

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037149**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.11

(51) Int. Cl. **A61K 38/45** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
201892175

(22) Дата подачи заявки
2017.03.20

(54) **БИОДОСТУПНЫЕ ПОЛИАМИНЫ**

(31) **62/313,657**

(32) **2016.03.25**

(33) **US**

(43) **2019.02.28**

(86) **PCT/US2017/023250**

(87) **WO 2017/165313 2017.09.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АМИНЕКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Бернс Марк Р. (US)

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

(56) **US-A1-20060122279**

CHEN et al. "Combination therapy with 2-difluoromethylornithine and a polyamine transport inhibitor against murine squamous cell carcinoma", Int. J. Cancer. 2006. Vol. 118, pp 2344-2349, entire document, especially: pg 2344, col 2, para 2; pg 2345, Figure 1, MQT 1426.

US-A1-20110256161

US-A1-20110027172

(57) В патенте описаны фармацевтические соли катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионного органического карбоксилата, который является гидрофобным в протонированной форме, особенно подходящие для перорального введения, где эти соли обладают хорошей биодоступностью в виде твердой лекарственной формы и могут быть использованы для лечения злокачественного новообразования и других фармацевтических состояний, для которых предназначен фармацевтический агент.

037149

B1

037149

B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По данной заявке испрашивается приоритет на основании 119(e) 35 U.S.C. в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/313657, поданной 25 марта, 2016, где указанная предварительная заявка включена в настоящий документ в качестве ссылки во всей своей полноте и для всех целей.

Область изобретения

Настоящее изобретение в основном относится к фармацевтическим композициям, и, более конкретно, к полиаминам, которые находятся в биодоступной форме, и к их производству и применению.

Предпосылки изобретения

Полиамины продемонстрировали много полезных биологических свойств и изучаются в качестве активных фармацевтических агентов для многих медицинских состояний. См., например, Senanayake T. et al., *Essay Biochem.*, 46:77-94 (2013); Zini M. et al., *Chemico-Biological Interactions*, 181:409-416 (2009); Kaur N. et al., *J. Med. Chem.*, 51:2551-2560 (2008); Boncher, T. et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 35(2):356-363 (2007); Melchiorre C et al., *J. Med. Chem.*, 53:5906-5914 (2010); и *Polyamine Drug Discovery*, edited by Patrick Woster and Robert Casero, RCS Publishing, 2011, DOI:10.1039/9781849733090.

Например, некоторые полиамины были идентифицированы как ингибиторы моноаминоксидазы А и В (MAO А и MAO В) и белка сосудистой адгезии 1 (VAP-1), предполагая, что они могут быть использованы при антинейродегенеративных и антидепрессантных терапиях, таких как при болезни Паркинсона и Альцгеймера и аффективных расстройствах. См., например, Bonaiuto E. et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 70:88-101 (2013). Другие сообщения о нейропротекторном воздействии полиаминов и/или их использовании при лечении психических и неврологических расстройств, см., например, Zhang X. et al., *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(1) : 67-73 (2015); Saiki R. et al., *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters*, 23:3901-3904 (2013); Fiori LM et al., *J. Psychiatry Neurosci.*, 33(2):102-110 (2008); и Gilad GM and Gilad VH, *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291(1) :39-43 (1999).

Химиотерапия и химиопрофилактика рака являются еще одним полезным применением полиаминовых фармацевтических агентов. См., например, Murray-Stewart T. et al., *Amino Acids*, 46 (3) :585-594 (2014); Casero RA, *Cancer Discovery*, 975-977 (Sept. 2013); Minarini A. et al., *European J. Medicinal Chem.*, 67:359-366 (2013); Casero RA and Woster PM, *J. Med. Chem.*, 52:4551-4573 (2009); Rossi T. et al., *Anticancer Research*, 28:2765-2768 (2008); Seiler N. and Raul F. J. *Cell. Mol. Med.* 9 (3):623-642 (2005).

Полиамины также рассматриваются для лечения тропических болезней. См., например, Verlinden BK et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23:5131-5143 (2015); и O'Sullivan MC et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23:996-1010 (2015).

Иммуномодулирующий эффект повышенного метаболизма полиамина был подробно описан во многих научных отчетах. В некоторых исследованиях был продемонстрирован иммунологический ингибирующий эффект повышенных уровней полиаминов, окружающих опухоли. Например, Moulinoux и коллеги описали эксперименты, где полное истощение уровней полиамина у мышей с привитой карциномой 3LL (легкое Льюиса) было достигнуто с помощью лечения DFMO, ингибитором полиаминоксидазы и неомидином, чтобы защитить микрофлору кишечника от присутствия полиаминов. У этих мышей рост опухоли снижался, а нарушения иммунной системы, наблюдаемые у животных-опухоленосителей, устранялись. См., например, Chamailard, L., et al., *Polyamine deprivation prevents the development of tumor-induced immune suppression. British Journal of Cancer*, 76:365-370 (1997). Уменьшение продуцирования популяции интерлейкина 2 (IL-2) и лимфоцитов CD4+ и CD8+ клетками селезенки, наблюдаемое до лечения препаратами, менялось на обратное, и ранее повышенные уровни полиамина в селезенке снижались. Необходимо было поддерживать полную блокировку всех основных источников полиамина, чтобы увидеть эти изменения. Восстановление популяции Т-лимфоцитов не зависело от стадии роста опухоли. Не требовалось никакой другой вакцинной активации или опухолевых антигенов.

Кроме того, Moulinoux и коллеги исследовали эффекты более полного истощения полиаминов на мышцах с привитой карциномой 3LL, в связи с повторной стимуляцией неспецифической иммунной системы, специализирующейся на киллинге опухолевых клеток. См., например, Chamailard, L., et al., *Polyamine deprivation stimulates natural killer cell activity in cancerous mice. Anticancer Research*, 13:1027-1033 (1993). Снижение цитотоксической активности естественных киллеров (NK) у мышей менялось на обратное у этих животных с истощенными полиаминами. Авторы заключают, что полиамины, секретируемые самой опухолью, а также абсорбированные через желудочно-кишечный тракт, можно рассматривать не только как аутокринные факторы роста, но и как естественные факторы иммуносупрессии.

Soda и коллеги изучали влияние полиаминов на иммунную функцию клеток. См., например, Kano, Y., et al., *Increased blood spermine levels decrease the cytotoxic activity of lymphokine-activated killer cells: a novel mechanism of cancer evasion, Cancer Immunology, Immunotherapy*, 56:771-781 (2007). Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от здоровых добровольцев культивировали со спермином, спермидином или путресцином, и исследовали данные по иммунной функции клеток. Лечение приводило к уменьшению адгезии нестимулированных PBMC к пластике тканевой культуры зависимым от дозы и времени образом, не влияя на жизнеспособность или активность клеток. Это снижение адгезии также было связано с уменьшением числа CD11a-положительных и CD56-положительных клеток. В группе из 25 раковых больных изменения уровня спермина в крови после операции были отрицательно коррелиро-

ваны с изменениями в цитотоксичности киллерных клеток, активированных лимфокинами (ЛАК). Авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что повышение уровня спермина в крови может быть важным фактором в подавлении противоопухолевой иммунной функции клеток.

В исследовании, опубликованном Bowlin, было отмечено влияние ингибитора биосинтеза полиаминов DFMO на экспрессию клеток иммунной системы у нормальных и опухоленесущих (B16 меланомы) мышей C57BL/6. См., например, Bowlin, T.L., et al. Effect of polyamine depletion in vivo by DL-alpha-difluoromethylornithine on functionally distinct populations of tumoricidal effector cells in normal and tumor-bearing mice. *Cancer Research*, 46:5494-5498 (1986). Они наблюдали, что лечение с помощью DFMO этих иммунокомпетентных мышей в течение 6 дней снижало уровни полиаминов в лейкоцитах селезенки и приводило к индукции цитотоксических Т-лимфоцитов у нормальных и опухоленесущих животных. В то время как уровни путресцина и спермидина были значительно снижены, уровень спермина не снижался. Это заставило авторов предположить, что генерация CTL является чувствительной к уровням сперминов.

В другом исследовании, проведенном теми же авторами, изучалось влияние лечения каждым из трех различных ингибиторов орнитиндекарбоксилазы на активность опухолевых макрофагов in vivo. См., например, Bowlin, T.L., et al., Effects of three irreversible inhibitors of ornithine decarboxylase on macrophage-mediated tumoricidal activity and antitumor activity in B16F1 tumor-bearing mice. *Cancer Research* 50: 4510-4514 (1990). Мыши-опухоленосители, которых лечили пероральным введением 0,5-2,0% DFMO, имели двукратно увеличенный макрофаг-опосредованный цитолитический эффект клеток B16F1 ex vivo. Более раннее исследование Bowlin показало, что окисление полиаминов подавляет продукцию IL-2 мононуклеарными клетками периферической крови человека. См., например, Flescher, E., et al., Polyamine oxidation down-regulates IL-2 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Immunology*, 142:907-912 (1989).

Gensler сообщал об исследованиях, изучающих способность DFMO предотвращать канцерогенез кожи и иммуносупрессию, вызванную ультрафиолетовым облучением у иммунокомпетентных мышей BALB/c. Gensler, H.L. Prevention by alpha-difluoromethylornithine of skin carcinogenesis and immunosuppression induced by ultraviolet irradiation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 117:345-350 (1991). У мышей, предварительно обработанных в течение 3 недель 1% DFMO в питьевой воде и затем подвергнутых облучению ультрафиолетовым излучением, имелось снижение на 9% случаев рака кожи, тогда как в необработанной контрольной группе злокачественные новообразования развивались у 38% мышей. Степень подавления иммуносупрессии у мышей, обработанных DFMO, измеряли с помощью анализа пассивного переноса. Спленоциты от облученных ультрафиолетом мышами, когда их переносили к наивным мышам, препятствовали их нормальной способности устранять проблемы с опухолями, вызванными УФ-излучением (у 20 из 24 мышей опухоли увеличивались). Когда спленоциты от УФ-облученных мышей, которых обрабатывали DFMO, были перенесены на наивных мышей, большинство опухолей были отторгнуты (только 2 из 24 росли).

Gervais сообщал об экспериментах по изучению фенотипа и функциональной активности дендритных клеток у больных раком, и исследовал влияние путресцина на эти иммунные клетки. См., например, Gervais, A., et al., Dendritic cells are defective in breast cancer patients: a potential role for polyamine in this immunodeficiency. *Breast Cancer Res.*, 7:R326-335 (2005). Клетки от пациентов со злокачественным новообразованием давали более низкий выход дендритных клеток, и эти клетки показали более слабую экспрессию молекул МНС класса II. Путем добавления путресцина к дендритным клеткам от нормальных доноров удавалось уменьшить конечную цитолитическую активность лимфоцитов, имитируя дефектную функцию дендритных клеток у раковых больных.

Evans заметил, что спермин подавляет чувствительность клеток цервикальной карциномы к цитотоксическим ЛАК-лимфоцитам, собранным у более чем половины исследованных субъектов. См., например, Evans, et al., Spermine-directed immunosuppression of cervical carcinoma cell sensitivity to a majority of lymphokine-activated killer lymphocyte cytotoxicity. *Nat. Immun.*, 14:157-163 (1995).

Tracey сообщил, что спермин обладает иммунным ингибирующим действием. Смотри, например, Zhang, M., et al., Spermine inhibits pro-inflammatory cytokine synthesis in human mononuclear cells: a counter-regulatory mechanism that restrains the immune response. *J Exp. Med.*, 185:1759-1768 (1997). В частности, Tracey наблюдал, что стимуляция LPS моноцитов вызывает увеличение поглощения спермина полиаминовым транспортным аппаратом клетки. Они использовали ингибитор транспорта полиаминов, 4-бис(3-аминопропил)-пиперазин (BAP), чтобы блокировать ингибирующую активность спермина на продукцию TNF моноцитами.

Эксперименты с использованием индуцированного каррагенаном воспаления на крысах показали, что BAP усиливает продукцию TNF α и увеличивает образующийся отек на подушечке стопы. Смотри, например, Zhang, M., et al., Spermine inhibition of monocyte activation and inflammation. *Mol. Med.*, 5:595-605 (1999). См. также Gervais, A., et al., Ex vivo expansion of antitumor cytotoxic lymphocytes with tumor-associated antigen-loaded dendritic cells. *Anticancer Research* 25, 2177-2185 (2005), и Susskind, B.M. & Chandrasekaran, J. Inhibition of cytolytic T lymphocyte maturation with ornithine, arginine, and putrescine. *Journal of Immunology*, 139:905-912 (1987).

Szabo и его коллеги сообщали об исследованиях, изучающих механизм ингибирующего действия

полиаминов на индукцию синтазы оксида азота (NOS). См., например, Szabo, C, et al., The mechanism of the inhibitory effect of polyamines on the induction of nitric oxide synthase: role of aldehyde metabolites. *Br. J. Pharmacol.*, 113:757-766 (1994).

