

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090732 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.29

(22) Дата подачи заявки
2018.09.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/26 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

(31) 62/559,156

(32) 2017.09.15

(33) US

(86) PCT/US2018/051010

(87) WO 2019/055747 2019.03.21

(71) Заявитель:

ТАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Хоффман Стивен (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее раскрытие относится к композициям для трансдермального введения, содержащим изотиоцианаты или изоцианаты.

A1

202090732

202090732

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561967EA/081

СОСТАВЫ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/559,156, поданной 15 сентября 2017, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Трансдермальное введение терапевтических агентов имеет много преимуществ, включая удобство и избегание метаболизма в желудочно-кишечном тракте. Но в отсутствие агентов, усиливающих проникновение, многие терапевтические агенты не способны проникать через кожу в терапевтически эффективных концентрациях. По существу, необходимы композиции, которые облегчают проникновение терапевтических агентов через кожу.

[0003] Терапевтические агенты, которые предпочтительно доставляются трансдермально, включают изотиоцианаты и изоцианаты. Такие соединения являются терапевтически полезными из-за их противораковых эффектов. См., например, Wattenberg LW. Inhibition of carcinogen-induced neoplasia by sodium cyanate, tert-butyl isocyanate, and benzyl isothiocyanate administered subsequent to carcinogen exposure. *Cancer Research*. 1981 Aug 1;41(8):2991-4; Hecht SS. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates, modifiers of carcinogen metabolism. *The Journal of nutrition*. 1999 Mar 1;129(3):768S-74S; Shapiro TA, Fahey JW, Wade KL, Stephenson KK, Talalay P. Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1998 Dec 1;7(12):1091-100; Gupta P. с соавт., Phenethyl Isothiocyanate: A comprehensive review of anti-cancer mechanisms, *Biochim Biophys Acta*. 2014 December; 1846(2): 405-424; Gupta, P. с соавт. "Molecular Targets of Isothiocyanates in Cancer: Recent Advances." *Molecular nutrition & food research* 58.8 (2014): 1685-1707.

[0004] Ввиду химиотерапевтической и хемопротективной активности изотиоцианатов и изоцианатов необходимы композиции, которые облегчают проникновение изотиоцианатов и изоцианатов через кожу.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее раскрытие относится к композициям, содержащим первый компонент, второй компонент, C₂₋₁₀алкиловый спирт и органическую кислоту, имеющую от 1 до 25 атомов углерода, и терапевтический агент, где первый и второй компоненты и терапевтический агент дополнительно определены в настоящем документе. Способы изготовления и применения этих композиций также описаны.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0006] Настоящее раскрытие может быть более легко понято посредством ссылки на следующее подробное описание желательных вариантов осуществления и включенных в

него примеров. В нижеследующем описании и последующей формуле изобретения будет сделана ссылка на ряд терминов, имеющих следующие значения.

[0007] В контексте описания и формулы изобретения термин "содержащий" может включать варианты "состоящий из" и "состоящий по существу из". Термины "содержат(ит)", "включают(ет) в себя", "имеющий", "имеет", "может", "заклучают(ет) в себе" и их варианты, используемые в настоящем документе, рассматриваются как открытые переходные фразы, термины или слова, которые требуют присутствия названных ингредиентов/стадий и допускают присутствие других ингредиентов/стадий. Однако такое описание следует истолковывать также как описывающее композиции или способы как "состоящие из" и "состоящие по существу из" перечисленных ингредиентов/стадий, что допускает присутствие только названных ингредиентов/стадий вместе с любыми примесями, которые могут при этом появляться, и исключает другие ингредиенты/стадии.

[0008] Если не указано иное, следует понимать, что числовые значения включают в себя числовые значения, которые являются теми же самым при уменьшении до того же самого числа значащих цифр, и числовые значения, которые отличаются от заявленного значения на меньшую величину, чем экспериментальная ошибка обычной методики измерения того типа, что описана в настоящей заявке для определения значения.

[0009] Все раскрытые в настоящем документе диапазоны являются включающими в себя приведенные конечные точки и независимо комбинируемыми (например, диапазон "от 2 до 10" включает конечные точки, 2 и 10, и все промежуточные значения). Конечные точки диапазонов и любые значения, раскрытые в них, не ограничены точным диапазоном или значением; они являются достаточно неточными, чтобы включать значения, приближающиеся к этим диапазонам и/или значениям.

[0010] В контексте настоящего документа, аппроксимирующий язык может применяться для модификации любого количественного представления, которое может меняться, не приводя к изменению основной функции, с которой оно связано. Соответственно, значение, модифицированное термином или терминами, такими как "примерно" и "по существу", не может быть ограничено точным указанным значением, в некоторых случаях. По меньшей мере в некоторых случаях аппроксимирующий язык может соответствовать точности прибора для измерения значения. Модификатор "примерно" также следует рассматривать как раскрывающий диапазон, определяемый абсолютными значениями двух конечных точек. Например, выражение "от примерно 2 до примерно 4" также раскрывает диапазон "от 2 до 4". Термин "примерно" может относиться к плюс или минус 10% от указанного числа. Например, "примерно 10%" может указывать диапазон от 9% до 11%, а "примерно 1" может означать от 0,9 до 1,1. Другие значения "примерно" могут быть очевидны из контекста, такие как округление, поэтому, например, "примерно 1" также может означать от 0,5 до 1,4.

[0011] В контексте настоящего документа термин "алкил" относится к прямым и разветвленным цепям, имеющим указанное число атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, например, от 1 до 8 атомов углерода, в частности от 1 до 6 или от 1 до 7

атомы углерода. Например, C_{1-6} алкил охватывает алкил как с прямой, так и с разветвленной цепью из от 1 до 6 атомов углерода. Когда называют алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, подразумевается, что все версии с разветвленной и прямой цепью, имеющие такое количество атомов углерода, должны охватываться; таким образом, например, "бутил" означает н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил; "пропил" включает н-пропил и изопропил. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил и тому подобное. Алкильные группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена (F, Cl, Br или I), гидроксигруппами, алкоксигруппами или метилсульфинильными (то есть $CH_3-S(O)-$) группами.

[0012] В контексте настоящего документа термин "арил", когда он используется отдельно или как часть группы заместителей, относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 5 или 10 атомов углерода в кольце, где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно замещены. Замещающие группы могут включать один или несколько атомов галогена, C_{1-6} алкильные группы или C_{1-6} алкоксильные группы. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и иод. C_{1-6} алкоксильные группы включают, например, метокси, этокси, пропокси и тому подобное. Примеры арильных групп (замещенных и незамещенных) включают фенил, нафтил, фторфенил, дифторфенил, хлорфенил, дихлорфенил, бромфенил, иодфенил, хлорфторфенил, фторнафтил, дифторнафтил, хлорнафтил, бромнафтил, иоднафтил, метилфенил, этилфенил, (трифторметил)фенил и тому подобное.

[0013] Термин " C_1-C_6 алк", когда он используется отдельно или как часть группы заместителей, относится к алифатическому линкеру, имеющему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$ и $-C(CH_3)_2-$. В некоторых аспектах C_1-C_6 алк может быть замещен одним или несколькими заместителями.

[0014] В контексте настоящего документа термин "алкенил" относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Группа может быть в цис- или транс-конфигурации относительно двойной связи(ей). Группа также может представлять собой ароматическую группу, например, фенильную или фениленовую группу. Типичные алкенильные группы включают, но не ограничиваются этим, этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил; фенилен и тому подобное. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода.

