ліпофільна фаза фармацевтичної композиції за даним винаходом наявна у кількості приблизно від 5 мас. % до приблизно 85 мас. %, бажано приблизно від 10 мас. % до приблизно 75 мас. % і більш бажано приблизно від 12,5 мас. % до приблизно 65 мас. % від всієї ваги композиції.

У бажаному варіанті виконання винаходу ліпофільна фаза композиції за даним винаходом містить складний ефір спирту з C<sub>8-10</sub> жирними кислотами, як-то моно-, ди- і моно/ди-гліцериди середньоланцюгових жирних кислот, наприклад, каприлової і капринової кислот і їх сумішей, нейтральних масел, як-то нейтральні рослинні олії, зокрема фракційовані кокосові масла, які комерційно відомі під торговою назвою Мігліюл, доступний як Мігліюл 810 і Мігліюл 812 (фракційоване кокосове масло, що містить тригліцериди каприлово-капринової кислоти) і Мігліюл 818 (тригліцерид каприлово-каприново-лінолевої кислоти), Каптекс 355 (тригліцериди каприлово-капринової кислоти) і т.п. Інші придатні тригліцериди каприлово-капринової кислоти, відомі та комерційно доступні під торговою назвою Мірітол, включаючи продукт Мірітол 318. Додатково підходящими продуктами цього класу є Каптекс 300 (Тригліцериди каприлово/капринової кислоти) і Каптекс 800 (пропіленгліколь діетилгексаноат), Neobee M 5 (тригліцерид каприлово/капринової кислоти) і т.п.

У додатковому переважному варіанті виконання винаходу ліпофільна фаза композиції за даним винаходом містить фармацевтично-прийнятну олію, бажано з ненасиченим компонентом, як-то рослинна олія або риб'ячий жир. Ліпофільна фаза також може містити придатні переетерифіковані етоксировані рослинні олії, як-то олії, що отримані від взаємодії численних природних рослинних олій (наприклад, маїзова олія, кісточкова олія, мигдалева олія, арахісова олія, оливкова олія, соєва олія, соняшникова олія, кукурудзяна олія, сафлорова олія і пальмова олія або їх суміші) з поліетиленгліколями, що мають молекулярну вагу від 200-800 за наявності відповідного каталізатора. Переетерифіковані етоксировані рослинні олії є відомими та комерційно доступними під торговою назвою Labrafil (наприклад, Labrafil M 2125CS, Labrafil M 1944 CS, Labrafil M 2130 CS) і т.п.

Композиція за даним винаходом також містить одну або більше поверхнево-активну речовину. Поверхнево-активні речовини сприяють значенню гідрофільно-ліпофільному балансу (HLB), що необхідне для емульсифікації. Компонент поверхнево-активної речовини може містити гідрофільні або ліпофільні поверхнево-активні речовини чи їх суміші. Як використано в даному випадку, гідрофільна поверхнево-активна речовина має значення гідрофільно-ліпофільного балансу більше аніж 10 і ліпофільна поверхнево-активна речовина має значення гідрофільно-ліпофільного балансу менше за 10. Особливо переважними є неіонні гідрофільні та неіонні ліпофільні поверхнево-активні речовини.

Типово, вказана гідрофільна поверхнево-активна речовина є поверхнево-активною речовиною з відносно високим значенням гідрофільно-ліпофільного балансу, зазвичай від 11 до 15, більш типово від 12 до 14, що містить, але не обмежується, продукти реакції природних та гідрогенізованих рослинних олій та етиленгліколю, де продуктами реакції є поліоксиетилен глікольовані природні або гідрогенізовані рослинні олії, наприклад поліоксиетилен глікольовані природні або гідрогенізовані касторові олії. Такі продукти можуть також бути отримані від реакції природної або гідрогенізованої касторової олії з етилен оксидом, наприклад, у молярному співвідношенні 1:5 до приблизно 1:200 з наступним необов'язковим процесом очищення. Продукт Cremophor EL є особливо бажаним і може бути отриманий шляхом реакції 1 моля касторової олії з 35-40 молями етилен оксиду і хімічно відомий як поліоксил-35-касторова олія.

Cremophor EL має значення сапоніфікації 65-70, і кислотне значення  $\leq 2,0$ , йодне число 25-35, значення гідрофільно-ліпофільного балансу 12-14, гідроксильне число 65-78, вміст води (%) 2,8 (значення по Фішеру) і точку плавлення 19-20 °C.

Інші гідрофільні поверхнево-активні речовини, придатні для застосування за даним винаходом, включають тензиди, як-то ті, що доступні під торговою назвою Nikkol HCO-60, що є продуктом реакції гідрогенізованої касторової олії та етилен оксиду.

Подальші приклади вказаної гідрофільної поверхнево-активної речовини включають поліоксиетильовані сорбітанові складні ефіри жирних кислот, наприклад, поліоксиетиленові похідні моно- і три- лаурил, пальмітил, стеарил або олеїл складні ефіри сорбітану, як-то ті, що відомі та комерційно доступні під торговою назвою Tween, включаючи продукти: Tween 20 [поліоксиетилен (20) сорбітан монолаурат], Tween 21 [поліоксиетилен (4) сорбітан монолаурат], Tween 40 [поліоксиетилен (20) сорбітан монопальмітат], Tween 60 [поліоксиетилен (20) сорбітан моностеарат], Tween 61 [поліоксиетилен (4) сорбітан моностеарат], Tween 65 [поліоксиетилен (20) сорбітан тристеарат], Tween 80 [поліоксиетилен (20) сорбітан моноолеат], Tween 81 [поліоксиетилен (5) сорбітан моноолеат], Tween 85 [поліоксиетилен (20) сорбітан триолеат], Tween 120 [поліоксиетилен (20) сорбітан моноізоостеарат]. Бажано, щоб поліоксиетиленовий

сорбітановий складний ефір жирної кислоти, що використовується у композиціях за винаходом, являв собою Tween 80 [поліоксиетилен (20) сорбітан моноолеат], який має гідроксильне число 65-80, кислотне число 2 % і значення сапоніфікації 45-55.

Інші гідрофільні поверхнево-активні речовини, що можуть бути використані, це  
 5 поліоксиетиленові складні ефіри жирних кислот, поліоксилгліцериди, поліоксилетилен-поліоксипропілен сополімери, діоктилсукцинат, діоктиленатрійсульфосукцинат або лаурилсульфат натрію, фосфоліпіди (зокрема, лецитин), моно- і ди-складні ефіри пропіленгліколю жирних кислот, жовчні солі і т.п.

Кількість гідрофільної поверхнево-активної речовини, що використовується, становить  
 10 зазвичай в межах приблизно від 5 мас. % до приблизно 60 мас. %, бажано приблизно від 10 мас. % до приблизно 50 мас. % від усієї маси композиції.

Зазвичай, в іншому варіанті виконання даного винаходу ліпофільна поверхнево-активна речовина є поверхнево-активною речовиною з відносно низьким значенням гідрофільно-ліпофільного балансу, типово від 5 до 7, більш типово від 4 до 8, як-то, але не обмежуючись,  
 15 складні ефіри сорбітану жирних кислот, наприклад, типу, що відомий і комерційно доступний під торговою назвою Span, наприклад, включаючи сорбітан-монолаурил, -монопальмітил, -моностеарил, -тристеарил, -моноолеїл і триолеїл складні ефіри.

Інші приклади ліпофільних поверхнево-активних речовин, що можуть бути використані у даному винаході, включають транс-естерифікаційні продукти тригліцеридів природних  
 20 рослинних олій і поліалкілен поліолі, моно-, ди- і моно/ди гліцериди (особливо, продукти етерифікації каприлової або капринової кислоти з гліцеролом), складні ефіри сорбітану жирної кислоти, складні ефіри пентаерітриолу жирної кислоти і складні ефіри поліалкіленгліколю, моногліцериди, гліцерол триацетат або триацетин, стероли, їх похідні і т.п.

Кількість ліпофільної поверхнево-активної речовини, що застосовується, становить в межах  
 25 приблизно від 5 мас. % до приблизно 60 мас. %, бажано приблизно від 10 мас. % до приблизно 50 мас. % від всієї ваги композиції.