NO, продуцируемый ферментом iNOS, является центральной эффекторной молекулой при врожденном иммунном ответе на патогены и является центром многих групп, работающих для понимания роли, которую играет *H. pylori*, в патогенезе язв желудка и рака желудка. Casero и Wilson отмечали, что спермин может ингибировать NO макрофага происходящую из индуцибельной NO-синтазы (iNOS). См., например, Bussiere, F.I., et al., Spermine causes loss of innate immune response to *Helicobacter pylori* by inhibition of inducible nitric-oxide synthase translation. *The Journal of Biological Chemistry* 280:2409-2412 (2005) and Chaturvedi, R., et al., Индукция полиаминоксидазы 1 с помощью *Helicobacter pylori* вызывает апоптоз макрофагов путем высвобождения перекиси водорода и деполяризацией митохондриальной мембраны. *The Journal of Biological Chemistry*, 279:40161-40173 (2004).

В обзорной статье Soda представлен обзор иммуносупрессивной роли, которую играет повышенный метаболизм полиамина. См., например, Soda, K. The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 30:95 (2011). Однако, несмотря на перспективу полиаминовых фармацевтических агентов, не все описанные эксперименты демонстрируют хорошую клиническую эффективность для этих агентов.

N1,N11-диэтилнорспермин (DENSpm, DENSPM) клинически оценивали на терапевтический эффект в отношении ранее лечимого метастатического рака молочной железы, см., например, Wolff, et al., *Clinical Cancer Res.*, 9:5922-5928 (2003). В этом исследовании DENSpm доставлялся в виде свободного основания путем внутривенных инфузий в течение 15 мин. Циклы лечения включали инъекции по 100 мг/м²/день в течение 5 дней каждый 21 день. Наблюдался короткий период полувыведения плазмы от 0,5 до 3,7 ч. В дополнительном отчете с использованием внутривенных инфузий DENSpm для лечения немелкоклеточного рака легких также не было продемонстрировано клинических преимуществ (Hahn, HA et al., *Clinical Cancer Res.*, 8:684-690 (2002)).

N1,N14-диэтилгомоспермин (DEHSpm, DEHSPM) представляет собой еще один бисэтерифицированный аналог полиамина, проверенный на клиническую эффективность в онкологических исследованиях на человеке. При двухразовых в день подкожных инъекциях этого агента в виде его тетрагидрохлоридной соли по 12,5, 25 и 37,5 мг/кг у пациентов с солидной опухолью демонстрировались пиковые уровни лекарственного средства через 15-30 мин после инъекции. Лекарственное средство не наблюдалось в плазме пациентов, получавших лечение, через 2-4 ч после инъекции (Wilding, G. et al., *Investigational New Drugs*, 22:131-138 (2004)). Ни у одного из 15 пациентов не было объективной реакции и заметной токсичности при максимальной дозе, ограниченной, кроме того, оценками у раковых больных.

Скваламин представляет собой химически синтезированный аминокостерол, первоначально выделенный из печени акулы-катрана. Исследования на мышах-опухоленосителях показали, что скваламин действует как ингибитор ангиогенеза и проявляет активность в отношении некоторых видов злокачественного новообразования у мышей, включая рак легких, молочной железы, яичника и простаты. Сообщалось о клиническом исследовании скваламина в виде его лактатной соли против прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого (Herbst, R.S. *Clinical Cancer Res.*, 9: 4108-4115 (2003)). В этом исследовании наблюдалась ограниченная клиническая активность, когда скваламин доставляли непрерывными внутривенными вливаниями в течение 3 ч в дозах от 100 до 400 мг/м²/день. Период полувыведения в плазме составлял от 1 до 2 ч. В предыдущем сообщении о клинических испытаниях лактатной соли скваламина в качестве способа доставки применяли 120 ч непрерывную внутривенную инфузию (Bhargava, P. et al., *Clinical Cancer Res.* 7:3912-3919 (2001)).

Деоксиспергуалин является синтетическим аналогом спергуалина, выделенным из культуры бактерий, и обладает сильным иммуномодулирующим действием на лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы. Он одобрен для лечения стероид-резистентного отторжения трансплантата в Японии. Он доставляется подкожными инъекциями по 0,5 мг/кг/день в течение 21 дня. Сообщалось о фармакокинетическом поведении доставки дезоксиспергуалина путем внутривенных инфузий по 3 ч (Dhingra, K. et al., *Cancer Research*, 55: 3060-3067 (1995)), и он показал очень короткий период полувыведения в течение 1,8 ч.

F14512 представляет собой конъюгат полиамина-эпиподофилотоксина, который способен таргетировать раковые клетки с высокой активностью транспортера полиамина (Kruczynski, A. et al., *Leukemia* 27: 2139-2148 (2013)). Он разрабатывается для использования против AML и солидных опухолей, и в недавней публикации, показывающей его разработку против опухоли у собак, была показана его доставка путем внутривенных инъекций (Tierny, D. *Clinical Cancer Res.*, 21 (23): 5314-5323 (2015)). Уровни F14512 в плазме у собак, получавших 0,05, 0,060, 0,070, 0,075 и 0,085 мг/кг внутривенной 3 ч инфузией повышались с дозой и, как оценивалось, находились в терапевтическом диапазоне в течение примерно 2-3 ч у большинства собак.

Мозобил является лекарственным средством, содержащим бициклом полиамин, одобренным для мобилизации стволовых клеток перед трансплантацией гемопоэтических клеток-предшественников в процессе химиотерапии рака (De Clercq, E. *Pharmacology and Therapeutics*, 128: 509-518 (2010)). Этот препарат вводят путем подкожной инъекции. Подкожная доставка здоровым пациентам-добровольцам

по 40, 80, 160, 240 и 360 мкг/кг показала пропорциональную дозе фармакокинетику и клиренс около 10 ч. Период полувыведения мозомила в плазме составляет 3 ч. (Lack, N. A., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 77:427-436 (2005)).

Триентин представляет собой аналог полиамина, одобренный для использования при болезни Вильсона. Этот аналог полиамина действует как медный хелатирующий агент, помогая в устранении избыточной меди, ассоциированной с болезнью Вильсона. Хотя при клиническом использовании триентин доставляется перорально в виде его гидрохлоридной соли, его биодоступность в полости рта является плохой (от 8 до 30%). Он имеет относительно короткий период полувыведения у людей (от 2 до 4 ч). Опубликован обзор, посвященный доклиническим и клиническим применениям триентина. См. Lu, J. *Triethylenetetramine pharmacology and its clinical applications. Molecular Cancer Therapeutics*, 9:2458-2467 (2010).

Метилглиоксаль-бис(гуанилгидразон), также известный как 1,1'-метилэтилдиенилдендинилоди-гуанидин и часто сокращенно как MGBG, представляет собой полиамин, который функционирует как конкурентный полиаминовый ингибитор 2-аденозилметиониндекарбоксилазы (AMD-1), который катализирует синтез спермидина. Он описывается как используемый, например, при лечении боли, такой как воспалительная боль. См. патенты США №№ 8258186 и 8609734.

Недавно было показано, что пероральная доставка спермидина улучшает здоровье сердца и продолжительность жизни у мышей (Eisenburg, T. et al., *Nature Medicine*, 22 (12): 1428-1438 (2016)). Спермидин, содержащийся в рационе мышей, усиливал сердечную аутофагию, митофагию и митохондриальное дыхание и улучшал механико-эластические свойства кардиомиоцитов *in vivo*. Авторы приписывали продолжительность воздействия спермидина у мышей аутофагии, индуцирующей активность спермидина (Eisenburg, T. et al., *Autophagy*, 13(4):1-3 (2017)).

Lipinski разработал набор параметров, которые могли бы предсказать способность химических веществ являться перорально биодоступными (Lipinski CA, et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 46(1-3): 3-26 (2001)). Известные в данной области техники как "Правило 5", эти параметры были основаны на химической структуре молекулы и включали количество доноров водородной связи, акцепторы водородной связи, значения молекулярной массы и липофильности. Было обнаружено много исключений из этих правил, и эти параметры в настоящее время рассматриваются скорее как руководство, используемое для прогнозирования биодоступности молекулы.

Хотя полиамины обладают желательными биологическими свойствами, автор (авторы) изобретения считают, что их ограниченная пероральная биодоступность остается нерешенным препятствием в попытке довести эти материалы до практического терапевтического использования. В частности, проблемой являлась биодоступность полиаминов при пероральном введении. Неожиданно, но пероральная доставка полиаминовых агентов в виде солей с гидрофобными карбоновыми кислотами значительно улучшает их биодоступность. Таким образом, существует потребность в фармацевтической композиции, которая может доставлять полиамины и их протонированные формы нуждающемуся в этом пациенту, и которая преодолевает один или несколько недостатков, относящихся к предшествующему уровню техники.

Все объекты изобретения, обсуждаемые в разделе "Предпосылки изобретения", не обязательно являются предшествующим уровнем техники и не должны считаться уровнем техники только потому, что обсуждаются в разделе "Предпосылки изобретения". В соответствии с этими строками любое установление наличия проблем в уровне техники, обсуждаемых в разделе "Предпосылки изобретения" или относящихся к такому объекту изобретения, не должно рассматриваться как уровень техники, если прямо не указано, что это уровень техники. Напротив, обсуждение какого-либо объекта изобретения в разделе "Предпосылки изобретения" следует рассматривать как часть подхода авторов изобретения к конкретной проблеме, которая сама по себе также может быть патентоспособной.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к солям, образованным между протонированными полиаминовыми фармацевтическими агентами (PPA) и депротонированными гидрофобными карбоновыми кислотами (НСА). Например, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соли катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионного гидрофобного карбоксилата, где (а) анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой карбоксилатную форму гидрофобной карбоновой кислоты, описанной в настоящем документе, например, жирной кислоты, выбранной из C₈-C₁₈ жирных кислот; (b) катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой протонированную форму терапевтически эффективного полиамина, такого как описан в настоящем документе, например, полиамины, имеющие от 2 до 4 аминогрупп, которые независимо могут быть протонированы в воде, и необязательно, исключая пептиды и белки; и (с) и по меньшей мере одна из протонируемых аминогрупп полиамина протонирована для обеспечения катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента.

Необязательно, соли по настоящему изобретению могут быть охарактеризованы одним или несколькими (двумя, тремя, четырьмя и т.д.) дополнительными характеристиками, которые описаны в вариантах осуществления в настоящем документе, включая одну или несколько из указанных характери-

стик. Соль может иметь два моля анионного гидрофобного карбоксилата на каждый один моль катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента, и может указываться как соль PPA(HCA)₂ или PPA:(HCA)₂. Катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент может представлять собой протонированную форму полиамина формулы (1). Анионный гидрофобный карбоксилат может представлять собой карбоксилатную форму жирной кислоты, выбранной из C₈-C₁₄ жирных кислот. Катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент может представлять собой дипротонированную форму полиамина формулы AMXT 1501, и анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой депротонированную каприновую кислоту, и соль содержит два моля депротонированной каприновой кислоты на каждый один моль протонированного AMXT 1501, представляя таким образом дикапринатную соль AMXT 1501, необязательно указываемую как AMXT 1501:(капринат)₂. Соль может быть по существу чистой, например, она находится в смеси не более с чем 5 мас.% любого другого твердого или жидкого химического соединения. Соль может представлять собой фармацевтически активную соль.