[0015] В контексте настоящего документа термин "алкинил" относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, полученную путем удаления двух молекул

водорода от смежных атомов углерода исходного алкила. Типичные алкинильные группы включают, но не ограничиваются этим, этинил; пропинилы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил; бутинилы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил; и тому подобное. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода.

[0016] В контексте настоящего документа термины "лечение" или "терапия" (а также их различные формы) включают превентивное (например, профилактическое), радикальное или паллиативное лечение. В контексте настоящего документа термин "лечение" включает облегчение или уменьшение по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Это состояние, заболевание или расстройство может представлять собой рак.

[0017] Используемый выше и во всем описании термин "эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата в отношении лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного эффекта. Следует понимать, что эффективное количество компонентов по настоящему изобретению будет варьироваться от пациента к пациенту не только с конкретным выбранным соединением, компонентом или композицией, способом введения и способностью компонентов вызывать желаемый результат у индивидуума, но также с такими факторами, как болезненное состояние или тяжесть состояния, подлежащего облегчению, уровни гормонов, возраст, пол, вес индивидуума, состояние пациента и тяжесть патологического состояния, подлежащего лечению, сопутствующая лекарственная терапия или специальные диеты, которых придерживается конкретный пациент, и другие факторы, которые должны быть известны специалистам в данной области техники, при этом соответствующая дозировка определяется по усмотрению лечащего врача. Режимы дозировки могут быть скорректированы для обеспечения улучшенного терапевтического ответа. Эффективным количеством является также количество, при котором любые токсические или негативные действия компонентов перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

[0018] "Фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблемных осложнений, соразмерных с разумным соотношением "польза/риск".

[0019] Настоящее раскрытие относится к композициям, которые облегчают и/или усиливают трансдермальное проникновение терапевтических агентов через кожу. В контексте настоящего документа термин "трансдермальное проникновение" включает как чрескожную доставку, так и трансмукозальную доставку, то есть прохождение через кожу или слизистую ткань и в кровоток. Используемый в настоящем документе в отношении трансдермального проникновения термин "усиление" относится к увеличению скорости, с которой терапевтический агент проникает через кожу или слизистую ткань и попадает в

кровоток. Эти композиции содержат первый компонент, второй компонент, спирт, органическую кислоту, терапевтический агент и, необязательно, воду.

[0020] Согласно раскрытию первый компонент содержит

- соединение формулы (I):



где R представляет собой C₁₋₂₀алкил, C₂₋₂₀алкенил; или C₂₋₂₀алкинил; и y равен от 1 до 25;

- поверхностно-активное вещество, представляющее собой тетрафункциональный блок-сополимер, оканчивающийся первичными гидроксильными группами;

- производное сорбита;

- соль C₈₋₁₀алкиламмония;

- соединение формулы (II):



где m и n каждый независимо составляет от 1 до 25;

или их комбинацию.

[0021] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения первый компонент представляет собой соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C₁₋₂₀алкил, который может представлять собой алкил либо с прямой, либо с разветвленной цепью. Предпочтительные соединения формулы (I), где R представляет собой C₁₋₂₀алкил, включают, например, цетомакрогол 1000; октадекан-1-ол, этоксилированный; полиоксиэтилен(12)тридециловый эфир; полиоксиэтилен(10)тридециловый эфир; полиоксиэтиленовый эфир жирного спирта, полиоксиэтилен-разветвленный нонилциклогексильный эфир (TRITON N-101), монододециловый эфир нонаэтиленгликоля, 23-{[4-(2,4,4-триметил-2-пентанил)циклогексил]окси}-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозан-1-ол и их комбинации. Монододециловый эфир нонаэтиленгликоля является особенно предпочтительным.

[0022] В других вариантах осуществления R представляет собой C₂₋₂₀алкенил, который может представлять собой алкенил либо с прямой, либо с разветвленной цепью. Предпочтительные соединения формулы (I), где R представляет собой C₂₋₂₀алкенил, включают, например, полиоксил(10)олеиловый эфир, полиэтиленгликоль-трет-октилфениловый эфир (TRITON X-100) и их комбинации.

[0023] В еще одном варианте осуществления R представляет собой C₂₋₂₀алкинил, который может представлять собой алкинил либо с прямой, либо с разветвленной цепью.

[0024] В тех вариантах осуществления, в которых первый компонент представляет собой соединение формулы (I), y равен от 1 до 25. В предпочтительных вариантах осуществления y равен от 5 до 15, предпочтительно от 8 до 10, причем особенно предпочтительным является 9. В других вариантах осуществления y равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

[0025] В других аспектах раскрытия первый компонент представляет собой поверхностно-активное вещество, представляющее собой тетрафункциональный блок-

сополимер, оканчивающийся первичными гидроксильными группами. Такие соединения коммерчески доступны под торговым названием TETRONIC™ и включают этилендиаминтетраakis(этоксилат-блок-пропоксилат).

[0026] В других вариантах осуществления раскрытия первый компонент представляет собой производное сорбита, например, полиоксиэтиленсорбитан тетраолеат, 1,4-ангидро-6-О-пальмитоил-D-глюцитол (сорбитан, моногексадеканоат), полиэтиленгликольсорбитан монолаурат (например, ТВИН™ 20, ТВИН™ 40, ТВИН™ 60, ТВИН™ 85) и их комбинации.

[0027] В еще других вариантах осуществления раскрытия первый компонент представляет собой C₈₋₁₀алкиламмониевую соль, например, метилтриалкил(C₈-C₁₀)аммония хлорид (ADOGEN™ 464).

[0028] В других вариантах осуществления первый компонент представляет собой соединение формулы (II).

[0029] Композиции согласно настоящему раскрытию могут содержать от примерно 0,1% об. до примерно 40% об. первого компонента. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от примерно 1% об. до примерно 40% об. первого компонента. В других вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,1% об. до примерно 5% об. первого компонента. Например, композиции могут содержать примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или примерно 40% об. первого компонента.

[0030] Согласно раскрытию, композиции также содержат второй компонент, который содержит

- соединение формулы (III):



где каждый R¹ независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил; и

R² и R³ независимо представляют собой C₁₋₇алкил или вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют лактам, имеющий от 3 до 10 атомов углерода,

- сульфоксид;

- мочевины;

- этилацетат;

или их комбинацию.

[0031] В предпочтительных вариантах осуществления второй компонент представляет собой соединение формулы (III). В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, причем метил является особенно предпочтительным.

[0032] В тех вариантах осуществления, где R² и R³ независимо представляют собой C₁₋₇алкил, каждый из R² и R³ независимо представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил или гептил.

[0033] Предпочтительно R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют лактам, имеющий от 3 до 10 атомов углерода. Например, лактам может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, которые могут быть частью лактамного кольца или которые могут образовывать экзоциклическое разветвление. Примеры предпочтительных лактамов включают пирролидоны, такие как 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, 5-метил-2-пирролидон и 1-этил-2-пирролидон. Предпочтительно, лактам представляет собой 1-метил-2-пирролидон или 2-пирролидон.

[0034] В некоторых вариантах осуществления второй компонент представляет собой сульфоксид, например, диметилсульфоксид.

[0035] В других вариантах осуществления второй компонент представляет собой мочевины, например, имидазолидинон.

[0036] Композиции согласно настоящему раскрытию могут содержать от примерно 0,01% об. до примерно 10% об. второго компонента. В предпочтительных вариантах композиции содержат от примерно 0,01% об. до примерно 5% об. второго компонента. В других вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% об. до примерно 4% об. второго компонента. Например, композиции могут содержать примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или примерно 10% об. второго компонента.