Зазвичай, вказана щонайменше одна поверхнево-активна речовина є щонайменше однією вказаною ліпофільною поверхнево-активною речовиною. В іншому варіанті виконання винаходу вказана щонайменше одна фармацевтично-прийнятна поверхнево-активна речовина є  
 30 щонайменше однією гідрофільною поверхнево-активною речовиною. В іншому варіанті виконання винаходу вказана щонайменше одна фармацевтично-прийнятна поверхнево-активна речовина є щонайменше однією поверхнево-активною речовиною, що обирається з гідрофільних та ліпофільних поверхнево-активних речовин. В іншому варіанті виконання винаходу вказана щонайменше одна фармацевтично-прийнятна поверхнево-активна речовина є щонайменше однією поверхнево-активною речовиною, що обирається з гідрофільних або  
 35 ліпофільних поверхнево-активних речовин.

В іншому варіанті виконання винаходу композиція за даним винаходом містить щонайменше одну з вищевказаних поверхнево-активних речовин.

Типово, фармацевтична композиція за даним винаходом містить ліпофільну чи гідрофільну  
 40 поверхнево-активну речовину, як визначено вище, в якості основної поверхнево-активної речовини і одну чи більше додаткові поверхнево-активні речовини. За наявності додаткової поверхнево-активної речовини, вона може бути обраною з будь-яких типів поверхнево-активних речовин, визначених у вищевказаних категоріях поверхнево-активних речовин. Фаза додаткової поверхнево-активної речовини додає посилюючий ефект до дії основної поверхнево-активної  
 45 речовини.

Бажано, щоб додаткова поверхнево-активна речовина являла собою поліоксилгліцерид, який отримується шляхом (i) часткового алкоголізу рослинних олій, використовуючи макроголі, (ii) етерифікації гліцеролу і макроголів з ненасиченими жирними кислотами, і (iii) змішування складних ефірів гліцерилу і конденсатів етилен-оксиду з жирними кислотами рослинних олій.  
 50 Типово, поліоксилгліцериди, що використовуються в якості додаткових поверхнево-активних речовин, включають суміші складних моноефірів, складних діефірів і складних триефірів гліцеролу, а також складних моноефірів і складних діефірів поліетиленгліколів (PEG), які бажано мають середню відносну молекулярну масу в межах 200-400. Такі поліоксилгліцериди отримуються як продукт часткового алкоголізу середньоланцюгових тригліцеридів з  
 55 поліетиленгліколем, каприловою (октановою) кислотою і каприною (декановою) кислотою або отримуються шляхом змішування складних ефірів гліцерину і конденсатів етилен-оксиду з каприловою кислотою і каприною кислотою.

Бажані поліоксилгліцеридні додаткові поверхнево-активні речовини для застосування у даному винаході є каприлокапроїл поліоксилгліцеридами, як-то ті, що комерційно доступні під



торговою назвою Labrasol, що має кислотне число  $\leq 2,0$ , йодне число  $\leq 2,0$ , значення сапоніфікації 85-105 і гідроксильне число 170-205.

За вибором, іншими додатковими поверхнево-активними речовинами, що можуть застосовуватись, є лауроїл поліоксилгліцериди, що комерційно доступні під торговою назвою Gelucire 44/14, лінолеїл поліоксилгліцериди, комерційно доступні під торговою назвою Labrafil M2125CS, олеїл поліоксилгліцериди, комерційно доступні під торговою назвою Labrafil M1944CS, стеароїл поліоксилгліцериди, комерційно доступні під торговою назвою Gelucire 50/13.

За наявності додаткової поверхнево-активної речовини, її зазвичай використовують в межах від приблизно 2 мас. % до приблизно 60 мас. % і бажано від приблизно 5 мас. % до приблизно 45 мас. % від всієї ваги композиції.

В одному особливо переважному варіанті виконання винаходу вказана основна поверхнево-активна речовина є поліоксил 35 касторовою олією і вказані одна чи більше додаткові поверхнево-активні речовини є каприлокапроїл поліоксил 8 гліцеридом.

В іншому особливо переважному варіанті виконання винаходу вказана основна поверхнево-активна речовина є поліоксил 35 касторовою олією і вказані одна чи більше додаткові поверхнево-активні речовини є каприлокапроїл поліоксил 8 гліцеридом і полісорбатом 80.

В ще одному особливо переважному варіанті виконання винаходу вказана основна поверхнево-активна речовина є поліоксил 35 касторовою олією і вказана одна чи більше додаткові поверхнево-активні речовини є гліцерол монокаприлокапратом.

В іншому все ще переважному варіанті виконання винаходу вказана основна поверхнево-активна речовина є поліоксил 35 касторовою олією і вказана одна чи більше додаткові поверхнево-активні речовини є етилолеатом.

Загальна кількість фази поверхнево-активної речовини, що використовується, становить зазвичай в межах від приблизно 4 мас. % до приблизно 70 мас. % і бажано від приблизно 8 мас. % до приблизно 60 мас. % від усієї ваги композиції.

Композиція за даним винаходом додатково містить фармацевтично-прийнятний змішуваний із водою розчинник. Змішуваний із водою розчинник, що використовується в даному винаході, слугує в якості переносного середовища для NRC-AN-019, сприяючи солюбілізації високої концентрації лікарського засобу, а також сприяючи проникненню води до композиції. У відповідності до даного винаходу, вкрай бажаний розчинник, що містить фармацевтично-прийнятний змішуваний із водою розчинник, є  $\alpha$ -гідро- $\omega$ -гідроксиполі(оксі-1,2-етандііл) похідною, що має середню молекулярну масу 570-613, точку запалення 250 °C, густину 1,080 г/см<sup>3</sup>, гідроксильне число 178-197 і в'язкість 9,9-11,3 мм<sup>2</sup>/с (при 98,9 °C  $\pm$  0,3 °C). Особливо переважним є поліетиленгліколь, що має середню молекулярну масу 600, комерційно відомий як POGOL 600. Інші приклади включають моноетиловий ефір диетиленгліколю, що має середню молекулярну масу від 134,2; густину 0,988 г/см<sup>3</sup>; гідроксильне число 300-400 і точку кипіння від 197-205 °C.

Було зокрема виявлено, що застосування компонентів, вказаних вище, надає розчин, де змішуваний із водою розчинник є особливо придатним в якості переносного середовища для NRC-AN-019.

Композиції згідно зі складом містять компоненти, що зазначені, як-то змішуваний із водою розчинник, можуть, звичайно, включати додатково або у якості альтернативи один чи більше інші складники в якості сольвентної фази.

Додаткові приклади придатних змішуваних із водою розчинників включають поліоксиетилен, пропілен карбонат, тетрагідрофурфуриловий спирт, ефір поліетиленгліколю, гліцерол, пропіленгліколь, поліетиленгліколи і нижчі алканоли, зокрема C<sub>1</sub> до C<sub>8</sub> алканоли, як-то етиловий і бензиловий спирт. Хоча й застосування алканолів, наприклад, етилового і/або бензинового спирту в якості компонентів сольвентної фази передбачене винахідниками даного винаходу з деяких причин це буде загалом менш бажаним.

Вказаний фармацевтично-прийнятний змішуваний із водою розчинник може, звичайно, містити суміш двох чи більше різних розчинників. NRC-AN-019 буде, однак, зазвичай мати достатню розчинність в будь-якому іншому розчиннику, наявному у такій суміші, у спосіб, щоб дієвість переносної системи не була значно послаблена.

Кількість наявного змішаного із водою розчинника становить типово від приблизно 2 мас. % до приблизно 60 мас. %, бажано приблизно від 5 мас. % до приблизно 30 мас. % і більш бажано від приблизно 5,5 мас. % до приблизно 25 мас. % від всієї ваги композиції.