В настоящем изобретении предложены также, например, способы получения солей PPA-HCA, способы включения солей в состав фармацевтической композиции или ее предшественника, твердые лекарственные формы этих солей, способы введения солей нуждающемуся в этом субъекту, и другие композиции, которые включают соль по настоящему изобретению в качестве компонента. Например, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соль PPA-HCA, описанную в настоящем документе. Фармацевтическая композиция может быть в виде, описанном в настоящем документе, например, твердая форма для перорального введения, то есть твердая пероральная лекарственная форма, такая как пилюля или таблетка.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам получения солей PPA-HCA. Например, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, включающему: объединение полиамина, гидрофобной карбоновой кислоты и растворителя таким образом, чтобы получить раствор; и затем выделение твердого остатка из раствора, где остаток содержит соль PPA-HCA, образованную полиамином и гидрофобной карбоновой кислотой. Необязательно, способ, кроме того, может характеризоваться какими-либо одним или несколькими (например, любыми двумя, любыми тремя, любыми четырьмя) из следующих признаков: полиамин представляет собой любой из фармацевтически активных полиаминов, определенных в настоящем документе; гидрофобная карбоновая кислота представляет собой любую из гидрофобных карбоновых кислот, определенных в настоящем документе; каждый полиамин и гидрофобная карбоновая кислота имеют по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% чистоты в расчете на массу; около 1,0 моль, например, 0,9-1,1 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина, или около 2,0 моль, например, 1,8-2,2 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина, или около 3,0 моль, например, 2,7-3,3 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина, или около 4,0 моль, например, 3,6-4,4 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина; растворитель выбран из чистого полярного протонного растворителя и смеси растворителей, содержащих полярный протонный растворитель; растворитель содержит воду, например, воду, выбранную из деионизированной воды и дистиллированной воды; растворитель содержит метанол; полиамин и гидрофобную карбоновую кислоту добавляют в растворитель, получая таким образом раствор; способ осуществляют в периодическом процессе; растворитель удаляют из раствора способом, выбранным из упаривания и дистилляции, таким образом выделяя остаток из раствора, или в раствор добавляют соразтворитель (примером является ацетонитрил (ACN)), чтобы получить супернатант и остаток в виде осадка, и где супернатант отделяют от остатка, таким образом выделяя остаток из раствора, или раствор охлаждают, чтобы получить супернатант и остаток в виде осадка, и где супернатант отделяют от остатка, таким образом выделяя остаток из раствора; полиамин, гидрофобную карбоновую кислоту и растворитель объединяют, чтобы получить прозрачный раствор; полиамин, гидрофобную карбоновую кислоту и растворитель объединяют при температуре в диапазоне 10-30°C; остаток содержит по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99% по массе соли; способ, кроме того, включает объединение остатка или его части с дополнительными компонентами для того, чтобы получить фармацевтическую композицию, подходящую для перорального введения, например, способ, кроме того, включает формирование из остатка или его части твердой лекарственной формы, выбранной из пилюли, таблетки, капсулы, лепешки, каплеты и пастилки. Кроме того, для получения и выделения описанных форм солей PPA-HCA может быть использована технология непрерывного потока. Использование доступного оборудования для потока, где растворы свободного основания полиамина в подходящем растворителе, таком как метанол, смешиваются с соразтворителем, в котором соль не растворима, таким как ацетонитрил, в устройстве с проточной ячейкой обеспечивает непрерывное получение нерастворимой или растворимой формы соли PPA-HCA.

Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическому применению солей PPA-HCA. Например, настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соли PPA-HCA. Необязательно, терапевтически эффективное количество соли вводят субъекту в виде твердой

лекарственной формы.

Кроме того, настоящее изобретение относится к солям РРА-НСА, описанным в настоящем документе, для применения в медицине, или для применения в качестве лекарственного средства, или для применения при производстве лекарственного средства. Например, настоящее изобретение относится к солям РРА АМХТ 1501, где компонент НСА является производным C_8 - C_{14} жирной кислоты или C_{10-12} жирной кислоты, такой как декановая кислота, известной также как каприновая кислота, для применения в медицине, например, для применения в качестве лекарственного средства. Более того, настоящее изобретение относится к солям РРА-НСА, описанным в настоящем документе, для применения при лечении злокачественного новообразования. Таким образом, настоящее изобретение относится к солям РРА: (НСА)₁, РРА: (НСА)₂ и РРА: (НСА)₃, включая соли, где РРА известен как АМХТ 1501, и где компонент НСА является производным жирной кислоты, например, C_{8-14} или C_{10-12} жирных кислот, таких как каприновая кислота, включая применение таких солей при лечении злокачественного новообразования. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к солям РРА: (НСА)₂, где РРА известен как АМХТ 1501, и где компонент представляет собой каприновую кислоту, включая применение этой соли при лечении злокачественного новообразования.

Это краткое описание предоставлено для введения некоторых понятий в упрощенном виде, которые детально описаны ниже в подробном описании. За исключением случаев, когда это прямо указано в настоящем кратком описании, это не предназначено для определения ключевых или существенных признаков заявленного объекта изобретения и не предназначено для ограничения объема заявленного объекта изобретения.

Детали одного или более вариантов осуществления данного изобретения изложены в подробном описании ниже. Признаки, проиллюстрированные или описанные в связи с одним примером варианта осуществления, могут быть объединены с признаками других вариантов осуществления. Различные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, можно объединять, получая дополнительные варианты осуществления. Исполнение вариантов осуществления может быть изменено, если необходимо использовать концепции различных патентов, заявок и публикаций, определенных в настоящем документе, для обеспечения еще нескольких вариантов осуществления. Другие признаки, объекты и преимущества будут очевидны из описания, графических материалов и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

Примеры признаков настоящего изобретения, его природа и различные преимущества будут очевидны из прилагаемых графических материалов и последующего подробного описания различных вариантов осуществления. Неограничивающие и неисчерпывающие варианты осуществления описаны со ссылкой на прилагаемые графические материалы. Один или несколько вариантов осуществления описаны ниже со ссылкой на прилагаемые графические материалы, в которых:

На фиг. 1 показаны химические структуры некоторых примеров фармацевтически активных полиаминов (РРА в нейтральной форме).

На фиг. 2 показан анализ DSC для дикаприната АМХТ 1501, соли по настоящему изобретению.

На фиг. 3 показан анализ TGA дикаприната АМХТ 1501, соли по настоящему изобретению.

На фиг. 4А, 4В, 4С и 4D показаны отдельные уровни в плазме животных АМХТ 1501 после однократного перорального введения собакам свободного основания АМХТ 1501 (фиг. 4А) и различных солевых форм АМХТ 1501 (фиг. 4В (дихолат), 4С (фосфат) и 4D (дикапринат)).

На фиг. 5А, 5В, 5С и 5D показаны средние уровни АМХТ 1501 в плазме после однократного перорального введения группам собак, где либо свободное основание АМХТ 1501, либо различные солевые формы АМХТ 1501 (фиг. 5В (дихолат), 5С (фосфат) и 5D (дикапринат)) вводили один раз перорально.

На фиг. 6А, 6В, 6С и 6D показаны отдельные концентрации АМХТ 1501 в плазме животного (нг/мл) после одной пероральной дозы РО дикаприната АМХТ 1501 (8, 16 и 32 мг/кг/день и 16 мг/кг/день с 200 мг/кг/день DFMO) самцам и самкам собак породы бигль в день 1, согласно исследованию, описанному в настоящем документе.

На фиг. 7А, 7В, 7С и 7D показана отдельная концентрация АМХТ 1501 (нг/мл) в плазме животного после повторного однократного перорального введения дикаприната АМХТ 1501 (8, 16 и 32 мг/кг/день и 16 мг/кг/день с 200 мг/кг/день DFMO) самцам и самкам собак породы бигль в день 5, согласно исследованию, описанному в настоящем документе.

На фиг. 8А и 8В показаны средние (\pm SD) концентрации АМХТ 1501 в плазме (нг/мл) после однократного (день 1, фиг. 8А) или повторного однократного (день 5, фиг. 8В) перорального введения АМХТ 1501 монотерапией дикапринатом АМХТ 1501 (8, 16 и 32 мг/кг/день) самцам и самкам собак породы бигль, согласно исследованию, описанному в настоящем документе.

На фиг. 9А и 9В показаны средние (\pm SD) концентрации АМХТ 1501 в плазме (нг/мл) после однократного (1-й день, фиг. 9А) или повторного однократного (день 5, фиг. 9В) перорального введения 16 мг/кг/день АМХТ 1501 монотерапией в сравнении с DFMO (200 мг/кг/день) самцам и самкам собак породы бигль, согласно исследованию, описанному в настоящем документе.

На фиг. 10А, 10В, 10С и 10D показаны средние (\pm SD) концентрации АМХТ 1501 в плазме (нг/мл)

после однократного (день 1) или повторного однократного (день 5) перорального введения дикаприната АМХТ 1501 (8, 16 и 32 мг/кг/день и 16 мг/кг/день с 200 мг/кг/день DFMO) самцам и самкам собак породы бигль, в день 1 в сравнении с днем 5, согласно исследованию, описанному в настоящем документе.

На фиг. 11А и 11В показаны средние (SD) концентрации в плазме АМХТ 1501 (нг/мл) после однократного (день 1, фиг. 11А) или повторного перорального введения (день 28, фиг. 11В) самцам и самкам собак породы бигль; сравнение уровня дозы дикаприната АМХТ 1501 (80, 160 или 320 мг дикаприната АМХТ 1501) без DFMO (объединенные самцы и самки) в соответствии с исследованием, описанным в настоящем документе.

На фиг. 12А, 12В, 12С, 12С, 12Е и 12F показаны средние (SD) концентрации в плазме АМХТ 1501 (нг/мл) после однократного (день 1) или повторного перорального введения (день 28) самцам и самкам собак породы бигль; самцы в сравнении с самками. На фиг. 12А показаны данные для группы 2 (низкая доза, доза 80 мг), день 1. На фиг. 12В показаны данные для группы 3 (средняя доза, доза 160 мг), день 1. На фиг. 12С показаны данные для группы 4 (высокая доза, доза 320 мг), день 1. На фиг. 12А показаны данные для группы 2 (низкая доза, доза 80 мг), день 28.

На фиг. 12В показаны данные для группы 3 (средняя доза, доза 160 мг), день 28. На фиг. 12F показаны данные для группы 4 (высокая доза, 320 мг/кг/день), день 28, согласно исследованию, описанному в настоящем документе.

На фиг. 13А, 13В, 13С и 13D показаны пропорциональность дозе пероральной доставки дикаприната АМХТ 1501 в виде таблеток с энтеросолюбильным покрытием собакам породы бигль.

Подробное описание изобретения

Клинической оценке полиаминов и полиаминовых аналогов препятствовала трудность доставки, связанная с их поликатионным характером. Ограничения в пероральной биодоступности привели к их доклинической и клинической оценке с использованием менее предпочтительных внутривенных или внутрибрюшинных методов введения. Эти методы доставки, достаточные для ранней доклинической оценки на животных моделях, являются неудовлетворительными для возможной фармацевтической разработки. Важно отметить, что внутривенные или внутрибрюшинные инъекции полиаминовых аналогов имеют тенденцию усугублять их токсические побочные эффекты. Высокие концентрации в плазме этих поликатионных агентов приводят к пагубным действиям, обусловленным физическими и химическими свойствами агентов. Внутривенные или внутрибрюшинные инъекции приводят к высокой начальной концентрации в плазме с последующим нормальным выведением. Для многих фармакологических целей в системах млекопитающих очень желательны способы доставки, которые приводят к умеренным устойчивым уровням в плазме лекарственных средств. По этой причине предпочтительной является пероральная доставка с задержкой и продолжительным действием агента в плазме. Также очень желательно, чтобы каждый пациент усваивал такое же количество лекарственного средства, которое обусловлено данной дозой вводимого лекарственного средства. Другими словами, несмотря на то, что двум пациентам может быть введена одна и та же доза лекарственного средства, лекарственное средство может быть не одинаково биологически доступно для двух пациентов ввиду, например, различий в организации пациентов. Желательным компонентом биодоступности является то, что субъекты, получающие одну и ту же дозу лекарственного средства, также получают одинаковые или сходные концентрации в плазме активного ингредиента (ингредиентов) в лекарственном средстве. В настоящем изобретении исследуются и решаются эти проблемы.

Говоря кратко, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к солям, и, более конкретно, к солям, содержащим первую молекулу, имеющую аммониевую группу, и вторую молекулу, имеющую карбоксилатную группу. Аммониевая группа первой молекулы выбрана из протонированных форм первичных, вторичных и третичных аминов, то есть аммониевых групп, имеющих 3, 2 или 1 атом (атома) водорода, присоединенных к атому азота аммониевой группы, соответственно. Первая молекула может быть указана как протонированный полиамин (РРА), что означает, что она содержит две или более аминогрупп, где каждая аминогруппа может быть в протонированной или непротонированной форме, хотя по меньшей мере одна аминогруппа находится в протонированной форме, обеспечивая таким образом аммониевые группы, необходимые для образования соли. Первая молекула является органической и биологически активной, например, она может являться в составе органическим фармацевтическим агентом или органическим активным фармацевтическим ингредиентом (АПИ). Вторая молекула также является органической, и в одном варианте осуществления представляет собой небольшую молекулу. Вторая молекула является гидрофобной, что означает, что вторая молекула образована, по меньшей мере частично, из нескольких атомов углерода, связанных с атомами водорода, и что незаряженная форма второй молекулы не растворима в воде. Для удобства вторая молекула может указываться в настоящем документе как гидрофобная карбоновая кислота (НСА).