[0037] В некоторых вариантах осуществления раскрытия отношение по объему первого компонента ко второму компоненту составляет от примерно 10:1 до примерно 4:1.

[0038] Согласно раскрытию композиции также содержат C_{2-10} алкиловый спирт. Спирты для применения в композициях по настоящему изобретению включают C_{2-10} алкиловые спирты, имеющие по меньшей мере одну группу -ОН или по меньшей мере две группы -ОН. Например, предпочтительные спирты включают глицерин, пропиленгликоль, этанол, изопропанол, 1-пропанол, бутанол, трет-бутанол, пентанол, 1-октанол и их комбинации, причем этанол является особенно предпочтительным.

[0039] Композиции согласно настоящему раскрытию могут содержать от примерно 0,1% об. до примерно 50% об. C_{2-10} алкилового спирта. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от примерно 1% об. до примерно 50% об. C_{2-10} алкилового спирта. В других вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,1% об. до примерно 5% об. C_{2-10} алкилового спирта. Например, композиции могут содержать примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или примерно 50% об. C_{2-10} алкилового спирта.

[0040] Согласно раскрытию композиции также содержат органическую кислоту, имеющую от 1 до 25 атомов углерода. Например, органические кислоты для применения в раскрываемых композициях включают уксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, молочную кислоту, гликолевую кислоту, пропионовую кислоту и их комбинации.

[0041] Другие органические кислоты для применения в раскрытии включают жирные кислоты. В контексте настоящего документа термин "жирная кислота" имеет свое

обычное значение, понятное специалисту в данной области техники, и включает молекулу, имеющую карбоксильную группу и углеводородную цепь. Описания количества атомов углерода в жирной кислоте в настоящем документе относятся к числу атомов углерода в углеводородной цепи жирной кислоты, независимо от того, является ли углеводородная цепь прямой или разветвленной.

[0042] В контексте настоящего документа термин "жирная кислота" включает насыщенные жирные кислоты, которые не содержат каких-либо двойных или тройных связей в углеводородной цепи. Насыщенные жирные кислоты включают, но не ограничиваются этим, пропионовую кислоту (C3) (в качестве примера, C3 указывает, что пропионовая кислота имеет 3 атома углерода в своей углеводородной цепи; число атомов углерода в углеводородной цепи других жирных кислот примера обозначено в настоящем документе аналогичным образом), масляную кислоту (C4), валериановую кислоту (C5), капроновую кислоту (C6), энантовую кислоту (C7), каприловую кислоту (C8), пеларгоновую кислоту (C9), каприновую кислоту (C10), ундециловую кислоту (C11), лауриновую кислоту (C12), тридециловую кислоту (C13), миристиновую кислоту (C14), пентадециловую кислоту (C15), пальмитиновую кислоту (C16), маргариновую кислоту (C17), стеариновую кислоту (C18), изостеариновую кислоту (C18), нонадециловую кислоту (C19), арахидиновую кислоту (C20), генэйкозановую кислоту (C21), бегеновую кислоту (C22), трикозановую кислоту (C23), лигноцериную кислоту (C24), пентакозановую кислоту (C25), церотиновую кислоту (C26), гептакозановую кислоту (C27), монтановую кислоту (C28), нонакоциловую кислоту (C29), мелиссовую кислоту (C30), гентриаконтановую кислоту (C31), лацериную кислоту (C32), псилластеариновую кислоту (C33), геддовую кислоту (C34), церопластовую кислоту (C35) и гексатриаконтановую кислоту (C36).

[0043] В контексте настоящего документа термин "жирная кислота" также включает мононенасыщенные жирные кислоты, которые содержат одну двойную или тройную связь в углеводородной цепи, и полиненасыщенные жирные кислоты, которые содержат более одной двойной и/или тройной связи в углеводородной цепи. Такие кислоты включают, но не ограничиваются этим, омега-3-, омега-6-, омега-9-жирные кислоты, другие жирные кислоты, такие как миристолеиновая и пальмитолеиновая кислоты, и конъюгированные жирные кислоты. Примеры мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот включают, но не ограничиваются этим, (а) омега-3-жирные кислоты, такие как гексадекатриеновая кислота (C16:3) (в качестве примера, C16:3 указывает, что гексадекатриеновая кислота имеет 16 атомов углерода в своей углеводородной цепи и 3 двойных связи; число атомов углерода и двойных связей в углеводородной цепи других примерных ненасыщенных жирных кислот обозначено в настоящем документе аналогичным образом), альфа-линоленовая кислота (C18:3) и эйкозапентаеновая кислота (20:5), (b) омега-6-жирные кислоты, такие как линолевая кислота (18:2), докозодиеновая кислота (C22:2), арахидоновая кислота (C20:4) и тетракозатетраеновая кислота (C24:5), (c) омега-9-жирные кислоты, такие как олеиновая кислота (C18:1), эйкозеновая кислота

(C20:1) и нервоновая кислота (C24:1), и (d) конъюгированные жирные кислоты, такие как руменовая кислота (C18:2), элеостеариновая кислота (C18:3) и румелиновая кислота (C18:3).

[0044] В контексте настоящего документа термин "жирная кислота" также включает разветвленные жирные кислоты. Примеры разветвленных жирных кислот включают, но не ограничиваются этим, монометил-разветвленные жирные кислоты, такие как 14-метилпентадекановая кислота, 6-метил-каприловая кислота, 4-метил-3-пентеновая кислота (пиротеребиновая кислота), 2-метил-2Е-бутеновая кислота (тиглиновая кислота), 2-метил-2Z-бутеновая кислота (ангеликовая кислота), мультиметил-разветвленные кислоты, изопреноидные жирные кислоты (виттаталактон, полностью транс-ретиноевая кислота), разветвленные метокси-жирные кислоты и гидроксиды и другие жирные кислоты, такие как 2-гидроксиоктановая кислота и 4-оксопентановая кислота.

[0045] Композиции согласно раскрытию могут содержать от примерно 0,01% об. до примерно 15% об. органической кислоты. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат от примерно 1% об. до примерно 15% об. органической кислоты. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% об. до примерно 5% об. органической кислоты. В других вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% об. до примерно 3% об. органической кислоты. Например, композиции могут содержать примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 или примерно 15% об. органической кислоты.

[0046] Согласно раскрытию, композиции также содержат терапевтический агент формулы (IV):



где Z представляет собой S или O, и R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алк-арил или арил.

[0047] В некоторых вариантах осуществления R⁴ в соединении формулы (IV) будет замещено одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах осуществления заместители на R⁴ представляют собой атомы галогена (F, Cl, Br или I), C₁₋₆алкоксигруппы, C₁₋₆алкильные группы или метилсульфинильные группы.

[0048] В некоторых вариантах осуществления Z в соединении формулы (IV) представляет собой S (т.е. серу), а соединения формулы (IV) представляют собой изотиоцианаты формулы R⁴-N=C=S, где R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алк-арил или арил.

[0049] В вариантах осуществления, где Z представляет собой S, и R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, соединения формулы (IV) представляют собой изотиоцианаты формулы C₁₋₆алкил-N=C=S и включают в себя, например, C₁алкил-N=C=S, C₂алкил-N=C=S, C₃алкил-N=C=S, C₄алкил-N=C=S, C₅алкил-N=C=S, C₆алкил-N=C=S, метилизотиоцианат, замещенный метилизотиоцианат, этилизотиоцианат, замещенный этилизотиоцианат, пропилизотиоцианат, замещенный пропилизотиоцианат, бутилизотиоцианат, трет-

бутилизоотиоцианат, замещенный бутилизоотиоцианат, пентилизоотиоцианат, замещенный пентилизоотиоцианат, гексилизотиоцианат, замещенный гексилизотиоцианат и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления C_{1-6} алкил замещен одной или несколькими метилсульфинильными группами. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой метилсульфинилзамещенный бутилизоотиоцианат. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой сульфорафан (то есть 1-изоотиоцианато-4-метилсульфинилбутан).