Композиція за винаходом може необов'язково містити один чи більше антиоксиданти у придатному інтервалі концентрації для запобігання прогіркості, викликаній процесами окиснювання, ліпідної фази, що використовується у вказаній композиції. Придатні

антиоксиданти включають  $\alpha$ -токоферол, пальмітат аскорбінової кислоти, бутильований гідроксианізол (ВНА), бутильований гідрокситолуол (ВНТ), алкільні галати як-то пропіл галат, лаурил галат або октил галат, каротини, карнозну кислоту і т.п.

Бажано, щоб антиоксидантом був антиоксидант з захопленням вільних радикалів. Більш бажано, щоб антиоксидант обирався з бутильованого гідрокситолуолу, бутильованого гідроксианізолу і їх суміші. Один чи більше антиоксиданти, за бажанням, наявні у композиціях за винаходом у певному співвідношенні щодо аспектів стабільності фармацевтичної композиції.

Бутил гідроксианізол і бутил гідрокситолуол можуть бути використані в якості антиоксидантів або окремо або в поєднанні. При застосуванні в поєднанні, бажано, щоб вони використовувались у співвідношенні від 6:4 до 9:1, більш бажано у співвідношенні від 7:3 до 8:2.

Бутил гідроксианізоловий антиоксидант зазвичай використовується в межах від приблизно 0,01 мас. % до приблизно 5 мас. %, бажано приблизно від 0,02 мас. % до приблизно 3 мас. % і більш бажано від приблизно 0,05 мас. % до приблизно 2 мас. % від усієї ваги композиції. Кількість бутил гідрокситолуолу, що використовується, зазвичай становить в межах від приблизно 0,001 мас. % до приблизно 4 мас. %, бажано від приблизно 0,002 мас. % до приблизно 3 мас. % і більш бажано від приблизно 0,01 мас. % до приблизно 0,5 мас. % від усієї ваги композиції.

Композиції за даним винаходом необов'язково містять один чи більше нутріцевтично-прийнятні підсолоджувачі, що розчинні в олії. Підсолоджувач може використовуватись для кращого сприйняття пацієнтом лікарської форми. Зазвичай, підсолоджувач обирають з манітолу, сахарину натрію, пропіленгліколю, ацесульфаму К, сукралози, неотаму, аспартаму і сахарину. Підсолоджувач також може покращувати смаковий комплекс.

Кількість підсолоджувача, що використовується, зазвичай становить в межах від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % і бажано від приблизно 0,25 мас. % до приблизно 5 мас. % від усієї ваги композиції.

Композиції за даним винаходом необов'язково містять один чи більше нутріцевтично-прийнятні ароматизатори. Ароматизатори можуть покращити сприйнятність пацієнтом шляхом надавання композиції більш приємного запаху.

Ароматизатори, які є розчинними в олії, відомі фахівцям в галузі, і включають перцеву м'ятну олію, безментолову олію перцевої м'яти, лимонну олію, олію з листя коричневого дерева, олію з кори коричневого дерева, кардамонову олію, кминну олію, олію з насіння коріандру, олію чебрецю, олію кориці, апельсинову олію, олія зіркового анісу, олію з насіння кропу, фенхельну олію, бензальдегід олії мускатного горіха, альдегід кориці, натрію формальдегідсульфоксилат, ванілін, етилванілін і етилацетат. Такі ароматизатори дають початок прозорим і однорідним композиціям, які естетично привабливі споживачеві.

Кількість ароматизатора, що використовується, зазвичай становить в межах від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % і бажано від приблизно 0,25 мас. % до приблизно 5 мас. % від усієї ваги композиції.

Композиції за даним винаходом необов'язково містять один чи більше барвники. Барвники можуть додаватись для надавання продукту більш естетичного і/або характерного виду. Придатні барвники включають екстракційну ефірну олію куркуми, екстракційну ефірну олію паприки, екстракційну ефірну олію календули і т.п.

Барвники можуть використовуватись в межах від приблизно 0,025 мас. % до приблизно 0,25 мас. %, бажано приблизно 0,05 мас. % до приблизно 0,2 мас. % і більш бажано від приблизно 0,01 мас. % до приблизно 0,1 мас. % від усієї ваги композиції.

Композиції за даним винаходом необов'язково містять один чи більше нутріцевтично-прийнятні консерванти. Необмежуючі приклади таких консервантів включають бензойну кислоту, бензоат натрію, бензетонію хлорид, бензиловий спирт, хлорбутанол, фенілетиловий спирт, метилпарабен, пропілпарабен і т.д.

Композиції за даним винаходом необов'язково містять стабілізатори на зразок підкислювачів, які можуть бути жиророзчинні і/або етанол розчинні. Підкислювач може бути, наприклад, жирною кислотою або карбоною кислотою, зазвичай моно-, ди- або три-карбоною кислотою, бажано моно- або двокарбоною кислотою. Підкислювач може містити одну чи більше гідрофільні групи, наприклад, гідрокси групи, бажано одну або дві гідрофільні групи. Придатні кислоти для застосування за цим винаходом включають олеїнову кислоту, малонову кислоту, фумаролу кислоту, фамонову кислоту, малеїнову кислоту, D-малеїнову кислоту, L-малеїнову кислоту, лимонну кислоту, янтарну кислоту, щавлеву кислоту, бензойну кислоту або молочну кислоту або кислоту зі схожим рКа, наприклад 2-7. Бажані підкислювачі включають малонову кислоту, щавлеву кислоту, лимонну кислоту і молочну кислоту для підвищення стабільності під час періоду зберігання та використання.

Композиції за даним винаходом необов'язково містять один чи більше загущувачі. Придатні згущувачі включають ті, що відомі та використовуються в галузі техніки, включаючи, наприклад, фармацевтично-прийнятні полімерні матеріали. Приклади згущувачів включають поліакрилати та спіполімерні смоли поліакрилатів, полівінілпіролідон, полівінільні смоли, неорганічні згущувачі і т.п., целюлози та їх похідні, наприклад, метил-, етил- і пропілцелюлози; гідроксиалкілцелюлози, наприклад, гідроксил пропілцелюлози і гідроксилпропілалкілцелюлози і т.п., включаючи їх солі, бажано гідроксипропіл метилцелюлозу. Загущувач може діяти в якості стабілізатора осадження щоб при досягненні перенасичення, щоб він міг тривати протягом продовженого часу, що може додати додаткові ефективні характеристики для терапевтичного діапазону.

Композиції у відповідності до конкретних варіантів виконання винаходу за цією заявкою розкривають пропорції кожного компоненту, який при додаванні у воду або шлунковий сік в конкретному об'ємі призначений для створення самоемуючої системи доставляння лікарського засобу.

Дана композиція за цим винаходом направлена на самоемуювання in-vivo при контактуванні зі шлунковим соком і за чим, відповідно, слідує покращений ступінь абсорбування і підвищена біодоступність. Вона може бути у формі розчину, м'якого гелю або композицією у вигляді капсули з твердою оболонкою.

Композиції у відповідності до даного винаходу можуть бути використані для введення у будь-який належний спосіб, наприклад, перорально разом з водою, фруктовими соками і/або молоком, що описані в інших місцях заявки. Інші придатні лікарські форми для перорального введення включають окремі лікарські форми, наприклад, композиції у вигляді м'якого гелю або капсул з твердою оболонкою.

Придатний матеріал для інкапсуляції, наприклад, капсули з желатину або гідроксипропіл метилцелюлози (HPMC) можуть бути використані. Відповідно, іншим варіантом виконання даного винаходу є концентрована композиція, або у формі розчину або у формі розчину/суспензії, де композиція сформована у вигляді окремої одиниці або одиниць дози, наприклад, композиції м'якого гелю і капсул з твердою оболонкою. Придатний матеріал для інкапсуляції, наприклад, капсули з желатину або гідроксипропіл метилцелюлози (HPMC), можуть бути використані. Може використовуватись розливна технологія та технологія безперервного стрічкового зварювання, рідинна герметизація способом мікророзпилення або способом Quali-Seal для інкапсуляції в тверді желатинові капсули.

Отриманий результуючий розчин може бути необов'язково напряму заповнений до твердих желатинових капсул або м'яких желатинових капсул чи в іншому випадку також може бути абсорбований на поверхні будь-якого абсорбуючого матеріалу з наступним стискуванням у компактну масу або інкапсулюванням.