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации полиаминового фармацевтического агента и гидрофобной карбоновой кислоты, такой как жирная кислота. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к получению солей по настоящему изобретению. В другом варианте осуществления настоящее описание относится к введению соли, образованной между полиаминовым фармацевтическим агентом и гидрофобной карбоновой кислотой, такой как жир-

ная кислота, субъекту, нуждающемуся в этом, для достижения терапевтического результата. В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к неожиданно увеличенной биодоступности полиаминовых лекарственных средств при доставке в виде солей, связанных с гидрофобными карбоновыми кислотами. Прежде чем излагать это изобретение более подробно, может быть полезным уяснить определения некоторых терминов, которые используются в настоящем документе. Дополнительные определения представлены на протяжении всего данного описания изобретения. То есть настоящее изобретение может быть понято более легко со ссылкой на следующее подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения и примеров, включенных в настоящее описание.

Термин "соль" имеет свое стандартное значение в данной области и относится к положительно заряженным частицам (катион) и отрицательно заряженным частицам (анионам), которые комплексно связаны друг с другом посредством ионного взаимодействия. Как правило, эти соли не включают ковалентную связь между молекулярными компонентами партнера. Соль обладает иными биологическими и фармакологическими свойствами по сравнению с компонентами катионного и анионного компонентов, поставляемыми отдельно. Термин соль также относится ко всем сольватам, например гидратам исходного солевого соединения. Соли могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, например, путем объединения соединения с неорганической или органической кислотой или основанием в растворителе или разбавителе или из других солей путем катионного обмена или анионного обмена.

"Лечение", "излечение" или "улучшение" относится к медицинскому управлению заболеванием, расстройством или состоянием субъекта (то есть пациента), которое может представлять собой терапевтическое, профилактическое/профилактическое или комбинированное лечение. Лечение может облегчить или уменьшить тяжесть по меньшей мере одного симптома заболевания, замедлить ухудшение или прогрессирование заболевания, задержать или предотвратить появление дополнительных связанных заболеваний или улучшить ремоделирование повреждений в функциональной (частично или полностью) ткани.

"Терапевтически эффективное количество (или доза)" или "эффективное количество (или доза)" соединения относится к такому количеству, которое достаточно для улучшения одного или нескольких симптомов заболевания, которое подвергается лечению, статистически значимым образом. Когда речь идет об отдельном активном ингредиенте, вводимом отдельно, терапевтически эффективная доза относится только к одному ингредиенту. Когда речь идет о комбинации, терапевтически эффективная доза относится к комбинированным количествам активных ингредиентов, которые приводят к терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся ли они последовательно или одновременно.

"Фармацевтически приемлемый" относится к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают аллергические или другие серьезные побочные реакции при введении субъекту с использованием способов, хорошо известных в данной области. Термин "фармацевтически приемлемый" используется для определения того, что объект (например, соль, лекарственная форма, разбавитель или носитель) подходит для использования у пациентов. Примерный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в справочнике Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth editors, Weinheim/Zurich: Wiley-VCHA/VHCA, 2002.

Выражение "нуждающийся в этом субъект" относится к субъекту, подверженному риску заболевания, расстройства или состояния (например, злокачественного новообразования) или им страдающим (например, злокачественным новообразованием), который поддается лечению или улучшению с помощью соединения или его композиции, представленным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, например, человек. Субъектом могут быть теплокровные животные, такие как мыши, крысы, лошади, крупный рогатый скот, овцы, собаки, кошки, обезьяны и т. д.

Как упоминалось выше, вариант осуществления по настоящему изобретению относится к солям, которые содержат положительно заряженные первые молекулы и отрицательно заряженные вторые молекулы, и те и другие определены в настоящем документе, более конкретно, к солям, которые содержат первую молекулу, которая является протонированным полиаминовым фармацевтическим агентом (PPA), и вторую молекулу, которая представляет собой карбоксилатную группу, присоединенную к гидрофобному фрагменту (НСА). Термин PPA:НСА, используемый в настоящем документе, относится к солям, которые содержат протонированные PPA и депротонированные молекулы НСА, где термин PPA:НСА не указывает какую-либо конкретную стехиометрию между PPA и НСА, присутствующим в соли, например PPA:НСА относится в целом ко всем или любым из солей PPA:НСА, имеющих стехиометрию PPA:НСА 1:1 (также указываемым как PPA: (НСА)₁), и солям, имеющим стехиометрию PPA:НСА 1:2 (также указываемым как PPA:(НСА)₂), а также относится к солям, имеющим стехиометрию PPA:НСА 1:3 (также указываемым как PPA: (НСА)₃), а также солям, имеющим стехиометрию PPA:НСА 1:4 (также указываемым как PPA: (НСА)₄) и т. д., в зависимости от количества протонируемых аминокрупп в PPA и количества эквивалентов НСА в сочетании с PPA. В одном варианте осуществления изобретения выражение PPA:НСА, используемое в настоящем документе, относится к солям стехиометрии PPA:(НСА)₂.

Соль может содержать более одной второй молекулы, например, две отрицательно заряженные молекулы карбоксилата могут быть объединены с одним полиамином, который имеет два положительно заряженных участка. Соль может содержать не только первую и вторую молекулы. Например, соль может быть сольватом, и в этом случае одна или несколько молекул растворителя скомбинированы с солью. Кроме того, соль может содержать более одной анионной частицы, где эта дополнительная одна или несколько анионных частиц могут быть или не быть второй молекулой, определенной в настоящем документе. Например, соль может содержать первую молекулу, скомбинированную с НСА, определенной в настоящем документе, так и вторую анионную частицу, например хлорид, которая не является НСА, определенной в настоящем документе. Для удобства и, если не указано иное, протонированное положение первой молекулы обязательно связано с отрицательно заряженной НСА, определенной в настоящем документе. Регулирование получения и состава солей PPA:НСА также позволяет образовывать специфические полиморфы указанных солей.

Протонированный фармацевтический полиаминовый агент Настоящее изобретение относится к солям, которые могут быть использованы для доставки молекул субъекту, где после их введения соли могут подвергаться некоторым изменениям формы, и именно эта измененная форма фактически оказывает желаемый биологический эффект. Например, первая молекула может представлять собой фармацевтически активное соединение по меньшей мере в одной из протонированной или не протонированной форме. Другими словами, хотя первая молекула обязательно протонирована в солях настоящего изобретения, которые вводят субъекту, биологически активная форма первой молекулы может иметь или не иметь такую же степень протонирования, какая имеется у соли. В качестве другого примера первая молекула может быть пролекарством биологически активного лекарственного средства. Таким образом, первая молекула может подвергнуться некоторым изменениям *in vivo* после введения с образованием желаемой биологически активной формы. Первая молекула будет называться в настоящем документе как фармацевтически активная, при том понимании, что желаемая биологически активная форма первой молекулы может не возникать до тех пор, пока соль, образованная из первой молекулы, не будет введена субъекту.

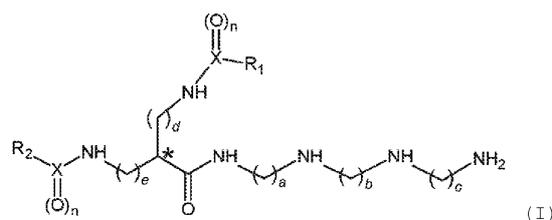
Первая молекула может представлять собой небольшую молекулу, что означает, что она имеет молекулярную массу меньше, чем 10000 г/моль, или в альтернативных вариантах осуществления, менее чем 9000, или менее чем 8000, или менее чем 7000, или менее чем 6000, или менее чем 5000, или менее чем 4000, или менее чем 3000, или менее чем 2000, или менее чем 1000 г/моль. Необязательно, первая молекула не включает один или несколько из следующих: пептид, полипептид, поли(аминокислота) и белок.

Первая молекула содержит две или более аммониевых групп, где аммониевая группа первой молекулы выбрана из протонированных форм первичных, вторичных и третичных аминов, то есть аммониевых групп, имеющих 3, 2 или 1 атома (атомов) водорода, присоединенных к атому азота аммониевой группы, соответственно. Первая молекула может быть указана как протонированный полиамин (PPA), что означает, что она содержит две или более аминогруппы, где каждая из аминогрупп может быть в протонированной или непротонированной форме, хотя по меньшей мере одна из аминогрупп представлена в протонированной форме, обеспечивая таким образом аммониевую группу, необходимую для образования комплекса соли с НСА, как описано в настоящем документе. В одном варианте осуществления полиамин содержит аминогруппы, имеющие pK_a/b от 6 до 13. Способы определения значений pK_a природных и синтетических полиаминов были описаны (Blagbrough, I. S.; Mewally, A.A.; Geall, A.J. Measurement of polyamine pK_a values. *Methods Mol. Biol.* 2011, 720, 493-503). Влияние протонирования первой аминогруппы в полиамине на pK_a второй аминогруппы хорошо обосновано в научной области. Каждая протонированная аминогруппа таким образом понижает pK_a второй аминогруппы. Таким образом, образование солей с монокарбоновыми кислотами может включать протонирование нескольких аминогрупп полиамина, даже тех аминогрупп, значение pK_a которых может быть ниже 7.

В одном варианте осуществления первая молекула имеет точно две аминогруппы, где одна или, необязательно, обе находятся в протонированной форме. В одном варианте осуществления первая молекула имеет точно три аминогруппы, где одна или, необязательно, две или все три представлены в протонированной форме. В одном варианте осуществления первая молекула имеет точно четыре аминогруппы, где одна или, необязательно, две или три или все четыре представлены в протонированной форме.

Первая молекула представляет собой органическую молекулу, означающую, что она содержит атомы углерода и водорода. Первая молекула может представлять собой так называемую небольшую молекулу, что означает, что она имеет молекулярную массу менее чем 2000 г/моль, или, в альтернативных вариантах осуществления, менее чем 1500, или менее чем 1000, или менее чем 900, или менее чем 800, или менее чем 700, или менее чем 600, или менее чем, или менее чем 500 г/моль. Необязательно, первая молекула не представляет собой белок или полипептид, и/или не представляет собой полинуклеотид.

В одном варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму полиамина формулы (I)



где a, b и c независимо представляют собой число от 1 до 10;

d и e независимо представляют собой число от 0 до 30;

каждый X независимо представляет собой атом углерода (C) или серы (S);

R₁ и R₂ независимо выбраны из H или из следующей группы:

прямая или разветвленная C₁₋₅₀ насыщенная или ненасыщенная алифатическая группа, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси;

C₁₋₈ алициклическая группа;

одно или полициклическая арилзамещенная или незамещенная алифатическая группа;

замещенная или незамещенная алифатической группой одно или полициклическая ароматическая группа;

одно или полициклическая гетероциклическая группа;

одно или полициклическая гетероциклическая алифатическая группа;

C₁₋₁₀ алкил;

арилсульфонил;

или циано; или

R₂X(O)_n- заменен на H;

где * указывает положение хирального углерода и

где, если X представляет собой C, тогда n обозначает 1;

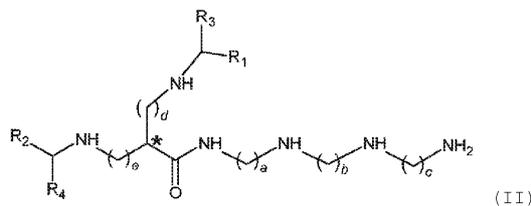
если X представляет собой S, тогда n обозначает 2 и

если X представляет собой C, тогда XO группа может представлять собой CH₂, так что n обозначает

0.

Любая одна или несколько групп NH или NH₂ могут быть протонированы, чтобы обеспечить протонированную форму полиамина, за исключением групп NH, соседних с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образует часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются.

В другом варианте осуществления РРА представляет собой протонированную форму полиамина формулы (II)



где a, b и c независимо представляют собой число от 1 до 10, и d и e независимо представляют собой число от 0 до 30;

R₁ и R₃ могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из H или из группы, включающей прямую или разветвленную C₁₋₅₀ насыщенную или ненасыщенную алифатическую группу, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси; C₁₋₈ алициклическую группу; одно или полициклическую арилзамещенную или незамещенную алифатическую группу; замещенную или незамещенную алифатической группой одно или полициклическую ароматическую группу; одно или полициклическую гетероциклическую группу;

одно или полициклическую гетероциклическую алифатическую группу;

C₁₋₁₀ алкил; арилсульфонил; или циано; и

R₂ и R₄ могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из группы, включающей прямую или разветвленную C₁₋₅₀ насыщенную или ненасыщенную алифатическую группу, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси;

C₁₋₈ алициклическую группу;

одно или полициклическую арилзамещенную или незамещенную алифатическую группу;

замещенную или незамещенную алифатической группой одно или полициклическую ароматическую группу;

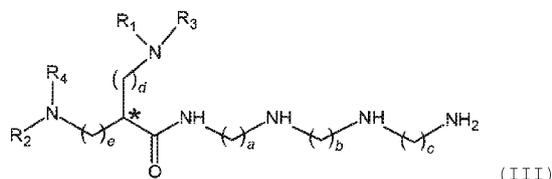
одно или полициклическую гетероциклическую группу; одно или полициклическую гетероциклическую алифатическую группу;

C₁₋₁₀ алкил; арилсульфонил; или циано.