[0050] В вариантах осуществления, где Z представляет собой S, и R^4 представляет собой C_{2-6} алкенил, соединения формулы (IV) представляют собой изоотиоцианаты формулы C_{2-6} алкенил-N=C=S и включают в себя, например, C_2 алкенил-N=C=S, C_3 алкенил-N=C=S, C_4 алкенил-N=C=S, C_5 алкенил-N=C=S, C_6 алкенил-N=C=S, этенилизотиоцианат, замещенный этенилизотиоцианат, пропенилизотиоцианат, замещенный пропенилизотиоцианат, бутенилизотиоцианат, замещенный бутенилизотиоцианат, пентенилизотиоцианат, замещенный пентенилизотиоцианат, гексенилизотиоцианат, замещенный гексенилизотиоцианат и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} алкенильная группа представляет собой аллильную группу. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой аллилизотиоцианат (то есть $CH_2=CH-CH_2-N=C=S$).

[0051] В вариантах осуществления, где Z представляет собой S, и R^4 представляет собой C_{1-6} алк-арил, соединения формулы (IV) представляют собой изоотиоцианаты формулы арил- C_{1-6} алк-N=C=S и включают в себя, например, арил- C_1 алк-N=C=S, арил- C_2 алк-N=C=S, арил- C_3 алк-N=C=S, арил- C_4 алк-N=C=S, арил- C_5 алк-N=C=S, арил- C_6 алк-N=C=S, бензилизотиоцианат (то есть фенил- $CH_2-N=C=S$), замещенный бензилизотиоцианат, фенетилизоотиоцианат (то есть фенил- $CH_2CH_2-N=C=S$, "PEITC"), замещенный фенетилизоотиоцианат, 3-фенилпропилизотиоцианат, замещенный 3-фенилпропилизотиоцианат и тому подобное.

[0052] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой фенетилизоотиоцианат. В других вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой замещенный фенетилизоотиоцианат, где фенетильная группа замещена галогеном, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилом.

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой бензилизотиоцианат. В других вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой замещенный бензилизотиоцианат, где бензильная группа замещена галогеном, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилом.

[0054] В вариантах осуществления, где Z представляет собой S, и R^4 представляет собой арил, соединения формулы (IV) представляют собой изоотиоцианаты формулы арил-N=C=S и включают, например, фенилизотиоцианат (то есть фенил-N=C=S), замещенный фенилизотиоцианат (т.е. замещенный фенил-N=C=S) и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления фенильная группа в замещенном фенил-N=C=S замещена галогеном, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилом.

[0055] В некоторых вариантах осуществления Z в соединении формулы (IV) представляет собой O (т.е. кислород), а соединения формулы (IV) представляют собой изоцианаты формулы $R^4-N=C=O$, где R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{1-6} -алк-арил или арил.

[0056] В вариантах осуществления, где Z представляет собой O, и R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, соединения формулы (IV) представляют собой изоцианаты формулы C_1 -алкил- $N=C=O$, C_2 -алкил- $N=C=O$, C_3 -алкил- $N=C=O$, C_4 -алкил- $N=C=O$, C_5 -алкил- $N=C=O$, C_6 -алкил- $N=C=O$, метилизоцианат, замещенный метилизоцианат, этилизоцианат, замещенный этилизоцианат, пропилизоцианат, замещенный пропилизоцианат, бутилизоцианат, замещенный бутилизоцианат, пентилизоцианат, замещенный пентилизоцианат, гексилизоцианат, замещенный гексилизоцианат и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) представляет собой трет-бутилизоцианат.

[0057] В вариантах осуществления, где Z представляет собой O, и R^4 представляет собой C_{2-6} -алкенил, соединения формулы (IV) представляют собой изоцианаты формулы C_{2-6} -алкенил- $N=C=O$ и включают в себя, например, C_2 -алкенил- $N=C=O$, C_3 -алкенил- $N=C=O$, C_4 -алкенил- $N=C=O$, C_5 -алкенил- $N=C=O$, C_6 -алкенил- $N=C=O$, этенилизоцианат, замещенный этенилизоцианат, пропенилизоцианат, замещенный пропенилизоцианат, бутенилизоцианат, замещенный бутенилизоцианат, пентенилизоцианат, замещенный пентенилизоцианат, гексенилизоцианат, замещенный гексенилизоцианат и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} -алкенильная группа представляет собой аллильную группу. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой аллилизотиоцианат (то есть $CH_2=CH-CH_2-N=C=O$).

[0058] В вариантах осуществления, в которых Z представляет собой O, и R^4 представляет собой C_{1-6} -алк-арил, соединения формулы (IV) представляют собой изотиоцианаты формулы арил- C_{1-6} -алк- $N=C=O$ и включают, например, арил- C_1 -алк- $N=C=O$, арил- C_2 -алк- $N=C=O$, арил- C_3 -алк- $N=C=O$, арил- C_4 -алк- $N=C=O$, арил- C_5 -алк- $N=C=O$, арил- C_6 -алк- $N=C=O$, бензилизотиоцианат (т.е. фенил- $CH_2-N=C=O$), замещенный бензилизотиоцианат, фенетилизотиоцианат (то есть винил- $CH_2CH_2-N=C=O$), замещенный фенетилизотиоцианат, 3-фенилпропилизотиоцианат, замещенный 3-фенилпропилизотиоцианат и тому подобное.

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой фенетилизотиоцианат. В других вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой замещенный фенетилизотиоцианат, где фенетильная группа замещена галогеном, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкилом.

[0060] В других вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой бензилизотиоцианат. В других вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляет собой замещенный бензилизотиоцианат, где бензильная группа замещена галогеном, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкилом.

[0061] В вариантах осуществления, где Z представляет собой O, и R^4 представляет собой арил, соединения формулы (IV) представляют собой изоцианаты формулы арил-

$N=C=O$ и включают, например, фенилизотиоцианат (то есть фенил- $N=C=O$), замещенный фенилизотиоцианат (т.е. замещенный фенил- $N=C=O$) и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления фенильная группа в замещенном фенил- $N=C=O$ замещена галогеном, C_{1-6} -алкокси или C_{1-6} -алкилом.

[0062] Когда терапевтический агент формулы (IV) представляет собой жидкость при стандартных температуре и давлении ($0^{\circ}C$, абсолютное давление 1 бар), композиции согласно раскрытию могут содержать от примерно 0,01% об. до примерно 15% об. терапевтического агента формулы (IV). В некоторых вариантах осуществления композиции включают от примерно 1% об. до примерно 15% об. терапевтического агента формулы (IV). В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% об. до примерно 5% об. терапевтического агента формулы (IV). В других вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% об. до примерно 3% об. терапевтического агента формулы (IV). Например, композиции могут содержать примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 или примерно 15% об. терапевтического агента формулы (IV).

[0063] Когда терапевтическое средство формулы (IV) представляет собой твердое вещество при стандартных температуре и давлении ($0^{\circ}C$, абсолютное давление 1 бар), композиции согласно раскрытию могут содержать от примерно 0,01% масс. до примерно 15% масс. терапевтического агента формулы (IV). В некоторых вариантах осуществления композиции включают от примерно 1% масс. до примерно 15% масс. терапевтического агента формулы (IV). В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% масс. до примерно 5% масс. терапевтического агента формулы (IV). В других вариантах осуществления композиции включают от примерно 0,01% масс. до примерно 3% масс. терапевтического агента формулы (IV). Например, композиции могут содержать примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 или примерно 15% масс. терапевтического агента формулы (IV).