Концентровані розчини або розчини можуть бути інкапсульовані будь-яким способом, відомим з рівня техніки, включаючи спосіб просіювання на пластині, вакуумний спосіб або способом ротаційного штампу. Способом ротаційного штампу рідкий матеріал для інкапсуляції, наприклад, желатин що тече з верхнього резервуару сформовується у дві постійні стрічки ротаційною таблетковою машиною і зводиться разом подвійним ротаційним штампом. Одночасно, відміряний матеріал для заповнення вводиться між стрічками в той же момент, коли штампи формують заглиблення стрічок. Ці заглиблення з інкапсуляційного матеріалу, що містить наповнення, потім герметизуються під тиском та нагріванням, і капсули подаються з машини. М'які гелеві капсули можуть бути виготовлені в різних формах, включаючи, окрім іншого, округлі, овальні, продовгуваті та циліндричні форми. Додатково, при використанні двох різних кольорів стрічок, можуть бути виготовлені двокольорові капсули.

Токсикологічне дослідження NRC-AN-019 відображає максимально допустиму пероральну дозу у пацюків, що становить  $> 5000 \text{ мг/кг}$  ваги тіла і що композиція за даним винаходом виявляє  $60 \text{ мг/кг}$  ваги тіла у собак породи бігль.

МТТ (3-[4, 5-диметилтіазол-2-іл]-2, 5-дифенілтетразолій бромід) тест проводився для порівняння активності активного фармацевтичного інгредієнту NRC-AN-019 з композицією за даним винаходом на CAL-27 (язикова плоскоклітинна карцинома) клітинній лінії при  $1,75 \times 10^4$  клітини/мл з використанням розбавлюючих розчинів з  $10 \text{ }\mu\text{M}$  до  $0,0156 \text{ }\mu\text{M/мл}$  протягом 72 годин. Значення  $\text{IC}_{50}$  для NRC-AN-019 в якості активного фармацевтичного інгредієнта і у композиції за даним винаходом становлять  $1441 \text{ nM}$  і  $864 \text{ nM}$  відповідно, таким чином відображаючи значно кращу активність композиції за даним винаходом.

Подальше дослідження МТТ тесту на РСЗМ (рак простати) клітинних ліній для порівняння активності активного фармацевтичного інгредієнта NRC-AN-019 з композицією за даним винаходом при  $0,312 \times 10^5$  клітини/мл протягом 72 годин описує, що  $\text{IC}_{50}$  значення для NRC-

AN-019 в якості активного фармацевтичного інгредієнта і у композиції за даним винаходом становлять 4381 нМ і 938 нМ відповідно, що виявило майже в чотири рази більшу активність композиції.

Композиція за даним винаходом виявилась стабільною протягом періоду зберігання при тестуванні стабільності.

Даний винахід може бути втілений в інших специфічних формах без відхилення від суті або суттєвих властивостей. Описані варіанти виконання винаходу мають розглядатись у всіх відношеннях лише як ілюстративні, а не обмежуючі. Обсяг винаходу, відповідно, визначений у доданій формулі, а не у вищенаведеному описі. Всі зміни, що перебувають у відповідності та в обсязі формули мають бути охоплені обсягом формули. Винахід було описано з посиланням на різноманітні та бажані варіанти виконання та способи. Однак, має бути зрозумілим, що численні варіації та модифікації можуть бути зроблені не відхиляючись від суті та обсягу винаходу.

На фігурі 1 відображено дослідження біодоступності композиції за даним винаходом з огляду на капсульні лікарські форми, розкриті в більш ранніх патентах, і з огляду на активний фармацевтичний інгредієнт. Дослідження розкриває кращі властивості біодоступності NRC-AN-019 у композиції за даним винаходом, аніж у інших формах, як-то активний фармацевтичний інгредієнт і капсульна лікарська форма, таким чином оптимальна біодоступність може бути досягнута для терапевтичної ефективності NRC-AN-019. В даних наведено, що час, необхідний для досягнення максимальної концентрації лікарського засобу є меншим для композиції за даним винаходом, аніж час активного фармацевтичного інгредієнта, і максимальна концентрація і площа час-концентрації AUC композиції за даним винаходом є значно вищими аніж показники капсульної композиції та активного фармацевтичного інгредієнта.

Деталі способу за винаходом надані в прикладах, що наведені нижче, які надаються шляхом ілюстрування лише і тому не повинні вважатись такими, що обмежують обсяг винаходу. Ліки за даним винаходом, що можуть бути введені пероральним шляхом, реалізуються наступним способом:

#### ПРИКЛАДИ

Складові, наведені в Прикладах 1-52 і Порівняльному Прикладі 1 виражені у мас. % від усієї ваги кожної композиції.

У конкретному виконанні даний винахід представляє спосіб приготування композиції, який складається з ретельного змішування NRC-AN-019 з сольвентною фазою з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини та фази поверхнево-активної речовини при помішуванні із застосуванням нагрівання при рівномірному змішуванні до отримання прозорого розчину або як вказано в конкретних прикладах.

Композиції за Прикладами 1 - 34 містять жирну кислоту в якості ліпофільної фази

Таблиця 1

| Складові                          | Приклад 1     | Приклад 2     | Приклад 3     |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                   | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                        | 0,99          | 0,99          | 0,99          |
| Олеїнова кислота                  | 19,80         | 39,60         | 59,41         |
| Поліоксил 35 касторова олія       | 39,60         | 29,70         | 9,90          |
| Полісорбат 80                     | 19,80         | 9,90          | 9,90          |
| Поліетиленгліколь 600             | 9,90          | 9,90          | 9,90          |
| Моноетиловий ефір диетиленгліколю | 9,90          | 9,90          | 9,90          |

Композиції за Прикладами 1-3 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 до олеїнової кислоти з послідовним додаванням Поліоксиол 35 касторової олії, Полісорбату 80, Поліетиленгліколю 600 і моноетилового ефіру диетиленгліколю при помішуванні із застосуванням нагрівання.

Таблиця 2

| Складові                             | Приклад 4        | Приклад 5        | Приклад 6        | Приклад 7        |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                      | %<br>(ваг./ваг.) | %<br>(ваг./ваг.) | %<br>(ваг./ваг.) | %<br>(ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 0,99             | 0,99             | 0,99             | 0,99             |
| Олеїнова кислота                     | 19,80            | 19,80            | 19,80            | 19,80            |
| Поліоксіол 35 касторова олія         | 39,60            | 39,60            | 39,60            | 39,60            |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 19,80            | 0,00             | 0,00             | 0,00             |
| Каприлові гліцериди                  | 0,00             | 19,80            | 0,00             | 0,00             |
| Моноолеат сорбітану                  | 0,00             | 0,00             | 19,80            | 0,00             |
| PEG-6-гліцерил лінолеат              | 0,00             | 0,00             | 0,00             | 19,80            |
| Поліетиленгліколь 600                | 9,90             | 9,90             | 9,90             | 9,90             |
| Моноетиловий ефір діетиленгліколю    | 9,90             | 9,90             | 9,90             | 9,90             |

5 Композиції за Прикладами 4-7 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 до олеїнової кислоти з послідовним додаванням Поліоксіол 35 касторової олії, відповідних додаткових поверхнево-активних речовин, поліетиленгліколю 600 і моноетилового ефіру діетиленгліколю при помішуванні із застосуванням нагрівання. Додаткові поверхнево-активні речовини включають Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди, каприлові гліцериди, моноолеат сорбітану і PEG-6-гліцерил лінолеат у кількості 19,8 % ваг./ваг. відповідно з Прикладів 4-7.