Любая одна или несколько групп NH или NH₂ могут быть протонированы, чтобы обеспечить про-

тонируемую форму полиамина, за исключением групп NH, которые не являются основными, такие как группы NH, соседние с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образуют часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются.

В другом варианте осуществления РРА представляет собой протонированную форму полиамина формулы (III)



где a, b и c независимо представляют собой число от 1 до 10, и d и e независимо представляют собой число от 0 до 30;

R₁ и R₃ могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из H или из группы, включающей прямую или разветвленную C₁₋₅₀ насыщенную или ненасыщенную алифатическую группу, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси;

C₁₋₈ алициклическую группу;

одно или полициклическую арилзамещенную или незамещенную алифатическую группу;

замещенную или незамещенную алифатической группой одно или полициклическую ароматическую группу;

одно или полициклическую гетероциклическую группу;

одно или полициклическую гетероциклическую алифатическую группу;

C₁₋₁₀ алкил; арилсульфонил; или циано; и

R₂ и R₄ могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из группы, включающей прямую или разветвленную C₁₋₅₀ насыщенную или ненасыщенную алифатическую группу, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси;

C₁₋₈ алициклическую группу;

одно или полициклическую арилзамещенную или незамещенную алифатическую группу;

замещенную или незамещенную алифатической группой одно или полициклическую ароматическую группу;

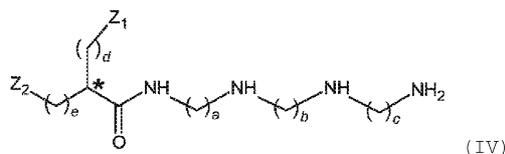
одно или полициклическую гетероциклическую группу;

одно или полициклическую гетероциклическую алифатическую группу;

C₁₋₁₀ алкил; арилсульфонил; или циано.

Любая одна или несколько групп NH или NH₂ могут быть протонированы, чтобы обеспечить протонированную форму полиамина, за исключением групп NH, которые не являются основными, такие как группы NH, соседние с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образуют часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются.

В другом варианте осуществления РРА представляет собой протонированную форму полиамина формулы (IV)



где a, b и c независимо представляют собой число от 1 до 10, и d и e независимо представляют собой число от 0 до 30;

Z₁ представляет собой NR₁R₃ и Z₂ выбран из -R₁, -CHR₁R₂ или -CR₁R₂R₃, или Z₂ представляет собой NR₁R₃ и Z₁ выбран из -R₁, -CHR₁R₂ или -CR₁R₂R₃, где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из H или из группы, включающей прямую или разветвленную C₁₋₅₀ насыщенную или ненасыщенную алифатическую группу, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси;

C₁₋₈ алициклическую группу;

одно или полициклическую арилзамещенную или незамещенную алифатическую группу;

замещенную или незамещенную алифатической группой одно или полициклическую ароматическую группу;

одно или полициклическую гетероциклическую группу;

одно или полициклическую гетероциклическую алифатическую группу;

C₁₋₁₀ алкил; арилсульфонил; или циано; и

R₃ выбран из группы, включающей прямую или разветвленную C₁₋₅₀ насыщенную или ненасыщенную алифатическую группу, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси;

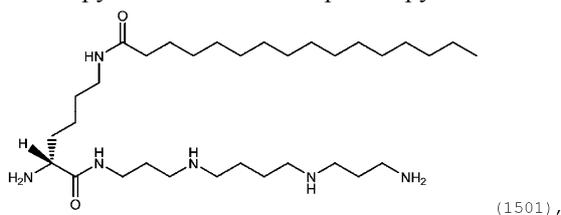
C₁₋₈ алициклическую группу; одно или полициклическую арилзамещенную или незамещенную алифатическую группу; замещенную или незамещенную алифатической группой одно или полицикличе-

скую ароматическую группу; одно или полициклическую гетероциклическую группу; одно или полициклическую гетероциклическую алифатическую группу;

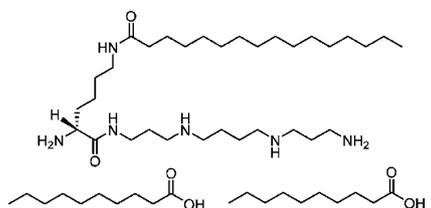
C_{1-10} алкил; арилсульфонил; или циано.

Любая одна или несколько групп NH или NH_2 могут быть протонированы, чтобы обеспечить протонированную форму полиамина, за исключением групп NH, которые не являются основными, такие как группы NH, соседние с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образуют часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются.

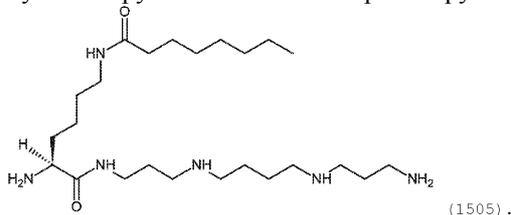
В другом варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму полиамина формулы (1501), где любая одна или несколько групп NH или NH_2 могут быть протонированы чтобы обеспечить протонированную форму PPA, за исключением групп NH, которые не являются основными, такие как группы NH, соседние с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образуют часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются.



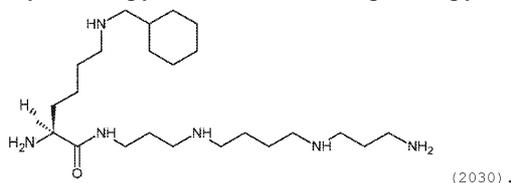
где пример соли образуется из компонентов, имеющих структурные формулы



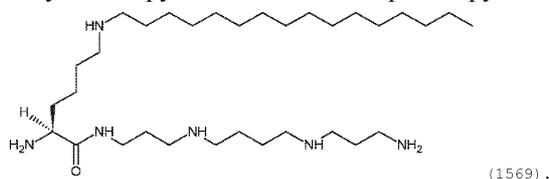
В другом варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму полиамина формулы (1505), где любая одна или несколько групп NH или NH_2 могут быть протонированы, чтобы обеспечить протонированную форму полиамина, за исключением групп NH, которые не являются основными, такие как группы NH, соседние с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образуют часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются.



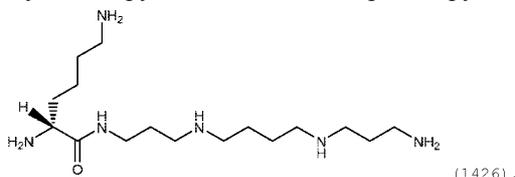
В другом варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму полиамина формулы (2030), где любая одна или несколько групп NH или NH_2 могут быть протонированы, чтобы обеспечить протонированную форму полиамина, за исключением групп NH, которые не являются основными, такие как группы NH, соседние с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образуют часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются.



В другом варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму полиамина формулы (1569), где любая одна или несколько групп NH или NH_2 могут быть протонированы, чтобы обеспечить протонированную форму полиамина, за исключением групп NH, которые не являются основными, такие как группы NH, соседние с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образуют часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются.



В одном варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму полиамина формулы (1426), где любая одна или несколько групп NH или NH₂ могут быть протонированы, чтобы обеспечить протонированную форму полиамина, за исключением групп NH, которые не являются основными, такие как группы NH, соседние с карбонильной группой, то есть группы NH, которые образуют часть амидной группы, поскольку такие группы NH не легко протонируются



Любой один или несколько, например, любые два, три, четыре, пять и т. д. из полиаминов формул (I)-(IV), 1426, 1501, 1505, 1569, 2030, DENSPm, DEHSpm, скваламина, деоксипергуалина, F14512, мозобила, триентина, гентамицина, полимиксина В, спермидина и 1,1'-[метилэтандиндилен]динитрилодигуанидина, который также известен как метилглиоксаль бис(гуанилгидразон) или MGBG, являются примерами полиаминов, которые в протонированной форме могут быть протонированным полиаминовым фармацевтическим агентом по настоящему изобретению. Другие соединения, имеющие некоторое количество аминогрупп и подходящую биологическую активность, также могут быть использованы для представления PPA по настоящему изобретению.

Гидрофобная карбоновая кислота

Как указывается в настоящем документе, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к солям катионных протонированных полиаминов в комбинации с анионными молекулами, содержащими карбоксилатную группу, присоединенную к гидрофобной части. Эти анионные частицы для удобства будут упоминаться в настоящем документе как гидрофобные карбоновые кислоты (HCA).

В одном варианте осуществления будет ли конкретное содержащее карбоксилат соединение являться HCA, зависит от растворимости в воде соответствующего соединения карбоновой кислоты. Другими словами, будет ли карбоксилатное соединение формулы R-C(=O)O являться HCA, зависит от растворимости в воде соответствующего соединения карбоновой кислоты формулы R-C(=O)OH. В различных вариантах осуществления HCA по настоящему изобретению представляет собой карбоксилатную форму соответствующей карбоновой кислоты, где содержащее карбоновую кислоту соединение имеет растворимость в воде менее 10 г/л, или менее 1 г/л, или менее 0,1 г/л, или менее 0,01 г/л, как определено при температуре 25°C и pH 7. Сведения о растворимости в воде соединений, содержащих карбоновую кислоту, могут быть найдены, например, в справочниках Yalkowsky SH, Dannenfelser RM; The AQUASOL database of Aqueous Solubility. Fifth ed., Tucson, AZ: Univ. AZ, College of Pharmacy (1992); Yalkowsky SH et al.; Arizona Data Base of Water Solubility (1989); и The Handbook of Aqueous Solubility Data, Second Edition, edited by Yalkowsky SH, He, Y, and Jain, P, CRC Press (2010).

В одном варианте осуществления HCA формулы R-C(=O)O⁻ характеризуется числом атомов углерода, образующих группу R. Например, в различных вариантах осуществления группа R имеет по меньшей мере 6 атомов углерода, или по меньшей мере 7 атомов углерода, или по меньшей мере 8 атомов углерода, или по меньшей мере 9 атомов углерода, или по меньшей мере 10 атомов углерода, или по меньшей мере 11 атомов углерода, или по меньшей мере 12 атома углерода, или по меньшей мере 13 атомов углерода, или по меньшей мере 14 атома углерода, или по меньшей мере 15 атомов углерода, или по меньшей мере 16 атомов углерода. Кроме того, или альтернативно, группа R может быть охарактеризована максимальным количеством атомов углерода, присутствующих в группе. Например, в различных вариантах осуществления группа R имеет не более чем 24 атома углерода, или не более чем 23 атома углерода, или не более чем 22 атома углерода, или не более чем 21 атом углерода, или не более чем 20 атомов углерода, или не более чем 19 атомов углерода, или не более чем 18 атомов углерода, или не более чем 17 атомов углерода, или не более чем 16 атомов углерода, или не более чем 15 атомов углерода, или не более чем 14 атомов углерода, или не более чем 13 атомов углерода, или не более чем 12 атомов углерода, или не более чем 11 атомов углерода, или не более чем 10 атомов углерода.

Когда HCA характеризуют в терминах числа атомов углерода, которые образуют группу R, характеристика может иметь вид диапазона атомов углерода. Например, группа R может представлять собой C₈-C₁₆ R группу, которая относится к группе R, имеющей по меньшей мере 8 атомов углерода и не более чем 16 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления группа R представляет собой C₈-C₁₄ R группу, или C₈-C₁₂ R группу, или C₈-C₁₀ R группу, или C₁₀-C₁₂ R группу, или C₁₀-C₁₄ R группу, или C₁₀-C₁₆ R группу, или C₁₀-C₁₈ R группу. Диапазон атомов углерода может быть выбран из любых двух значений между 8 и 24, где необязательно выбираются нечетные числа. В одном варианте осуществления группа R образована исключительно атомами углерода и водорода, где такая группа R может быть указана как углеводородная группа, и HCA, имеющие углеводородную группу R, могут быть указаны как HCA жирные кислоты.

Кроме того для указания числа атомов углерода в группе R, группа R может быть охарактеризована с точки зрения ее структуры. В одном варианте осуществления группа R представляет собой алифатиче-

скую группу, отличную от ароматической. В одном варианте осуществления группа R представляет собой углеводород с прямой цепью, то есть не содержит разветвлений. В другом варианте осуществления группа R представляет собой углеводород с разветвленной цепью, то есть содержит по меньшей мере одно разветвление, которая относится к углероду, связанному с 3 или 4 другими углеродами. В другом варианте осуществления группа R включает циклический компонент, такой как циклогексил, который может быть представлен либо в качестве заместителя на цепи, либо встроен в цепь, чтобы обеспечить структуру такую как C₁-C₆-углеводородная цепь-циклогексильный радикал-C₁-C₆-углеводородная цепь-C(=O)O-. В другом варианте осуществления углеводородная цепь является насыщенной, то есть не содержит двойной связи или тройной или ароматической связей. В другом варианте осуществления углеводородная цепь является ненасыщенной. В другом варианте осуществления углеводородная группа представляет собой алифатическую группу вместо того, чтобы включать ароматическую часть.