[0064] В некоторых вариантах осуществления композиции согласно настоящему раскрытию также содержат второй терапевтический агент, который представляет собой противораковый агент. Типичные противораковые агенты, которые могут присутствовать в композициях согласно настоящему раскрытию в качестве второго терапевтического агента, включают в себя 5-фторурацил, абиратерона ацетат, ацетилхолин, адо-трастузумаб эмтанзин, афатиниб, алдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алитретиноин, аминоклевулиновую кислоту, анастрозол, анастрозол, апрепитант, триоксид мышьяка, аспарагиназу из хризантем эрвиния, атезолизумаб, акситиниб, азацитидин, белиностат, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, бикалутаид, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бозутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, цетуксимаб,

хлорамбуцил, цисплатин, клофарабин, кобиметиниб, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дабрафениб, дакарбазин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, дефибротид натрия, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, дексаметазон, дексразоксан, дигидротестостерон (ДГТ), динутуксимаб, доцетаксел, доксорубицин, элотузумаб, элтромбопаг, энзалутамид, эпирубицин, эрибулина мезилат, эрлотиниб, этопозид, эверолимус, экземестан, экземестан, филграстим, флударабина фосфат, флутамид, фулвестрант, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, гемтузумаб озогамин, глюкарпидазу, гозерелина ацетат, гидроксимочевину, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, идеалалисиб, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, иринотекан, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лапатиниб, леналидомид, ленватиниб, летрозол, лейковорин, лейпролид, ломустин, мехлоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, митомицин С, митоксантрон, нецитумумаб, неларабин, нетупитант, нилотиниб, нилутамид, ниволумаб, обинутузумаб, офатумумаб, олапариб, омацетаксина мепесукцинат, осимертиниб, оксалиплатин, озогамин, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, памидронат, панитумумаб, панобиностат, пазопаниб, пегаспаргаз, пэгинтерферон альфа-2b, пембролизумаб, пеметрексед, пертузумаб, плериксафор, помалидомид, понатиниб, пралатрексад, преднизон, прокарбазин, пропранолол, дихлорид радия-223, ралоксифен, рамуцирумаб, расбуриказу, регорафениб, ритуксимаб, ролапидант, ромидепсин, ромиплостим, руксолитиниб, силтуксимаб, сипулейцел-т, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, талимоген лагерпарепвек, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, талидомид, тиогуанин, тиотепу, типирацил, топотекан, торемифен, торемифен, тозитумомаб, трабектедин, траметиниб, трастузумаб, третиноин, трифлуридин, уридина триацетат, вандетаниб, вемурафениб, венетоклакс, винбластин, винкристин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, зив-афлиберцепт, золедроновую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли.

[0065] Другим противораковым агентом, который может быть включен в композиции согласно настоящему раскрытию, является SM88, пять компонентов (сиролимус, меланин, меланотан, фенитоин и изомеры тирозина), которые при совместном введении продемонстрировали противораковую активность с небольшой токсичностью или отсутствием токсичности в предварительном исследовании 30 пациентов [J Clin Oncol 31, 2013 (прил.; реф. e22095) и Hoffman с соавт. GynOncol, 130(1), 2013, e43]. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиции согласно настоящему раскрытию содержат как соединение формулы (IV), так и один или несколько компонентов SM88 в качестве второго терапевтического агента.

[0066] В некоторых вариантах осуществления композиции согласно настоящему раскрытию содержат бензилизотиоцианат или фенетилизотиоцианат в качестве соединения формулы (IV) и один или несколько компонентов SM88 в качестве второго терапевтического агента.

[0067] Когда второй терапевтический агент представляет собой жидкость при

стандартных температуре и давлении (0°C, абсолютное давление 1 бар), композиции согласно раскрытию могут содержать от примерно 0,01% об. до примерно 15% об. второго терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат от примерно 1% об. до примерно 15% об. второго терапевтического агента. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% об. до примерно 5% об. второго терапевтического агента. В других вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% об. до примерно 3% об. второго терапевтического агента. Например, композиции могут содержать примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, или примерно 15% об. второго терапевтического агента.

[0068] Когда второй терапевтический агент представляет собой твердое вещество при стандартных температуре и давлении (0°C, абсолютное давление 1 бар), композиции согласно раскрытию могут содержать от примерно 0,01% масс. до примерно 15% масс. второго терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат от примерно 1% масс. до примерно 15% масс. второго терапевтического агента. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% масс. до примерно 5% масс. второго терапевтического агента. В других вариантах осуществления композиции содержат от примерно 0,01% масс. до примерно 3% масс. второго терапевтического агента. Например, композиции могут содержать примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, или примерно 15% масс. второго терапевтического агента.

[0069] Композиции согласно раскрытию могут быть безводными. В контексте настоящего документа термин "безводный" относится к композициям, содержащим менее 1% об. воды, предпочтительно менее 0,05% об. или менее 0,025% об. воды. Способы определения содержания воды известны в данной области техники.

[0070] Композиции согласно раскрытию могут содержать воду. В некоторых вариантах осуществления композиции могут содержать до 99% об. воды. В других аспектах композиции могут содержать 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% об. воды. В других вариантах осуществления композиции могут содержать 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% об. воды.

[0071] Композиции согласно раскрытию, которые содержат воду, могут необязательно содержать одну или несколько физиологически приемлемых солей. Не будучи связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что регулирование количества присутствующей соли позволяет контролировать глубину проникновения настоящей композиции в кожу, причем концентрация соли обычно обратно пропорциональна глубине проникновения. Соли для применения в композициях включают, но не ограничиваются этим, хлорид натрия, хлорид калия и их смеси. Предпочтительной формой хлорида натрия является бактериостатический раствор хлорида натрия.

[0072] Композиции согласно раскрытию могут быть разработаны для введения в кожу или слизистую ткань пациента, нуждающегося в лечении. Композиции согласно раскрытию могут быть включены в состав гелей, трансдермальных пластырей, лосьонов, кремов, спреев, аэрозолей, эмульсий или дисперсий. Подходящие эксципиенты для изготовления геля, трансдермального пластыря, лосьона, крема, спрея или аэрозоля очевидны для специалиста в данной области техники и включают, но не ограничиваются этим, стабилизаторы, эмульгаторы, загустители, противомикробные вещества, увлажнители, пропелленты, усиливающие растекание добавки, полимеры и клеи, такие как чувствительные к давлению клеи. В частности, эксципиенты, которые могут быть использованы для получения трансдермального геля, включают, но не ограничиваются этим, спирты, гликоли, глицерин, бутилированный гидрокситолуол (БГТ) и воду.

[0073] Также в объем раскрытия входят способы, включающие применение любой из описанных композиций на коже млекопитающего в течение времени и в условиях, эффективных для достижения прохождения по меньшей мере части композиции через кожу. Проникновение через кожу может быть измерено с использованием методов, известных в данной области техники.

[0074] Композиции согласно раскрытию могут быть использованы для введения терапевтического агента (например, соединения формулы (IV)) млекопитающему. Например, в предпочтительных вариантах осуществления эти способы включают нанесение любой из описанных композиций на кожу млекопитающего на период времени, достаточный для достижения проникновения по меньшей мере части терапевтического агента через кожу. Проникновение через кожу терапевтического агента может быть измерено с использованием методов, известных в данной области техники.