Таблиця 3

| Складові                     | Приклад 8     | Приклад 9     | Приклад 10    |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                              | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                   | 0,92          | 0,39          | 0,39          |
| Олеїнова кислота             | 45,27         | 45,52         | 45,52         |
| Поліоксил 35 касторова олія  | 30,69         | 30,86         | 30,86         |
| Полісорбат 80                | 11,51         | 11,57         | 11,57         |
| Етанол                       | 7,67          | 7,71          | 7,71          |
| Соевий лецитин (30 %)        | 3,84          | 3,86          | 0,00          |
| Яєчний лецитин               | 0,00          | 0,00          | 3,86          |
| Бутильований гідроксипанізол | 0,08          | 0,08          | 0,08          |
| Бутильований гідрокситолуол  | 0,02          | 0,02          | 0,02          |

10

Композиції за Прикладами 8-10 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 до суміші соєвого лецитину та олеїнової кислоти з послідовним додаванням Поліоксил 35 касторової олії, етанолу та Полісорбату 80 при помішуванні при кімнатній температурі. Антиоксиданти були додані до вищевказаної суміші. Соевий лецитин було заміщено яєчним лецитином у Прикладі 10.

15

Таблиця 4

| Складові                             | Приклад 11    | Приклад 12    | Приклад 13    | Приклад 14    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 1,03          | 1,03          | 1,03          | 1,03          |
| Олеїнова кислота                     | 47,95         | 47,95         | 47,95         | 47,95         |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 32,58         | 24,43         | 20,36         | 16,29         |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 8,14          | 16,29         | 20,36         | 24,43         |
| Поліетиленгліколь 600                | 10,18         | 10,18         | 10,18         | 10,18         |
| Бутильований гідроксипанізол         | 0,08          | 0,08          | 0,08          | 0,08          |
| Бутильований гідрокситолуол          | 0,02          | 0,02          | 0,02          | 0,02          |

Таблиця 5

| Складові                             | Приклад 15    | Приклад 16    | Приклад 17    | Приклад 18    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 1,02          | 1,02          | 1,02          | 1,02          |
| Олеїнова кислота                     | 47,87         | 47,96         | 48,04         | 46,66         |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 16,32         | 24,44         | 24,42         | 7,87          |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 24,49         | 16,29         | 16,28         | 31,47         |
| Поліетиленгліколь 600                | 10,20         | 10,18         | 0,00          | 11,80         |
| Бензиловий спирт                     | 0,00          | 0,00          | 0,00          | 1,18          |
| Етанол                               | 0,00          | 0,00          | 10,14         | 0,00          |
| Бутильований гідроксианізол          | 0,08          | 0,08          | 0,08          | 0,00          |
| Бутильований гідрокситолуол          | 0,02          | 0,02          | 0,02          | 0,00          |

Композиції за Прикладами 11-18 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 у розчиннику з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини і фази поверхнево-активної речовини при перемішуванні із застосуванням нагрівання при ретельному змішуванні до отримання прозорого розчину. Бутильований гідроксианізол і бутильований гідроксианізол були додані в якості антиоксидантів. Поліетиленгліколь 600 був замінений на етанол в Прикладі 17.

Вивчення твердих одиничних лікарських форм; композиції за вищевказаними складами були зважені та наповнені до капсул.

а) напряму заповнені до твердих капсул, зроблених із желатину, і такі капсули, наповнені рідиною, були герметизовані, використовуючи желатинову зв'язку.

б) напряму заповнені до твердих капсул, зроблених із гідроксил пропіл метилцелюлози і такі капсули, наповнені рідиною, бели герметизовані використовуючи гідроксил пропіл метилцелюлозну зв'язку.

с) абсорбовані на поверхню Neusilin (магнію алюмінометасилікат) у співвідношенні 3:1 (фаза розчину: Neusilin) з послідовним легким наповненням у тверді желатинові капсули.

д) абсорбовані на поверхню (магнію алюмінометасилікат) у співвідношенні 3:1 (фаза розчину: Neusilin) з послідовним легким наповненням у тверді НРМС (гідроксилпропіл метилцелюлоза) капсули.

е) інкапсульовані до м'яких желатинових капсул способом ротаційного штамп.

Таблиця 6

| Складові                             | Приклад 19    | Приклад 20    | Приклад 21    | Приклад 22    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 1,02          | 1,02          | 1,02          | 1,02          |
| Олеїнова кислота                     | 47,87         | 47,96         | 48,04         | 46,66         |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 10,32         | 20,44         | 24,42         | 6,33          |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 20,49         | 10,29         | 6,28          | 24,42         |
| Поліетиленгліколь 600                | 10,20         | 10,18         | 10,18         | 11,80         |
| Вітамін Е                            | 0,10          | 0,10          | 0,10          | 0,10          |
| Полівінілпірролідон К30              | 8,95          | 8,96          | 8,91          | 8,67          |
| Сахарин                              | 0,50          | 0,50          | 0,50          | 0,50          |
| Ароматизатор                         | 0,50          | 0,50          | 0,50          | 0,50          |
| Барвники                             | 0,05          | 0,05          | 0,05          | 0,05          |

Композиції за Прикладами 19-22 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 у сольвентній фазі з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини, фази поверхнево-активної речовини і Полівінілпірролідону К30 при помішуванні із застосуванням нагрівання при ретельному змішуванні до отримання прозорого розчину. Вітамін Е було додано в якості антиоксиданту. Підсолоджувачі та барвники наявні у кількості 0,5 %.

Таблиця 7

| Складові                             | Приклад 23    | Приклад 24    | Приклад 25    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 0,50          | 0,51          | 0,51          |
| Олеїнова кислота                     | 45,48         | 40,84         | 40,44         |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 23,39         | 10,67         | 23,48         |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 19,15         | 32,04         | 23,48         |
| Поліетиленгліколь 600                | 10,82         | 15,28         | 11,43         |
| Сахарин                              | 0,05          | 0,05          | 0,05          |
| Бутильований гідроксианізол          | 0,08          | 0,08          | 0,08          |
| Бутильований гідрокситолуол          | 0,02          | 0,02          | 0,02          |
| Ароматизатор                         | 0,51          | 0,51          | 0,51          |

5 Композиції за Прикладами 23-25 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 у сольвентній фазі з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини та фази поверхнево-активної речовини при перемішуванні із застосуванням нагрівання при ретельному змішуванні до отримання прозорого розчину. Бутильований гідроксианізол і бутильований гідрокситолуол додані в якості антиоксидантів. Підсолоджувачі та ароматизатори наявні у кількості 0,05 % та 0,5 % відповідно.

Таблиця 8

| Складові                             | Приклад 26    | Приклад 27    | Приклад 28    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 1,02          | 1,02          | 1,03          |
| Олеїнова кислота                     | 47,96         | 47,48         | 40,44         |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 16,29         | 24,43         | 24,52         |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 24,44         | 16,29         | 24,52         |
| Поліетиленгліколь 600                | 9,16          | 10,18         | 8,37          |
| Сахарин                              | 0,51          | 0,00          | 0,51          |
| Бутильований гідроксианізол          | 0,08          | 0,08          | 0,08          |
| Бутильований гідрокситолуол          | 0,02          | 0,02          | 0,02          |
| Ароматизатор                         | 0,51          | 0,50          | 0,50          |

10

15 Композиції за Прикладами 26-28 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 у сольвенті з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини і фази поверхнево-активної речовини при перемішуванні із застосуванням нагрівання для ретельного змішування до отримання прозорого розчину. Бутильований гідроксианізол і бутильований гідрокситолуол додані в якості антиоксидантів.

Таблиця 9

| Складники                            | Приклад 29    | Приклад 30    | Приклад 31    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 0,62          | 0,92          | 0,62          |
| Олеїнова кислота                     | 46,72         | 45,27         | 46,72         |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 23,36         | 30,69         | 23,36         |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 19,47         | 0,00          | 19,47         |
| Полісорбат 80                        | 0,00          | 11,51         | 0,00          |
| Етанол                               | 0,00          | 0,00          | 9,73          |
| Поліетиленгліколь 600                | 9,73          | 7,67          | 0,00          |
| Соєвий лецитин (30 %)                | 0,00          | 3,84          | 0,00          |
| Бутильований гідроксианізол          | 0,08          | 0,08          | 0,08          |
| Бутильований гідрокситолуол          | 0,02          | 0,02          | 0,02          |

Композиції за Прикладами 29 та 31 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 у розчиннику з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної

речовини та фази поверхнево-активної речовини при перемішуванні із застосуванням нагрівання для ретельного змішування до отримання прозорого розчину. Бутильований гідроксианізол і бутильований гідрокситолуол додані в якості антиоксидантів.