Жирные кислоты формулы R-COOH являются удобным предшественником солей НСА компонента формулы R-COC по настоящему изобретению. Необязательно, НСА является производным жирной кислоты, где жирная кислота представляет собой фармацевтический вид жирной кислоты. Подходящие жирные кислоты являются доступными из многих коммерческих источников. Например, Sigma-Aldrich (St. Louis, MI, USA) или Spectrum Chemical (New Brunswick, NJ, USA) предоставляют подходящие жирные кислоты.

Например, В одном варианте осуществления НСА представляет собой соответствующую карбоксилатную форму соединения жирной кислоты, такую как C₈-C₁₆ углеводородную жирную кислоту с прямой цепью. Примеры жирных кислот этого типа включают октановую кислоту (известную также как каприловая кислота), нонановую кислоту, декановую кислоту (известную также как каприновая кислота), ундекановую кислоту, додекановую кислоту (известную также как лауриновая кислота), тридекановую кислоту, тетрадекановую кислоту и гексадекановую кислоту. В одном варианте осуществления жирная кислота представляет собой октановую кислоту. В другом варианте осуществления жирная кислота представляет собой нонановую кислоту. В другом варианте осуществления жирная кислота представляет собой декановую кислоту. В другом варианте осуществления жирная кислота представляет собой ундекановую кислоту. В другом варианте осуществления жирная кислота представляет собой додекановую кислоту. В другом варианте осуществления жирная кислота представляет собой тридекановую кислоту. В другом варианте осуществления жирная кислота представляет собой тетрадекановую кислоту.

В качестве другого примера в одном варианте осуществления НСА представляет собой соответствующую карбоксилатную форму углеводородной группы, присоединенную к группе карбоновой кислоты, где углеводородная группа может представлять собой, например, алифатическую углеводородную группу, имеющую 8-18 или 10-16 атомов углерода. Такие углеводородные группы могут быть с прямой цепью, чтобы предоставить жирные кислоты, такие как октановая кислота, декановая кислота, додекановая кислота, тетрадекановая кислота и т. д., описанные выше. Альтернативно, такие углеводородные группы могут содержать одно или несколько разветвлений в углеродной цепи.

НСА может быть или может не быть фармацевтически активным агентом, хотя в одном варианте осуществления НСА не представляет собой фармацевтически активный агент.

Необязательно, НСА не представляет собой полипептид или белок, и необязательно ни РРА, ни НСА не представляют собой полипептид или белок. Необязательно, НСА не представляет собой полинуклеотид, и необязательно ни РРА, ни НСА не представляют собой полинуклеотид.

В одном варианте осуществления НСА является чистой. Другими словами НСА состоит более чем на 90 мас.%, или более чем на 95 мас.%, или более чем на 96 мас.%, или более чем на 97 мас.%, или более чем на 98 мас.%, или более чем на 99 мас.% из содержащих карбоксилат соединений, представленных в молекуле соли.

Хотя НСА может быть карбоксилатной формой жирной кислоты, НСА не обязательно представляет собой карбоксилатную форму жирной кислоты. Другие содержащие карбоновые кислоты соединения формулы R-COOH, которые могут давать НСА формулы R-C(=O)O-, включают холевую кислоту. В дополнительных вариантах осуществления могут быть использованы органические карбоновые кислоты с полиэтиленигликолевыми функциональными группам, то есть группа R в R-COOH может включать группу (CH₂-CH₂-O)_n, где n обозначает 1-20. В одном варианте осуществления НСА может содержать более чем одну карбоксилатную группу, например, она может представлять собой дикарбоксилат или трикарбоксилат НСА, где примеры включают щавелевую и лимонную кислоты. В одном варианте осуществления соли по настоящему изобретению образуются между протонированным полиамином и липид-сульфонатом, образованным из липид-сульфоновой кислоты.

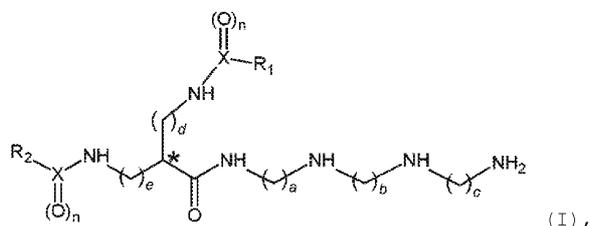
Комбинация полиамина и карбоновой кислоты

Как указывается в настоящем документе, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к солям катионных протонированных полиаминов и анионных гидрофобных карбоксилатов. Соли необязательно могут обозначаться термином (полиамин mH⁺) (R-COO)_m, где m обозначает 1, когда соль представляет собой монокарбоксилатную соль, m обозначает 2, когда соль представляет собой дикарбоксилатную соль, m обозначает 3, когда соль представляет собой трикарбоксилатную соль, m обозначает 4, когда соль представляет собой тетракарбоксилатную соль и т. д. Группа R выбрана таким об-

разом, чтобы соединение формулы R-COOH являлось гидрофобным (липофильным), то есть не очень хорошо растворимым в воде и, необязательно, может быть описано как нерастворимое в воде, где примеры групп R имеют от около 9 атомов углерода (например, каприновая кислота) вплоть до около 23 атомов углерода (например, холевая кислота). Полиамин будет в протонированной форме, где, как правило, более основные аминогруппы будут протонированы первыми, где третичные аминогруппы являются обычно более основными, чем вторичные аминогруппы, и вторичные аминогруппы являются обычно более основными, чем первичные аминогруппы.

Состав солей по настоящему изобретению будет в значительной степени зависеть от конкретных компонентов, используемых для получения соли, и относительных количеств компонентов, которые используются для получения соли. Как правило, при получении солей полиаминовый компонент может быть предоставлен в виде нейтрального свободного основания или в виде заряженной соли, которая включает противоион и, более конкретно, анион. Аналогично, карбоксилатный компонент может быть представлен в виде нейтральной свободной формы карбоновой кислоты или в виде формы с заряженной солью, которая включает противоион и, более конкретно, катион. Заряженная солевая форма полиамина может быть названа кислотно-аддитивной солью полиамина, тогда как форма заряженной соли гидрофобного карбоксилата может быть названа основно-аддитивной солью карбоновой кислоты. Эти соли могут быть получены способами, описанными в настоящем документе. Терапевтически приемлемая соль по настоящему изобретению включает полиаминовый фармацевтический агент в катионной (протонированной) форме и фармацевтически приемлемые виды гидрофобной карбоновой кислоты в анионной (депротонированной) форме, такие как описаны в настоящем изобретении.

Например, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соли, образованной между органической катионной частицей и органической анионной частицей. Катионная частица представляет собой протонированный полиаминовый фармацевтический агент, который относится к фармацевтическому агенту, имеющему по меньшей мере одну аминогруппу в протонированной форме. Анионная частица представляет собой депротонированную карбоновую кислоту, относящуюся к карбоновой кислоте, которая передала свой кислотный протон полиаминовому фармацевтическому агенту, обеспечивая таким образом протонированный фармацевтический агент и депротонированную карбоновую кислоту. Соль, необязательно, может быть в виде твердой лекарственной формы, подходящей для введения пациенту в терапевтическом способе. Необязательно, анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой карбоксилатную форму жирной кислоты, выбранной из C₈-C₁₈ жирных кислот; катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой протонированную форму терапевтически эффективного полиамина, где полиамин не включает пептиды или белки; и/или катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент содержит от 2 до 4 аминогрупп, которые способны независимо протонироваться в воде, и по меньшей мере одна из этих протонируемых аминогрупп протонирована для предоставления катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента. Соль, кроме того, может быть независимо описана одним или несколькими из следующих: соль содержит два моля анионного гидрофобного карбоксилата на каждый один моль катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента; катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой протонированную форму полиамина формулы (I), и анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой карбоксилатную форму жирной кислоты, выбранной из C₈-C₁₄ жирных кислот,



где, a, b и c независимо представляют собой число от 1 до 10; d и e независимо представляют собой число от 0 до 30; каждый X независимо представляет собой атом углерода (C) или серы (S); R₁ и R₂ независимо выбраны из H или из группы, включающей:

- (i) прямую или разветвленную C₁₋₅₀ насыщенную или ненасыщенную алифатическую группу, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси;
- (ii) C₁₋₈ алициклическую группу;
- (iii) одно или поли арилзамещенную или незамещенную алифатическую группу;
- (iv) замещенную или незамещенную алифатической группой одно или полициклическую ароматическую группу;
- (v) одно или полициклическую гетероциклическую группу;
- (vi) одно или полициклическую гетероциклическую алифатическую группу;
- (vii) C₁₋₁₀ алкил;
- (viii) арилсульфонил;

(ix) или циано; или

(x) $R_2X(O)_n$ -заменен на H;

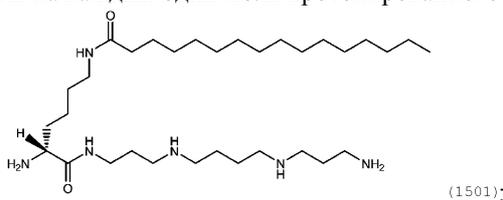
где * указывает положение хирального углерода; и

где, если X представляет собой C, тогда n обозначает 1;

если X представляет собой S, тогда n обозначает 2; и,

если X представляет собой C, тогда группа XO может представлять собой CH_2 , так что n обозначает 0;

необязательно, катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой ди-протонированную форму полиамина формулы АМХТ 1501, и анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой депротонированную каприновую кислоту, и соль содержит два моля депротонированной каприновой кислоты на каждый один моль протонированного АМХТ 1501 формулы



соль находится в смеси не более с чем 5 мас.% любого другого твердого или жидкого химического соединения; соль представлена в виде фармацевтической композиции; соль представлена в виде фармацевтической композиции для введения дозы в твердом виде.

В удобном способе получения солей по настоящему изобретению комбинация полиамина и жирной кислоты или другой гидрофобной карбоновой кислоты не включает никаких дополнительных анионов или катионов. Такая комбинация может быть получена путем объединения формы свободного основания полиамина со свободной кислотной формой жирной кислоты или НСА. Комбинация будет находиться в форме соли, где соль образуется между протонированным полиамином и депротонированной жирной кислотой (или депротонированной НСА). Таким образом, удобный способ получения солей по настоящему изобретению состоит в том, чтобы объединить незаряженное полиаминовое фармацевтическое средство с незаряженной гидрофобной карбоновой кислотой в растворителе в условиях переноса протонов с образованием соли положительно заряженного полиаминового фармацевтического агента, то есть катионного полиаминового фармацевтического агента, и отрицательно заряженного гидрофобного карбоксилата, то есть анионного гидрофобного карбоксилата, и отделение соли от растворителя.

Например, удобный способ получения солей по настоящему изобретению влечет за собой объединение формы свободного основания полиамина со свободной кислотной формой гидрофобной карбоновой кислоты в растворителе, которая позволяет передавать протоны с участием карбоновой кислоты и полиамина. Таким образом, настоящее изобретение относится к способу, включающему: объединение полиамина, гидрофобной карбоновой кислоты и растворителя с получением раствора; и затем выделение твердого остатка из раствора, где остаток содержит соль, образованную между полиамином и гидрофобной карбоновой кислотой. Необязательно, способ может дополнительно характеризоваться любым одним или несколькими (например, любыми двумя, любыми тремя, любыми четырьмя) признаками из описанных далее.

Полиамин представляет собой фармацевтически активный полиамин, такой как определен в настоящем документе. Например, в способе могут быть использованы любые из полиаминов формул (I)-(IV), 1426, 1501, 1505, 1569, 2030, DENSpm, DEHSpm, скваламина, деоксипергуалина, F14512, мозобила, триентина, гентамицина, полимиксина В, mgBG и спермидина. Гидрофобная карбоновая кислота представляет собой любую из гидрофобных карбоновых кислот, определенных в настоящем документе. Например, гидрофобная карбоновая кислота может обладать растворимостью в воде менее чем 10 г/л вода, может иметь формулу $R-COOH$, где R содержит 6-20 атомов углерода, или 8-16 атомов углерода, или 10-14 атомов углерода, или может быть жирной кислотой, выбранной из октановой кислоты, декановой кислоты, додекановой кислоты, тетрадекановой кислоты и гексадекановой кислоты. Гидрофобная карбоновая кислота может представлять собой смесь гидрофобных карбоновых кислот. Для получения соли PPA-НСА высокой степени чистоты, каждый из полиамина и гидрофобной карбоновой кислоты может быть высокой степени чистоты, например, один или оба компонента могут быть, например, по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 99,5% чистоты в расчете на массу. Один или оба, полиамин и гидрофобная карбоновая кислота, могут быть фармацевтической степени чистоты, полученной с помощью GMP. В одном варианте осуществления полиамин представляет собой АМХТ 1501, и гидрофобная карбоновая кислота представляет собой каприновую кислоту.