[0075] Раскрытие также охватывает способы лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающие нанесение композиции согласно настоящему раскрытию на кожу или слизистую оболочку указанного млекопитающего на период времени, достаточный для достижения проникновения эффективного количества терапевтического агента формулы (IV) через кожу или слизистую оболочку. В некоторых вариантах млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак головного мозга, рак печени, рак яичка, лейкоз, лимфому, рак аппендикса, рак желчных протоков, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, эмбрионально-клеточную опухоль, глиому, лимфому Ходжкина, рак легкого, нейробластому, рак предстательной железы, рак почки, саркому, рак щитовидной железы, рак языка, плоскоклеточный рак миндалевидной железы или рак уротелия. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого.

[0076] В некоторых вариантах осуществления композиции согласно настоящему раскрытию вводят в качестве компонента комбинированной химиотерапии, при этом

композицию согласно настоящему раскрытию вводят в сочетании с другим химиотерапевтическим курсом лечения. Другой химиотерапевтический курс лечения может включать введение млекопитающему стандартных противораковых агентов любым подходящим путем введения. В контексте настоящего документа термин "в сочетании с" означает, что композиции согласно настоящему раскрытию и другие химиотерапевтические курсы лечения вводят так, что в определенный момент времени соединение формулы (IV) и стандартный противораковый агент оба присутствуют в кровотоке млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления другой химиотерапевтический курс лечения включает введение млекопитающему, нуждающемуся в химиотерапии, эффективного количества 5-фторурацила, абиратерона ацетата, ацетилхолина, адо-трастузумаба эмтанзина, афатиниба, алдеслейкина, алектиниба, алемтузумаба, алитретиноина, аминолевулиновой кислоты, анастрозола, анастрозола, апрепитанта, триоксида мышьяка, аспарагиназы из хризантем эрвиния, атезолизумаба, акситиниба, азацитидина, белиностата, бендамустина, бевацизумаба, бексаротена, бикалутамида, блеомицина, блинатумомаба, бортезомиба, бозутиниба, брентуксимаба ведотина, бусульфана, кабазитаксела, кабозантиниба, капецитабина, карбоплатина, карфилзомиба, кармустина, церитиниба, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, клофарабина, кобиметиниба, кризотиниба, циклофосфамида, цитарабина, дабрафениба, дакарбазина, дакарбазина, дактиномицина, даратумумаба, дазатиниба, даунорубицина, децитабина, дефибротиды натрия, дегареликса, денилейкина дифтитокса, деносумаба, дексаметазона, дексразоксана, дигидротестостерона (ДГТ), динутуксимаба, доцетаксела, доксорубицина, элотузумаба, элтромбопага, энзалутамида, эпирубицина, эрибулина мезилата, эрлотиниба, этопозида, эверолимуса, экземестана, экземестана, филграстима, флударабина фосфата, флутамида, фулвестранта, фулвестранта, гефитиниба, гемцитабина, гемтузумаба, гемтузумаба озогамидина, глюкарпидазы, гозерелина ацетата, гидроксимочевины, ибритумомаба тиуксетана, ибрутиниба, идарубицина, иделалисиба, ифосфамида, иматиниба, имиквимода, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, иринотекана, иксабепилона, иксазомиба, ланреотида, лапатиниба, леналидомида, ленватиниба, летрозолола, лейковорина, лейпролида, ломустина, мехлоретамин, мегестрола ацетата, мелфалана, меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина С, митоксантрона, нецитумумаба, неларабина, нетупитанта, нилотиниба, нилутамида, ниволумаба, обинутузумаба, офатумумаба, олапариба, омацетаксина мепесукцината, осимертиниба, оксалиплатина, озогамидина, паклитаксела, палбоциклиба, палифермина, памидроната, панитумумаба, панобиностата, пазопаниба, пегаспаргаза, пэгинтерферона альфа-2b, пембролизумаба, пеметрекседа, пертузумаба, плериксафора, помалидомида, понатиниба, пралатрексата, преднизона, прокарбазина, пропранолола, дихлорида радия-223, ралоксифена, рамуцирумаба, расбуриказы, регорафениба, ритуксимаба, ролапитанта, ромидепсина, ромиплостима, руксолитиниба, силтуксимаба, сипулейцела-т, SM88, сонидегиба, сорафениба, сунитиниба, талимогена лагерпарепвека, тамоксифена, темозоломида, темсиролимуса, талидомида, тиогуанина, тиотепы, типирацила, топотекана,

торемифена, торемифена, тозитумомаба, трабектедина, траметиниба, трастузумаба, третиноина, трифлуридина, уридина триацетата, вандетаниба, вемурафениба, венетоклакса, винбластина, винкристина, винорелбина, висмодегиба, вориностата, зив-афлиберцепта, золедроновой кислоты и их фармацевтически приемлемых солей.

[0077] В некоторых вариантах осуществления другой химиотерапевтической курс лечения включает введение млекопитающему, нуждающемуся в химиотерапии, эффективного количества SM88, цисплатина, адриамицина, этопозида, паклитаксела, метформина, вориностата или доцетаксела.

[0078] Раскрытие дополнительно охватывает способы предотвращения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающие нанесение композиции согласно настоящему раскрытию на кожу или слизистую оболочку указанного млекопитающего на период времени, достаточный для достижения проникновения по меньшей мере части терапевтического агента формулы (IV) через кожу или слизистую оболочку. В некоторых вариантах млекопитающее представляет собой человека.

[0079] Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть нанесены на любую подходящую поверхность кожи. Представляющие интерес поверхности кожи включают, но не ограничиваются этим: руки, ногу, туловище, голову, шею и т.д. Площадь поверхности, которую покрывают составом для трансдермального введения после нанесения, как правило, достаточна для обеспечения желаемого количества вводимого агента и в определенных вариантах осуществления составляет от примерно 1 см² до примерно 200 см².

[0080] Композиции, описанные в настоящем документе, могут наноситься один раз или множество раз в течение данного периода времени, например, в течение болезненного состояния, которое лечат, где схема дозирования, когда некоторое количество пластырей применяют в течение определенного периода времени, может быть ежедневной, еженедельной, раз в две недели, ежемесячной и т.д.

[0081] Композиции согласно раскрытию в некоторых вариантах осуществления содержат, в дополнение к рассмотренным выше компонентам, один или несколько дополнительных компонентов. Дополнительные компоненты включают, но не ограничиваются этим, усилитель трансдермальной абсорбции, консервант (например, парабен), антиоксидант, стабилизирующий агент, наполнитель, который содержит гидрофильный полимер; поперечно сшивающие агенты; и пластифицирующую добавку.

[0082] Следующий пример предоставлен для иллюстрации композиций, процессов и свойств настоящего раскрытия. Пример является просто иллюстративным и не предназначен для ограничения раскрытия изложенными в нем веществами, условиями или параметрами процесса.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Водная композиция для трансдермального введения терапевтического агента формулы (IV)

[0083] Монододециловый эфир наонаэтиленгликоля (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон

(0,3 мл), этанол (4 мл), олеиновую кислоту (1 мл) и воду (50 мл) объединяют с образованием смеси. Эффективное количество терапевтического агента формулы (IV) объединяют со смесью с образованием композиции для трансдермального введения. Композицию для трансдермального введения наносят на кожу пациента в количестве и на период времени, которые являются достаточными для проникновения терапевтического агента через кожу в кровотоки пациента для достижения терапевтического эффекта.

Пример 2. Безводная композиция для трансдермального введения терапевтического агента формулы (IV)

[0084] Монододециловый эфир нонаэтиленгликоля (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл) и линолевую кислоту (1 мл) объединяют с образованием смеси. Эффективное количество терапевтического агента формулы (IV) объединяют со смесью с образованием композиции для трансдермального введения.