- 5 Композиція за Прикладом 30 була отримана шляхом диспергування NRC-AN-019 у суміші соєвого лецитину та олеїнової кислоти з послідовним додаванням Поліоксил 35 касторової олії, поліетиленгліколю 600 і Полісорбату 80 при помішуванні із застосуванням нагрівання. Антиоксиданти були додані до вищевказаної суміші.

Таблиця 10

| Складові                                         | Приклад 32    | Приклад 33    | Приклад 34    |
|--------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                  | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                                       | 1,10          | 5,80          | 0,98          |
| Олеїнова кислота                                 | 46,49         | 19,32         | 44,51         |
| Поліоксил 35 касторова олія                      | 7,88          | 14,49         | 22,63         |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди             | 31,52         | 0,00          | 15,09         |
| Поліетиленгліколь 600                            | 11,82         | 24,15         | 10,18         |
| Бензиловий спирт                                 | 1,18          | 1,45          | 0,00          |
| Диметил ацетамід                                 | 0,00          | 5,80          | 6,51          |
| Вітамін Е ацетат                                 | 0,00          | 14,49         | 0,00          |
| Лаурилсульфат натрію                             | 0,00          | 4,83          | 0,00          |
| d-альфа-токоферил поліетилегліколь 1000 сукцинат | 0,00          | 9,66          | 0,00          |
| Бутильований гідроксианізол                      | 0,00          | 0,00          | 0,08          |
| Бутильований гідрокситолуол                      | 0,00          | 0,00          | 0,02          |

- 10 Композиція за Прикладом 32 була отримана шляхом змішування олеїнової кислоти, каприлокапроїл поліоксил-8 гліцеридів, Поліоксил 35 касторової олії, Поліетиленгліколю 600 і бензилового спирту з послідовним додаванням NRC-AN-019 при помішуванні із застосуванням нагрівання.

- 15 Композиція за Прикладом 33 була отримана шляхом розчинення деякої кількості NRC-AN-019 у диметил ацетаміді з послідовним додаванням залишеної кількості NRC-AN-019 у суміш із Поліоксил 35 касторової олії, бензилового спирту, поліетиленгліколю 600, лаурилсульфату натрію, d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинату та ацетату вітаміну Е при помішуванні.

- 20 Композиція за Прикладом 34 була отримана шляхом розчинення деякої кількості NRC-AN-019 у диметил ацетаміді і поліетиленгліколі 600 з послідовним додаванням залишеної кількості NRC-AN-019 у суміші з Поліоксил 35 касторовою олією, каприлокапроїл поліоксил-8 гліцеридами і олеїновою кислотою при помішуванні із застосуванням нагрівання. Бутильований гідроксианізол і бутильований гідрокситолуол були додані до вищевказаного.

- 25 Композиції за Прикладами 35-43, що містять жирну кислоту разом з іншими ліпофільними складовими в якості ліпофільної фази.



Таблиця 11

| Складові                             | Приклад 35    | Приклад 36    | Приклад 37    | Приклад 38    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 0,51          | 0,50          | 0,51          | 0,50          |
| Рициноленова кислота                 | 45,69         | 19,90         | 19,04         | 0,00          |
| Олеїнова кислота                     | 0,00          | 0,00          | 10,24         | 19,90         |
| Середньоланцюгові тригліцериди       | 0,00          | 19,90         | 0,00          | 19,90         |
| Льняна олія                          | 0,00          | 0,00          | 19,04         | 0,00          |
| Гліцерол монокаприлокапрат           | 9,14          | 9,95          | 0,00          | 9,95          |
| Полісорбат 80                        | 0,00          | 4,98          | 0,00          | 4,98          |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 0,00          | 4,98          | 16,38         | 4,98          |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 40,61         | 29,85         | 24,56         | 29,85         |
| Поліетиленгліколь 600                | 4,06          | 8,96          | 10,24         | 8,96          |
| Бензиловий спирт                     | 0,00          | 1,00          | 0,00          | 1,00          |

5 Композиції за Прикладами 35-38 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 із сольвентною фазою з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активно речовини та фази поверхнево-активної речовини при перемішуванні з застосуванням нагрівання для ретельного змішування до отримання прозорого розчину.

Таблиця 12

| Складові                             | Приклад 39    | Приклад 40    | Приклад 41    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 1,27          | 0,60          | 0,50          |
| Олеїнова кислота                     | 23,77         | 27,30         | 0,00          |
| Рициноленова кислота                 | 0,00          | 0,00          | 35,00         |
| Льняна олія                          | 0,00          | 0,00          | 10,00         |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 23,77         | 32,00         | 35,00         |
| Сорбітан триолеат                    | 0,00          | 4,00          | 0,00          |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 15,85         | 8,00          | 0,00          |
| Середньоланцюгові тригліцериди       | 20,86         | 16,00         | 0,00          |
| Гліцерол монокапрат                  | 0,00          | 0,00          | 10,00         |
| Лаурилсульфат натрію                 | 1,90          | 0,00          | 0,00          |
| Бутильований гідроксианізол          | 0,08          | 0,10          | 0,00          |
| Бутильований гідрокситолуол          | 0,02          | 0,02          | 0,00          |
| Гліцерин                             | 11,89         | 0,00          | 0,00          |
| Бензиловий спирт                     | 0,59          | 0,00          | 0,00          |
| Поліетиленгліколь 300                | 0,00          | 12,00         | 0,00          |
| Поліетиленгліколь 600                | 0,00          | 0,00          | 9,50          |

10 Композиції за Прикладами 39-41 були отримані шляхом диспергування NRC-AN-019 із сольвентною фазою з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини і фази поверхнево-активної речовини при помішуванні із застосуванням нагрівання для ретельного перемішування до отримання прозорого розчину. Бутильований гідроксианізол і бутильований гідрокситолуол були додані додатково в якості антиоксидантів у Прикладі 39 і Прикладі 40.

15

Таблиця 13

| Складові                                    | Приклад 42    | Приклад 43    |
|---------------------------------------------|---------------|---------------|
|                                             | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                                  | 0,50          | 0,5           |
| Олеїнова кислота                            | 29,85         | 19,90         |
| Монодигліцерид капринової кислоти           | 0,00          | 9,95          |
| Суміш соняшникової олії і кукурудзяної олії | 9,95          | 0,00          |
| Гліцерол монокаприлокапрат                  | 9,95          | 0,00          |
| Гліцерил моноолеат                          | 0,00          | 19,90         |
| Середньоланцюгові тригліцериди              | 9,95          | 0,00          |
| Поліоксил 35 касторова олія                 | 34,83         | 29,85         |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди        | 0,00          | 4,98          |
| Етил олеат                                  | 4,48          | 0,00          |
| Бензиловий спирт                            | 0,50          | 1,00          |
| Поліетиленгліколь 600                       | 0,00          | 8,96          |
| Полісорбат 80                               | 0,00          | 4,98          |

Композиція за Прикладами 42 і 43 була отримана шляхом диспергування NRC-AN-019 з розчинником з послідовним додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини і фази поверхнево-активної речовини із застосуванням нагрівання для ретельного змішування до тримання прозорого розчину.

Композиції за Прикладами 44 - 46 містять монодигліцериди в якості основної ліпофільної фази

Таблиця 14

| Складові                          | Приклад 44    | Приклад 45    | Приклад 46    |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                   | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                        | 0,99          | 0,99          | 0,99          |
| Гліцерол монокаприлокапрат        | 19,80         | 39,60         | 59,41         |
| Поліоксил 35 касторова олія       | 39,60         | 29,70         | 9,90          |
| Полісорбат 80                     | 19,80         | 9,90          | 9,90          |
| Поліетиленгліколь 600             | 9,90          | 9,90          | 9,90          |
| Моноетиловий ефір диетиленгліколю | 9,90          | 9,90          | 9,90          |

Композиції за Прикладами 44-46 були отримані згідно способу, описаного в Прикладах 1-3, заміщуючи олеїнову кислоту гліцерол монокаприлокапратом в якості ліпофільної фази.