Полиамин и гидрофобная карбоновая кислота могут быть объединены в относительных количествах, обеспечивая таким образом желаемую стехиометрию соли. Например, если желательна 1:1 молярная стехиометрия соли PPA-НСА, тогда с растворителем объединят равные или приблизительно равные молярные количества полиамина и гидрофобной карбоновой кислоты. Таким образом, в одном варианте

осуществления около 1,0 моль, например, 0,9-1,1 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина. Если желательна 1:2 молярная стехиометрия соли РРА-НСА, тогда точно или около 2,0 моль, например, 1,8-2,2 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина. Если желательна 1:3 молярная стехиометрия соли РРА:НСС, тогда точно или около 3,0 моль, например, 2,7-3,3 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина. Если желательна 1:4 молярная стехиометрия соли РРА-НСА, тогда точно или около 4,0 моль, например, 3,6-4,4 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина. В одном варианте осуществления 1 моль полиамина АМХТ 1501 объединяют с 2 моль гидрофобной карбоновой кислоты каприновой кислоты. Для ясности, когда дается ссылка, например, на объединение 1,8-2,2 молей гидрофобной карбоновой кислоты с каждым 1,0 моль полиамина, это исключает объединение менее чем около 1,8 моль или более чем около 2,2 моль гидрофобной карбоновой кислоты с каждым 1,0 моль полиамина.

Растворитель должен облегчать перенос протона между гидрофобной карбоновой кислотой и полиамином. Например, растворитель может представлять собой чистый полярный протонный растворитель, или он может представлять собой смесь растворителей, содержащую полярный протонный растворитель. Подходящий полярный протонный растворитель представляет собой воду, например, воду, выбранную из деионизированной воды и дистиллированной воды. Другим подходящим полярным протонным растворителем является спирт с короткой цепью, например, метанол или этанол. В одном варианте осуществления 1 моль полиамина АМХТ 1501 объединяют с 2 моль гидрофобной карбоновой кислоты каприновой кислоты в растворителе, выбранном из воды и метанола.

Для того, чтобы получить раствор, компоненты могут быть объединены в любом порядке. Например, полиамин и гидрофобная карбоновая кислота могут быть добавлены в растворитель, обеспечивая таким образом раствор. В одном варианте осуществления полиамин растворяют в растворителе, и затем в раствор из растворителя и полиамина постепенно добавляют гидрофобную карбоновую кислоту. Способ может быть выполнен в периодическом или непрерывном режиме. В периодическом режиме контейнер получает полную загрузку из растворителя, полиамина и гидрофобной карбоновой кислоты, соль образуется в контейнере. Полиамин, гидрофобную карбоновую кислоту и растворитель можно комбинировать в одном растворе, другими словами, в растворе нет нерастворимого материала. Как правило, полиамин, гидрофобная карбоновая кислота и растворитель объединяют при температуре в пределах 10-30°C, хотя могут использоваться другие температуры. В непрерывном режиме методы непрерывного потока могут быть использованы для получения и выделения описанных форм солей РРА:НСА. Использование имеющегося проточного аппарата, где растворы свободного основания полиамина в подходящем растворителе, таком как метанол, смешивают с соразтворителем, в котором соль не растворяется, таким как ацетонитрил, в аппарате проточной ячейки, позволяет получать нерастворимую или растворимую формы соли РРА:НСА.

После образования соли растворитель отделяют от соли, чтобы получить остаток, который представляет собой или включает соль. Когда растворитель является не слишком летучим, то он может быть удален из раствора способом, таким как упаривание или дистилляция, для того, чтобы выделить остаток из раствора. В качестве другого варианта в раствор может быть добавлен соразтворитель (примером является ацетонитрил), после чего осадок выпадает из раствора, и полученный раствор указывается как супернатант. Таким образом, соразтворитель может быть указан как нерастворитель, так как соль не растворяется в нерастворителе. Осадок, также называемый остатком, может быть отделен от остатка, например декантацией, чтобы выделить остаток из раствора. В качестве еще другого варианта, раствор может быть охлажден до температуры, при которой соль больше не растворима в растворителе, и таким образом образуется остаток в виде осадка.

Как и в случае, когда для образования осадка используют соразтворитель, супернатант можно отделить от остатка, чтобы выделить остаток из раствора.

В одном варианте осуществления остаток содержит по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99% по массе соли. Другими словами по меньшей мере 50% массы остатка представляют собой соль РРА-НСА, или по меньшей мере 95% массы остатка представляют собой соль РРА-НСА, или по меньшей мере 99% массы остатка представляют собой соль РРА-НСА. Например, для получения этого выхода, большинство или весь растворитель удаляют из остатка, так что по существу он не содержит растворителя. Также, В одном варианте осуществления остаток содержит только РРА:НСА и не содержит других веществ, или содержит другие вещества только в незначительном количестве (например, менее чем 1, или менее чем 2, или менее чем 3 мас.%), такие как остаточное количество полиамина или остаточное количество гидрофобной карбоновой кислоты. В растворителе, однако, могут быть объединены другие вещества, например, консервант или противомикробный агент, так что остаток не полностью состоит из РРА:НСА. В одном варианте осуществления остаток содержит незначительное количество или вообще не содержит (например, менее чем 1, или менее чем 2, или менее чем 3 мас.%) неорганическое соединение, такое как хлорид или фосфат. В одном варианте осуществления остаток состоит из или по существу состоит из полиамина, гидрофобной карбоновой кислоты и образованной между ними соли.

Когда образуется остаток, он или его часть могут быть объединены с дополнительными компонентами, как описано в настоящем документе, для того, чтобы получить фармацевтическую композицию, подходящую для введения субъекту, например, перорально. Эти дополнительные компоненты могут включать разбавители, например, лактозу и микрокристаллическую целлюлозу, разрыхлители, например, натрий крахмал гликолят и натрий кроскармеллоза, связующие, например, PVP и НРМС, лубриканты, например, стеарат магния, и глиданты, например, коллоидный SiO₂. Например, способ может дополнительно включать образование твердой лекарственной формы, выбранной из пилюли, таблетки, капсулы, лепешки, каплеты и пастилки, из остатка или его части. Соль РРА-НСА может быть в стерильной форме, чтобы ее можно было использовать при изготовлении фармацевтического агента.

Как указано выше, заряженная форма полиамина и/или заряженная форма гидрофобной карбоновой кислоты может быть использована в качестве реагента для получения РРА:НСА по настоящему изобретению.

Кислотно-аддитивная соль полиамина может быть образована путем приведения полиамина в контакт с подходящей неорганической или органической кислотой в условиях, известных специалисту. Кислотно-аддитивная соль может быть, например, образована с использованием неорганической кислоты. Подходящие неорганические кислоты могут быть выбраны из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Кислотно-аддитивная соль также может быть образована с использованием органической кислоты. Подходящие органические кислоты могут быть выбраны из группы, состоящей из трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты и пара-толуолсульфоновой кислоты.

Основно-аддитивную соль карбоновой кислоты можно получить путем приведения карбоновой кислоты в контакт с подходящим неорганическим или органическим основанием в условиях, известных специалисту в данной области. Подходящие неорганические основания, которые образуют подходящие основно-аддитивные соли, включают гидроксидную форму лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Подходящие органические основания, которые образуют подходящие аддитивные соли основания, включают алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин, алкиламмоний и аммиак.

В удобном способе получения солей по настоящему изобретению полиамин предоставлен в виде формы его свободного основания, тогда как карбоновая кислота предоставляется в виде ее протонированной кислотной формы, и эти компоненты смешивают вместе. В этом случае, в зависимости от стехиометрии компонентов, объединение полиамина и карбоновой кислоты может приводить к образованию четырех продуктов: полиамина, карбоновой кислоты, катиона и аниона. Катион может быть выбран, например, из протона, аммония, натрия и кальция. Анион может быть выбран, например, из гидроксида, карбоксилата и галогенида, такого как фторид, хлорид и йодид. После смешивания катион и анион образуют соль, и полиамин и карбоновая кислота образуют соль по настоящему изобретению, предполагая, что смешивание проводят в условиях, которые обеспечивают образование соли РРА:НСА, что обычно требует присутствия воды.

Комбинация полиамина (в заряженной или незаряженной форме) и карбоновой кислоты (в заряженной или незаряженной форме) может быть охарактеризована в терминах молярного отношения двух компонентов. Далее в обсуждении термин "полиамин" относится как к заряженному, так и незаряженному полиамину, а термин "карбоновая кислота" относится как к заряженной, так и к незаряженной карбоновой кислоте. Относительные количества полиамина и карбоновой кислоты, присутствующие в композиции, могут варьироваться. Кроме того, относительные количества могут отражать число аминокрупп, присутствующих в полиамине. Как упоминалось ранее, в одном варианте осуществления полиамин имеет две аминокруппы, тогда как в другом варианте осуществления полиамин имеет три аминокруппы, и в еще одном варианте осуществления полиамин имеет четыре аминокруппы, тогда как в еще одном варианте осуществления полиамин имеет пять аминокрупп и в еще одном варианте осуществления полиамин имеет шесть или более аминокрупп, где аминокруппы выбраны из первичных, вторичных и третичных аминов, независимо выбранных в каждом случае. Аминовые группы представляют собой так называемые протонируемые аминокруппы, которые относятся к аминокруппе, которая способна связываться с протоном с образованием заряженных продуктов аммония. NH-группы, смежные с карбонильной группой, то есть амидные группы, не являются протонируемыми аминокруппами, поскольку протонированная форма амидной группы является неустойчивой. Специалист в органический химик знает и/или может легко определить, используя известные методы, какие аминокруппы могут быть протонированы в разбавленном растворе протонной кислотой. Вообще первичные, вторичные и третичные аминокруппы обычно являются протонируемыми.

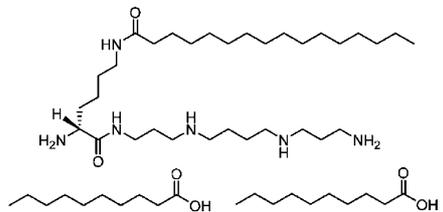
В одном варианте осуществления каждый моль полиамина связан с 1 или с примерно 1 моль НСА с образованием примера соли по настоящему изобретению. Пример соли обычно получают путем объединения 1 моля РРА с 1 моль НСА, так что соль имеет молярное отношение 1:1 или примерно 1:1 РРА к

НСА. Однако настоящее изобретение также предусматривает, что более или менее 1 моль НСА можно комбинировать с каждым 1 молем РРА. В такой ситуации полученная соль 1:1 РРА:НСА, необязательно обозначаемая как РРА:(НСА)₁, может находиться в смеси с непротонированным РРА или дипротонированным РРА, в зависимости от того, сколько НСА сочетается с РРА. Например, композиция по настоящему изобретению может включать соль, имеющую молярное отношение РРА к НСА 1:1, где эта соль находится в комбинации с непротонированным полиамином. Кроме того, настоящее изобретение относится к соли, имеющей молярное отношение РРА к НСА 1:2, необязательно обозначаемое как РРА:(НСА)₂, где эта соль может быть в комбинации с солью, имеющей молярное отношение РРА к НСА 1:1. В одном варианте осуществления каждый моль полиамина связан с 2 или с примерно 2 молями НСА с образованием соли по настоящему изобретению. Такая соль имеет молярное отношение РРА к НСА 1:2 или примерно 1:2. Кроме того, настоящее изобретение относится к соли, имеющей молярное отношение РРА к НСА 1:3, необязательно обозначаемой как РРА:(НСА)₃, где эта соль находится в комбинации с солью, имеющей молярное отношение РРА к НСА 1:2, необязательно обозначаемой как РРА:(НСА)₂, чтобы обеспечить смесь РРА:(НСА)₃/РРА:(НСА)₂.