Пример 3. Трансдермальное введение терапевтического агента формулы (IV) с использованием безводной композиции

[0085] Композицию для трансдермального введения из примера 2 наносят на кожу пациента в количестве и на период времени, которые являются достаточными для проникновения терапевтического агента формулы (IV) через кожу в кровотоки пациента для достижения терапевтического эффекта.

Пример 4. Водная трансдермальная композиция для чувствительной ткани

[0086] Композицию из примера 2 (1 мл) смешивают с 99 мл воды. Полученную водную композицию можно наносить на чувствительную ткань, например на слизистую оболочку, на период времени, достаточный для проникновения терапевтического агента через чувствительную ткань в кровотоки пациента для достижения терапевтического эффекта.

Пример 5. Водная трансдермальная композиция для нормальной кожи

[0087] Композицию из примера 2 (1 мл) смешивают с 49 мл воды. Полученную водную композицию можно наносить на нормальную кожу на период времени, достаточный для проникновения терапевтического агента через кожу в кровотоки пациента для достижения терапевтического эффекта.

Пример 6. Водная композиция для трансдермального введения фенетилизотиоцианата

[0088] Объединяют монододециловый эфир нонаэтиленгликоля (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл) и линолевую кислоту (1 мл). Затем добавляют фенетилизотиоцианат (1 мл) (например, Sigma Aldrich кат.№ 253731) с образованием смеси. Затем смесь (1 мл) объединяют с 24 мл воды. Полученную водную композицию можно наносить на кожу или ткань на период времени, достаточный для проникновения фенетилизотиоцианата через кожу или ткань в кровотоки пациента для достижения терапевтического эффекта.

Пример 7. Водная композиция для трансдермального введения бензилзотиоцианата

[0089] Объединяют монодециловый эфир нонаэтиленгликоля (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл) и линолевую кислоту (1 мл). Затем добавляют бензилизотиоцианат (1 мл) (например, Sigma Aldrich кат.№ 252492) с образованием смеси. Затем смесь (1 мл) объединяют с 24 мл воды. Полученную водную композицию можно наносить на кожу или ткань на период времени, достаточный для проникновения бензилизотиоцианата через кожу или ткань в кровоток пациента для достижения терапевтического эффекта.

Пример 8. Водная композиция для трансдермального введения фенетилизотиоцианата

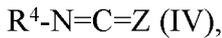
[0090] Объединяют монодециловый эфир нонаэтиленгликоля (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл) и линолевую кислоту (1 мл). Затем добавляют фенетилизотиоцианат (1 мл) (например, Sigma Aldrich кат.№ 253731) с образованием смеси. Затем смесь (1 мл) объединяют с 32,3 мл воды. Полученную водную композицию можно наносить на кожу или ткань на период времени, достаточный для проникновения фенетилизотиоцианата через кожу или ткань в кровоток пациента для достижения терапевтического эффекта.

Пример 9. Водная композиция для трансдермального введения бензилизотиоцианата

[0091] Объединяют монодециловый эфир нонаэтиленгликоля (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл) и линолевую кислоту (1 мл). Затем добавляют бензилизотиоцианат (1 мл) (например, Sigma Aldrich кат.№ 252492) с образованием смеси. Затем смесь (1 мл) объединяют с 32,3 мл воды. Полученную водную композицию можно наносить на кожу или ткань на период времени, достаточный для проникновения бензилизотиоцианата через кожу или ткань в кровоток пациента для достижения терапевтического эффекта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая терапевтический агент формулы (IV):



где Z представляет собой S или O, и R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₁₋₆алк-арил или арил, и:

- соединение формулы (I)



где R представляет собой C₁₋₂₀алкил или C₂₋₂₀алкенил; и y равен от 1 до 25;

- амид формулы (III)



где каждый R¹ независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил; и R² и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют лактам, имеющий от 3 до 10 атомов углерода;

- C₂₋₁₀алкиловый спирт;

- органическую кислоту, которая представляет собой жирную кислоту, имеющую от 1 до 25 атомов углерода.

2. Композиция по п.1, где R представляет собой C₁₋₂₀алкил.

3. Композиция по п.2, в которой соединение формулы (I) представляет собой цетомакрогол 1000; октадекан-1-ол, этоксилированный; полиоксиэтилен(12)тридециловый эфир; полиоксиэтилен(10)тридециловый эфир; полиоксиэтиленовый эфир жирного спирта, полиоксиэтилен-разветвленный нонилциклогексильный эфир, монододециловый эфир нонаэтиленгликоля, 23-{[4-(2,4,4-триметил-2-пентанил)циклогексил]окси}-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозан-1-ол или их комбинацию.

4. Композиция по п.1, в которой соединение формулы (I) представляет собой монододециловый эфир ненаэтиленгликоля.

5. Композиция по п.1, где R представляет собой C₂₋₂₀алкенил.

6. Композиция по п.5, в которой соединение формулы (I) представляет собой полиоксил(10)олеиловый эфир, полиэтиленгликоль-трет-октилфениловый эфир или их комбинацию.

7. Композиция по п.1, где y равен от 5 до 15.

8. Композиция по п.1, где y равен от 8 до 10.

9. Композиция по п.1, где y равно 9.

10. Композиция по п.1, где R¹ представляет собой метил, этил или пропил.

11. Композиция по п.1, в которой лактам представляет собой пирролидон.

12. Композиция по п.11, в которой пирролидон представляет собой 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, 5-метил-2-пирролидон или 1-этил-2-пирролидон.

13. Композиция по п.11, в которой пирролидон представляет собой 1-метил-2-пирролидон.

14. Композиция по п.1, в которой C₂₋₁₀алкиловый спирт представляет собой глицерин, пропиленгликоль, этанол, изопропанол, 1-пропанол, бутанол, трет-бутанол,

пентанол, 1-октанол или их комбинацию.

15. Композиция по п.1, в которой C_{2-10} алкиловый спирт представляет собой этанол.

16. Композиция по п.1, в которой жирная кислота представляет собой насыщенную жирную кислоту, ненасыщенную жирную кислоту или полиненасыщенную жирную кислоту.

17. Композиция по п.1, в которой жирная кислотая представляет собой масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, энантовую кислоту, каприловую кислоту, пеларгоновую кислоту, каприновую кислоту, ундециловую кислоту, лауриновую кислоту, тридециловую кислоту, миристиновую кислоту, пентадециловую кислоту, пальмитиновую кислоту, маргариновую кислоту, стеариновую кислоту, изостеариновую кислоту, нонадециловую кислоту, арахидиновую кислоту, генэйкозановую кислоту, бегеновую кислоту, трикозановую кислоту, лигноцериную кислоту, пентакозановую кислоту, церотиновую кислоту, гептакозановую кислоту, монтановую кислоту, нонакоциловую кислоту, мелиссовую кислоту, гентриаконтановую кислоту, лацериновую кислоту, псилластеариновую кислоту, геддовую кислоту, церопластовую кислоту или гексатриаконтановую кислоту.

18. Композиция по п.1, в которой жирная кислота представляет собой гексадекатриеновую кислоту, альфа-линоленовую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, линолевую кислоту, докозодиеновую кислоту, арахидоновую кислоту, тетракозатетраеновую кислоту, олеиновую кислоту, эйкозеновую кислоту, нервоновую кислоту, руменовую кислоту, элеостеариновую кислоту или румелиновую кислоту.