Таблиця 15

| Складові                                          | Приклад 47    | Приклад 48    |
|---------------------------------------------------|---------------|---------------|
|                                                   | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                                        | 1,03          | 1,00          |
| Поліоксил 35 касторова олія                       | 30,54         | 0,00          |
| Гліцерол монокаприлокапрат                        | 39,10         | 0,00          |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди              | 14,32         | 12,00         |
| Поліетиленгліколь 600                             | 0,00          | 30,00         |
| Молочна кислота                                   | 4,40          | 0,00          |
| Диметил ацетамід                                  | 0,00          | 6,00          |
| Ацетат вітаміну Е                                 | 0,00          | 19,00         |
| d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат | 0,00          | 20,00         |
| Етанол                                            | 10,00         | 12,00         |
| Бутильований гідроксианізол                       | 0,08          | 0,00          |
| Бутильований гідрокситолуол                       | 0,02          | 0,00          |
| Ароматизатор                                      | 0,51          | 0,00          |

Композиція за Прикладом 47 була отримана шляхом диспергування NRC-AN-019 з розчинником з послідовим додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини та фази поверхнево-активної речовини при помішуванні із застосуванням нагрівання для ретельного змішування до отримання прозорого розчину. Бутильований гідроксианізол і  
5 бутильований гідрокситолуол були додані в якості антиоксидантів. Молочна кислота наявна у кількості 4.4 % ваг./ваг. у композиції за Прикладом 47.

Композиція за Прикладом 48 була отримана шляхом змішування NRC-AN-019 з диметил ацетамідом з послідовим додаванням розплавленого d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинату, поліетиленгліколю 600, каприлокапроїл поліоксил-8 гліцеридів, ацетату вітаміну  
10 E і етанолу при помішуванні.

Композиції за Прикладом 49, що містять рослинні олії в якості основної ліпофільної фази

Таблиця 16

| Складові                             | Приклад 49    |
|--------------------------------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 0,99          |
| Оливкова олія                        | 19,80         |
| Соняшникова олія                     | 19,80         |
| Канолова олія                        | 19,80         |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 29,70         |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 4,95          |
| Поліетиленгліколь 600                | 4,95          |

Композиція за Прикладом 49 була отримана шляхом диспергування NRC-AN-019 з розчинником з послідовим додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини та фази поверхнево-активної речовини при помішуванні із застосуванням нагрівання для ретельного змішування до тримання прозорого розчину.

Композиції за Прикладами 50-52, що містять моногліцериди в якості основної ліпофільної фази

Таблиця 17

| Складові                             | Приклад 50    | Приклад 51    | Приклад 52    |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                      | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) | % (ваг./ваг.) |
| NRC-AN-019                           | 0,50          | 0,50          | 0,50          |
| Олеїнова кислота                     | 0,00          | 0,00          | 15,90         |
| Гліцерил моноолеат                   | 44,16         | 30,84         | 30,84         |
| Льняна олія                          | 0,00          | 15,92         | 0,00          |
| Поліоксил 35 касторова олія          | 23,77         | 24,62         | 25,24         |
| Каприлокапроїл поліоксил-8 гліцериди | 15,85         | 16,12         | 15,10         |
| Поліетиленгліколь 600                | 15,72         | 12,00         | 12,42         |

Композиція за Прикладами 50-52 були приготовані шляхом диспергування NRC-AN-019 з сольвентом з послідовим додаванням ліпофільної фази, додаткової поверхнево-активної речовини і фази поверхнево-активної речовини при перемішуванні із застосуванням тепла для ретельного змішування до отримання прозорого розчину.

Таблиця 18

| Складові                                          | Порівняльний приклад 1<br>% (ваг./ваг.) |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| NRC-AN-019                                        | 40,00                                   |
| Поліоксиетилен - поліоксипропілен блокспівполімер | 20,00                                   |
| Лаурилсульфат натрію                              | 6,00                                    |
| Колоїдний диоксид кремнію                         | 0,40                                    |
| Кросповідон XL                                    | 20,00                                   |
| Мікрористалічна целюлоза                          | 12,80                                   |
| Стеарат магнію                                    | 0,80                                    |

Композиція за порівняльним прикладом 1 була отримана наступним способом: NRC-AN-019, лаурилсульфат натрію, поліоксиетилен - поліоксипропілен блокспівполімер, Кросповідон XL, мікрористалічна целюлоза та колоїдний диоксид кремнію були взяті у необхідній кількості і просіяно через 18-отвірне сито в механічному маховику з послідуєчим процесом змішування у барабанному змішувачі конусної конфігурації. Потім змішаний матеріал завантажено до міні-роликового пресу і зпресовані маси було зібрано у подвійні поліетиленові пакети. Зпресований матеріал був знову зпресований у роликовому пресі і потім просіяний через 18-отвірне сито. Далі, були зібрані залишки, перемелені та просіяні гранули були завантажені до роликового пресу для зпресування. До вищевказаного вмісту було додано необхідну кількість стеарату магнію в якості лубриканта і ретельно змішано з послідуєчим наповненням до капсульних оболонок.

Дослідження біодоступності для композицій згідно з винаходом

Чотири щурі (лінії wistar albino, чоловічої статі, вага 120-180 грам) були поділені на дві групи дослідження (по два щурі в кожній групі) і їх не годували напередодні дозування, але води вволю. Зразок препарату і послідуєче розбавлення було зроблене у відповідності до протоколу з розбавником, з наступним введенням зразка через пероральний шлях уведення. Були зібрані зразки крові шляхом пункції ретроорбітального синусу щурів під анестезією (ефіром для наркозу) з певними інтервалами в 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 та 720 хвилин після введення. Збір крові було зроблено у центрифужні пробірки, попередньо заповнені гепарином.

Зібрані зразки крові були піддані наступному центрифугуванню за чим слідувала аналітична процедура з застосуванням методу LCMS (рідкої хроматомас-спектрометрії). Області під концентрацією лікарського засобу в крові по відношенню до часових кривих підраховані правилом трапеції. Аналіз було здійснено щодо AUC (площі під фармакокінетичною кривою), C<sub>max</sub> (максимальної концентрації) та T<sub>max</sub> (часу максимальної концентрації).

Середні значення площі під фармакокінетичною кривою AUC (нг год/мл), T<sub>max</sub> (хв) та C<sub>max</sub> (в нг/мл) з типових проб відображені в наступній таблиці.

Таблиця 19

| Приклад No.                              | AUC<br>(нг год/мл) | T <sub>max</sub><br>(год) | C <sub>max</sub><br>(нг/мл) |
|------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 16                                       | 8868,4             | 6,0                       | 1043,0                      |
| 26                                       | 6661,6             | 2,0                       | 1172,3                      |
| 31                                       | 3097,5             | 8,0                       | 643,3                       |
| 32                                       | 11721,5            | 4,0                       | 1409,4                      |
| 33                                       | 800,9              | 1,0                       | 115,7                       |
| 34                                       | 8478,6             | 6,0                       | 976,3                       |
| 40                                       | 3106,8             | 1,0                       | 384,6                       |
| 48                                       | 1165,4             | 1,0                       | 120,6                       |
| Порівняльний приклад 1<br>(Капсула)      | 204,8              | 4,0                       | 82,3                        |
| Активний<br>фармацевтичний<br>інгредієнт | 430,0              | 8,7                       | 35,2                        |

Як видно з вищенаведеної таблиці, композиції за даним винаходом виявляють високу біодоступність (площа під фармакокінетичною кривою AUC та максимальна концентрація C<sub>max</sub>). Вищенаведена таблиця свідчить про покращену біодоступність композиції за винаходом у порівнянні з капсульною лікарською формою та активним фармацевтичним інгредієнтом.

#### 5 ПЕРЕВАГИ ВИНАХОДУ

а) Пероральний розчин на основі ліпідів феніламінопіримідинової похідної, наприклад NRC-AN-019 отримується і використовується в якості інгібітора BCR-ABL тирозин кінази для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії і проти інших пухлин, як-то рак голови та шиї і рак простати.