19. Композиция по п.1, в которой жирная кислота представляет собой 14-метилпентадекановую кислоту, 6-метил-каприловую кислоту, 4-метил-3-пентеновую кислоту (пиротеребиновую кислоту), 2-метил-2Е-бутеновую кислоту (тиглиновую кислоту), 2-метил-2Z-бутеновую кислоту (ангеликовую кислоту), витталактон (полностью транс-ретиноевую кислоту), 2-гидроксиоктановую кислоту или 4-оксопентановую кислоту.

20. Композиция по п.1, где Z в соединении формулы (IV) представляет собой S.

21. Композиция по п.20, где R^4 в соединении формулы (IV) представляет собой C_{1-6} алкил.

22. Композиция по п.21, в которой соединение формулы (IV) представляет собой метилизотиоцианат, замещенный метилизотиоцианат, этилизотиоцианат, замещенный этилизотиоцианат, пропилизотиоцианат, замещенный пропилизотиоцианат, бутилизотиоцианат, трет-бутилизотиоцианат, замещенный бутилизотиоцианат, пентилизотиоцианат, замещенный пентилизотиоцианат, гексилизотиоцианат или замещенный гексилизотиоцианат.

23. Композиция по п.22, в которой пропилизотиоцианат представляет собой изопропилизотиоцианат.

24. Композиция по п.22, в которой бутилизотиоцианат представляет собой трет-бутилизотиоцианат.

25. Композиция по п.22, в которой замещенный бутилизотиоцианат представляет

собой 1-изотиоцианато-4-метилсульфинилбутан.

26. Композиция по п.20, где R^4 в соединении формулы (IV) представляет собой C_{2-6} алкенил.

27. Композиция по п.26, в которой соединение формулы (IV) представляет собой этенилизотиоцианат, замещенный этенилизотиоцианат, пропенилизотиоцианат, замещенный пропенилизотиоцианат, бутенилизотиоцианат, замещенный бутенилизотиоцианат, пентенилизотиоцианат, замещенный пентенилизотиоцианат, гексенилизотиоцианат, замещенный гексенилизотиоцианат.

28. Композиция по п.27, в которой пропенилизотиоцианат представляет собой аллилизотиоцианат.

29. Композиция по п.20, где R^4 в соединении формулы (IV) представляет собой $-C_{1-6}$ алк-арил.

30. Композиция по п.29, в которой соединение формулы (IV) представляет собой бензилизотиоцианат, замещенный бензилизотиоцианат, фенетилизотиоцианат, замещенный фенетилизотиоцианат, 3-фенилпропилизотиоцианат или замещенный 3-фенилпропилизотиоцианат.

31. Композиция по п.20, где R^4 в соединении формулы (IV) представляет собой арил.

32. Композиция по п.31, в которой соединение формулы (IV) представляет собой фенилизотиоцианат или замещенный фенилизотиоцианат.

33. Композиция по п.32, в которой замещенный фенилизотиоцианат замещен галогеном, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилом.

34. Композиция по п.1, где Z в соединении формулы (IV) представляет собой O .

35. Композиция по п.34, где R^4 в соединении формулы (IV) представляет собой C_{1-6} алкил.

36. Композиция по п.35, в которой соединение формулы IV представляет собой метилизоцианат, замещенный метилизоцианат, этилизоцианат, замещенный этилизоцианат, пропилизоцианат, замещенный пропилизоцианат, бутилизоцианат, замещенный бутилизоцианат, пентилизоцианат, замещенный пентилизоцианат, гексилизоцианат или замещенный гексилизоцианат.

37. Композиция по п.36, в которой пропилизоцианат представляет собой изопропилизоцианат.

38. Композиция по п.36, в которой бутилизоцианат представляет собой трет-бутилизоцианат.

39. Композиция по п.34, где R^4 в соединении формулы (IV) представляет собой C_{2-6} алкенил.

40. Композиция по п.39, в которой соединение формулы (IV) представляет собой этенилизотиоцианат, замещенный этенилизотиоцианат, пропенилизотиоцианат, замещенный пропенилизотиоцианат, бутенилизотиоцианат, замещенный бутенилизотиоцианат, пентенилизотиоцианат, замещенный пентенилизотиоцианат, гексенилизотиоцианат или замещенный гексенилизотиоцианат.

41. Композиция по п.40, в которой пропенилизоцианат представляет собой аллилизотиоцианат.

42. Композиция по п.34, где R^4 в соединении формулы (IV) представляет собой C_{1-6} алк-арил.

43. Композиция по п.42, в которой соединение формулы (IV) представляет собой бензилизотиоцианат, замещенный бензилизотиоцианат, фенетилизоцианат, замещенный фенетилизоцианат, 3-фенилпропилизотиоцианат или замещенный 3-фенилпропилизотиоцианат.

44. Композиция по п.34, где R^4 в соединении формулы (IV) представляет собой арил.

45. Композиция по п.44, в которой соединение формулы (IV) представляет собой фенилизотиоцианат или замещенный фенилизотиоцианат.

46. Композиция по п.45, в которой замещенный фенилизотиоцианат замещен галогеном, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкилом.

47. Композиция по п.1, где композиция является безводной.

48. Композиция по п.1, дополнительно содержащая воду.

49. Композиция по п.1, дополнительно содержащая второй терапевтический агент, который представляет собой противораковое лекарственное средство.

50. Композиция по п.49, в которой противораковое лекарственное средство представляет собой SM88.

51. Композиция по п.1, дополнительно содержащая один или несколько компонентов SM88.

52. Композиция по п.1, в которой отношение соединения формулы (I) к амиду формулы (III) составляет примерно 10:1.

53. Способ, включающий нанесение композиции по п.1 на кожу или слизистую оболочку млекопитающего на период времени, достаточный для достижения проникновения по меньшей мере части терапевтического агента формулы (IV) через кожу или слизистую оболочку.

54. Композиция, содержащая
монододециловый эфир нонаэтиленгликоля;

1-метил-2-пирролидон;

этанол;

линолевую кислоту; и

терапевтический агент, который представляет собой аллилизотиоцианат, 1-изотиоцианато-4-метилсульфинилбутан, бензилизотиоцианат, замещенный бензилизотиоцианат, фенетилизотиоцианат, замещенный фенетилизотиоцианат, бензилизотиоцианат, замещенный бензилизотиоцианат, фенетилизоцианат или замещенный фенетилизоцианат;

где композиция обеспечивает трансдермальную доставку терапевтического агента.

55. Композиция по п.54, где композиция является безводной.

56. Композиция по п.54, дополнительно содержащая воду.

57. Композиция по п.54, в которой отношение (об./об.) монододецилового эфира

нонаэтиленгликоля к 1-метил-2-пирролидону составляет от 9:1 до 11:1.

58. Композиция по п.54, в которой отношение (об./об.) монододецилового эфира нонаэтиленгликоля к 1-метил-2-пирролидону составляет примерно 10:1.

59. Композиция по п.54, дополнительно содержащая второй терапевтический агент, который представляет собой противораковое лекарственное средство.

60. Композиция по п.59, в которой противораковое лекарственное средство представляет собой SM88.

61. Композиция по п.54, дополнительно содержащая один или несколько компонентов SM88.

62. Способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий нанесение композиции по любому из пп.1-61 на кожу или слизистую оболочку указанного млекопитающего на период времени, достаточный для достижения проникновения эффективного количества терапевтического агента формулы (IV) через кожу или слизистую оболочку.

63. Способ предотвращения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий нанесение композиции по любому из пп.1-61 на кожу или слизистую оболочку указанного млекопитающего на период времени, достаточный для достижения проникновения по меньшей мере части терапевтического агента формулы (IV) через кожу или слизистую оболочку.

По доверенности