10 б) Перевага також полягає у досягненні кращої біодоступності аніж таблеткові та капсульні лікарські форми.

с) Перевага додатково охоплює аспекти стабільності і композиція виявляється більш стабільною протягом періоду дослідження стабільності.

15 д) Сприйнятність пацієнтом може бути досягнута за допомогою перорального розчину, оскільки він легко вводиться, що й особливо важливо при лікуванні пацієнтів педіатрії та геріатрії.

е) Промислова придатність: як спрощення способу виробництва для масштабних партій.

ф) Конкретно до сьогодні в літературі не звітано про застосування вказаної похідної у пероральному розчині для перорального введення, що стосується новизни даного винаходу.

20 г) Композиція надає терапевтично ефективну концентрацію вкрай нерозчинного у воді активного інгредієнту.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для перорального введення, яка містить:

25 (а) терапевтично ефективну кількість (3,5-біс-трифторметил)-N-[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-піридин-2-іламіно)феніл]бензамід (NRC-AN-019) або її фармацевтично прийнятну сіль;

(b) ліпофільну фазу;

(c) щонайменше одну фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину; і

30 (d) фармацевтично прийнятий змішуваний із водою розчинник.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:

компонент (а) наявний у кількості від 0,1 до 20 мас. % відносно всієї ваги композиції, бажано від 0,25 до 10 мас. % відносно всієї ваги композиції;

компонент (b) наявний у кількості від 10 до 75 мас. % відносно всієї ваги композиції, бажано від 12,5 до 65 мас. % відносно всієї ваги композиції;

35 компонент (c) наявний у кількості від 4 до 70 мас. % відносно всієї ваги композиції, бажано від 8 до 60 мас. % відносно всієї ваги композиції; і

компонент (d) наявний у кількості від 5 до 30 мас. % відносно всієї ваги композиції, бажано від 5,5 до 25 мас. % відносно всієї ваги композиції.

40 3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка містить поліморфи Форми I, Форми II або Форми III NRC-AN-019.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що ліпофільна фаза містить тригліцерид, дигліцерид, моногліцерид, жирну кислоту, похідну жирної кислоти або їх суміш.

45 5. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що жирна кислота є довголанцюговою жирною кислотою, бажано C<sub>12-22</sub> жирною кислотою, більш бажано мононенасиченою C<sub>12-20</sub> жирною кислотою, яка є рідиною при кімнатній температурі, більш бажано (Z)-9-октадеценовою кислотою.

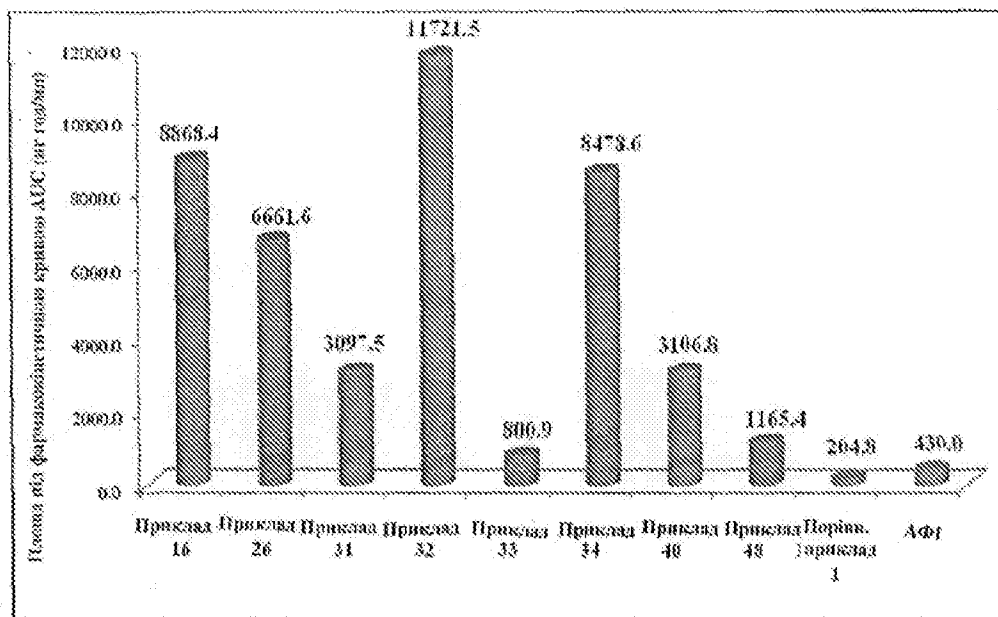
6. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що залишки C<sub>18</sub> ненасиченої жирної кислоти наявні в ліпофільній фазі у кількості щонайменше 20 мас. %, бажано щонайменше 40 мас. % відносно всієї ваги ліпофільної фази.

50 7. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що залишки насиченої жирної кислоти наявні у ліпофільній фазі у кількості 50 мас. % чи менше на основі всієї ваги ліпофільної фази.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна поверхнево-активна речовина містить основну поверхнево-активну речовину і одну чи більше додаткових поверхнево-активних речовин.

55 9. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна поверхнево-активна речовина містить поліоксіетиленглікольовану рослинну олію, бажано поліоксіетиленглікольовану касторову олію, більш бажано поліоксил 35 касторову олію.

10. Фармацевтична композиція за п. 8 або 9, яка **відрізняється** тим, що додаткова поверхнево-активна речовина наявна в кількості від 2 до 60 мас. % відносно всієї ваги композиції, бажано від 5 до 45 мас. % відносно всієї ваги композиції.
- 5 11. Фармацевтична композиція за пп. 8, 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що додаткова поверхнево-активна речовина містить поліоксилгліцерид, бажано каприлокапроїл поліоксилгліцерид.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що змішуваний із водою розчинник діє як переносне середовище для NRC-AN-019.
- 10 13. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що змішуваний із водою розчинник є  $\alpha$ -гідрокси- $\omega$ -гідроксиполі(оксі-1,2-етандііл) похідною.
14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що  $\alpha$ -гідрокси- $\omega$ -гідроксиполі(оксі-1,2-етандііл) похідною є поліетиленгліколь 600.
- 15 15. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка додатково містить антиоксидант, де антиоксидант бажано вибирається з бутилгідроксіанізолу, бутилгідрокситолуолу і їх суміші, більш бажано з суміші бутилгідроксіанізолу і бутилгідрокситолуолу у співвідношенні від 6:4 до 9:1, більш бажано суміші бутилгідроксіанізолу і бутилгідрокситолуолу у співвідношенні від 7:3 до 8:2.
- 20 16. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка додатково містить підсолоджувач, де підсолоджувачем є бажано сахарин, більш бажано сахарин у кількості від 0,1 мас. % до 10 мас. % відносно всієї ваги композиції, найбільш бажано сахарин у кількості від 0,25 мас. % до приблизно 5 мас. % відносно всієї ваги композиції.
- 25 17. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка додатково містить ароматизатор, де ароматизатор бажано вибирається з ароматизаторів на основі масел або окремого масла чи у поєднанні, яка **відрізняється** тим, що ароматизатор бажано наявний у кількості від 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % відносно всієї ваги композиції, більш бажано від 0,25 мас. % до 1 мас. % відносно всієї ваги композиції.
18. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка має форму розчину, м'якого гелю або є композицією у капсулі з твердою оболонкою.
- 30 19. Фармацевтична композиція, як визначено в будь-якому з попередніх пунктів, для застосування у способі лікування тіла людини чи тварини медикаментом.
20. Фармацевтична композиція як визначено в будь-якому з попередніх пп. 1-18 для застосування при лікуванні раку.
21. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, як визначено у будь-якому пп. 1-17, де спосіб складається із:
- 35 - змішування NRC-AN-019 із змішуванням із водою розчинником,  
 - додавання ліпофільної фази,  
 - додавання поверхнево-активної речовини та необов'язково додаткової поверхнево-активної речовини, і  
 - перемішування із застосуванням тепла.
- 40 22. Застосування фармацевтичної композиції, як визначено у будь-якому з пунктів 1-18, у виготовленні лікарського засобу для застосування при лікуванні раку.



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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