Относительные количества полиамина и карбоновой кислоты могут быть описаны в терминах эквивалентов, где 1 моль полиамина с 5 аминогруппами содержит 5 эквивалентов амина, и 1 моль карбоновой кислоты с 1 группой карбоновой кислоты содержит 1 эквивалент карбоновой кислоты. Например, когда полиамин представляет собой АМХТ 1501, в молекуле присутствуют четыре аминогруппы. В одном варианте осуществления изобретения два моль АМХТ 1501 объединяют с 1 молем карбоновой кислоты, так что полиамин и карбоновая кислота объединяются в эквивалентном соотношении 8:1 (8 эквивалентов аминогрупп и 1 эквивалент карбоксильных групп). В другом варианте осуществления изобретения 1 моль АМХТ 1501 объединяют с 4 молями карбоновой кислоты, так что полиамин и карбоновая кислота объединяются в эквивалентном соотношении 1:1. В качестве еще одного примера 1 моль АМХТ 1501 объединяют с 8 молями карбоновой кислоты, так что полиамин и карбоновую кислоту объединяют в эквивалентном соотношении 1:2 (имеется 4 аминогруппы для каждых 8 карбоксильных групп, что обеспечивает 1:2). Таким образом, в качестве иллюстрации, соль АМХТ 1501:(каприновая кислота)₂, то есть соль дикаприната АМХТ 1501, может находиться в смеси, например, с небольшим количеством соли АМХТ 1501:(каприновая кислота)₁, то есть монокапринатной соли АМХТ 1501 и/или с небольшим количеством соли АМХТ 1501:(каприновая кислота)₃, т. е. трикапринатной соли АМХТ 1501. Аналогично, соль АМХТ 1501:(каприновая кислота)₁ может быть в смеси, например, с небольшим количеством АМХТ 1501 и/или небольшим количеством соли АМХТ 1501:(каприновая кислота)₂. В этом примере АМХТ 1501 используется в качестве примера полиамина, однако другие полиамины, как описано в настоящем документе, могут быть заменены на АМХТ 1501 в этом примере.

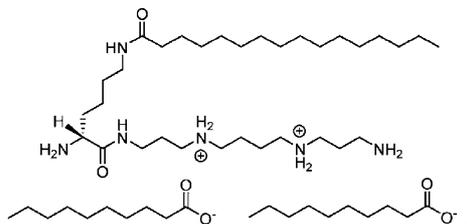
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соли по настоящему изобретению, где способ включает объединение полиаминового фармацевтического агента, гидрофобной карбоновой кислоты и растворителя с тем, чтобы обеспечить раствор; и выделение твердого остатка из раствора, где твердый остаток содержит соль по настоящему изобретению. Необязательно, способ может быть описан с помощью одного или нескольких из указанных признаков: растворитель содержит воду, метанол или их комбинацию; 1,8-2 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиаминового фармацевтического агента; твердый остаток образован осаждением из раствора; способ, кроме того, включает введение твердого остатка или его части в состав твердой лекарственной формы фармацевтического агента.

Далее представлены дополнительные примеры вариантов осуществления солей РРА:НСА по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции дикаприната АМХТ 1501, которая представляет собой солевую форму компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:

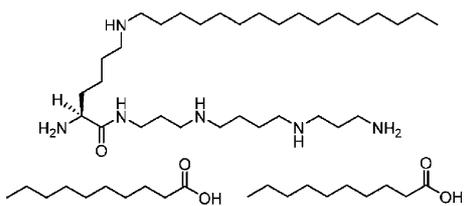


где компоненты образуют дикапринатную соль полиамина и каприновой кислоты. Дикапринат АМХТ 1501 может быть обозначен термином (АМХТ 1501 2Н⁺) (R-СОС)₂, где R представляет собой С₉, например, n-нонил. Обычно R-СООН не очень растворим в воде и может быть описан как нерастворимый в воде, где примеры групп R имеют от около 9 атомов углерода (например, каприновая кислота) вплоть до около 23 атомов углерода (например, хеновая кислота). Дикапринатная соль может включать любые две первичные и вторичные аминогруппы, представленные, как показано на полиамине, в протонированной форме. Например, обе первичные аминогруппы могут быть протонированы, или обе вторичные аминогруппы могут быть протонированы, или одна первичная и одна вторичная аминогруппа могут

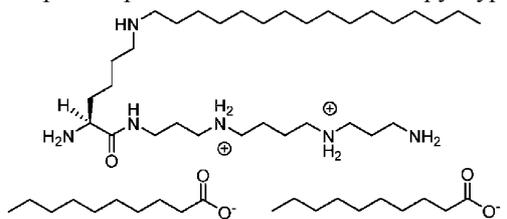
быть протонированными. Как правило, более основные аминогруппы будут протонированы первыми, где третичные аминогруппы являются обычно более основными, чем вторичные аминогруппы, и вторичные аминогруппы являются обычно более основными, чем первичные аминогруппы. Одна такая структура показана ниже:



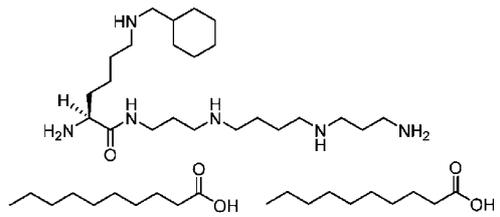
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции дикаприната АМХТ 1569, которая представляет собой солевую форму компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:



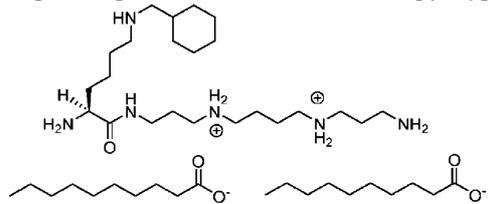
где компоненты образуют дикапринатную соль полиамина и каприновой кислоты. Дикапринатная соль может включать любые две из первичных и вторичных аминогрупп, представленных, как показано на полиамине, в протонированной форме. Например, обе первичные аминогруппы могут быть протонированы, или обе вторичные аминогруппы могут быть протонированы, или одна первичная и одна вторичная аминогруппа могут быть протонированными. Одна такая структура показана ниже:



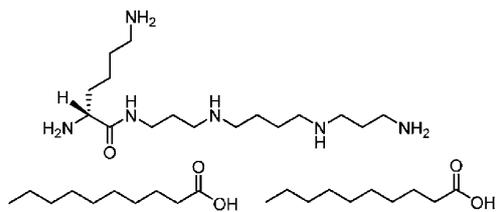
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции дикаприната АМХТ 2030, которая представляет собой солевую форму компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:



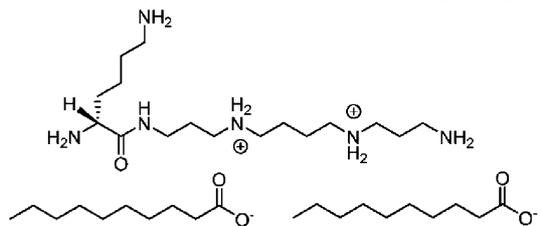
где компоненты образуют дикапринатную соль полиамина и каприновой кислоты. Дикапринатная соль может включать любые две из первичных и вторичных аминогрупп, представленных, как показано на полиамине, в протонированной форме. Например, обе первичные аминогруппы могут быть протонированы, или обе вторичные аминогруппы могут быть протонированы, или одна первичная и одна вторичная аминогруппа могут быть протонированными. Одна такая структура показана ниже:



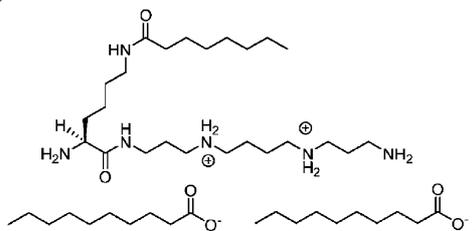
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции дикаприната АМХТ 1426, которая представляет собой солевую форму компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:



где компоненты образуют дикапринатную соль полиамина и каприновой кислоты. Дикапринатная соль может включать любые две из первичных и вторичных аминогрупп, представленных, как показано на полиамине, в протонированной форме. Например, обе первичные аминогруппы могут быть протонированы, или обе вторичные аминогруппы могут быть протонированы, или одна первичная и одна вторичная аминогруппы могут быть протонированными. Одна такая структура показана ниже:



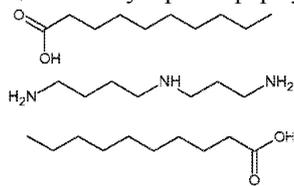
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции дикаприната AMXT 1505, которая представляет собой солевую форму полиамина AMXT 1505 и двух каприновых кислот, где соль является такой, как показано ниже:



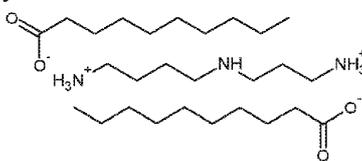
В одном варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму полиамина, известного как DENSPm, где любая одна или несколько групп NH в DENSPm могут быть протонированы и ассоциированы с HCA, чтобы предоставить протонированную форму полиамина. В одном варианте осуществления одна из четырех групп NH, присутствующих в DENSPm, является протонированной и ассоциированной с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления две группы NH из DENSPm являются протонированными и ассоциированными с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления три группы NH, присутствующие в DENSPm, являются протонированными и ассоциированными с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. В еще одном варианте осуществления все четыре группы NH, присутствующие в DENSPm, являются протонированными и ассоциированными с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. Хотя такая соль по настоящему изобретению будет обязательно содержать DENSPm в протонированной форме, ассоциированной по меньшей мере с одной HCA, соль также может быть ассоциирована с другими соединениями, указанными в настоящем документе, например, с молекулами растворителя и/или не-HCA анионными соединениями.

В одном варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму полиамина, известного как скваламин, где любая одна или несколько NH и NH₂ групп скваламина могут быть протонированы и ассоциированы с HCA, чтобы обеспечить протонированную форму полиамина. В одном варианте осуществления одна из двух групп NH, присутствующих в скваламине, является протонированной и ассоциированной с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления две группы NH скваламина являются протонированными и ассоциированными с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления группа NH₂, присутствующая в скваламине, является протонированной и ассоциированной с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. В еще одном варианте осуществления одна из групп NH и группа NH₂, присутствующие в скваламине, являются протонированными и ассоциированными с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. В еще одном варианте осуществления как группы NH, так и группа NH₂, присутствующие в скваламине, являются протонированными и ассоциированными с HCA, образуя таким образом соль по настоящему изобретению. Хотя такая соль по настоящему изобретению обязательно будет содержать скваламин в протонированной форме, ассоциированной по меньшей мере с одной HCA, соль также может быть ассоциирована с другими соединениями, указанными в настоящем документе, например, молекулами растворителя и/или не-HCA анионными соединениями.

группы и одна NH группа, присутствующие в спермидине, являются протонированными и ассоциированными с HCA для того, чтобы получить соль по настоящему изобретению. Хотя такая соль по настоящему изобретению обязательно будет содержать спермидин в протонированной форме, ассоциированной по меньшей мере с одной HCA, соль также может быть ассоциирована с другими соединениями, указанными в настоящем документе, например, молекулами растворителя и/или не-HCA анионными соединениями. В одном варианте осуществления PPA представляет собой протонированную форму спермидина, имеющего формулу, показанную ниже, где любая одна или несколько групп NH или NH₂ могут быть протонированы, чтобы обеспечить протонированную форму спермидина. Например, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к дикапринату спермидина, который представляет собой солевую форму компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:



например, солевая форма формулы



Вышеприведенные примеры представляют собой соли PPA:HCA по настоящему изобретению, которые могут быть получены способами, описанными в настоящем изобретении. Как правило, соли PPA:HCA могут быть легко получены путем нейтрализации кислоты (компонента HCA) основанием (компонент PPA) в подходящем растворителе, таком как вода. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей PPA, HCA и подходящий растворитель, обеспечивающий образование соли между PPA и HCA, например, вода, метанол и их смеси, а также к композиции, состоящей в основном из PPA, HCA и подходящего растворителя. Такая композиция предоставит соль по настоящему изобретению в растворе, из которого может быть выделена соль по настоящему изобретению.

Фармацевтические составы

Соли по настоящему изобретению могут вводиться пероральным, парентеральным (например, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутривенным, внутривенным путями введения, внутрикожной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с помощью имплантата), с помощью ингаляционного спрея, назальным, вагинальным, ректальным, подъязычным или местным путями введения. Соли могут быть составлены отдельно или вместе в виде соответствующих единичных лекарственных доз, также известных как лекарственные формы, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые инертные (то есть биологически неактивные) компоненты, такие как носители, адъюванты и несущие среды для лекарственных веществ, подходящие для каждого пути введения. Помимо лечения теплокровных животных, таких как мыши, крысы, лошади, крупный рогатый скот, овец, собак, кошек, обезьян и т. д., соли по изобретению являются эффективными для использования у людей.

Фармацевтические композиции для введения солей по этому изобретению могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в фармацевтике. Научная область фармацевтики ориентирована на доставку фармацевтических агентов в форме, которая максимизирует пользу для пациента, которого лечат. Не ограничиваясь теорией, состав полиаминовых лекарственных средств в виде их солей карбоновых кислот может повысить липофильность полученной солевой композиции, облегчая поглощение компонентами клеток желудочно-кишечного тракта лечимых животных. Действительно, в желудочно-кишечном тракте млекопитающих используется секреция желчных кислот для облегчения поглощения питательных веществ из более липофильных компонентов пищи.

Все способы включают стадию приведения активного ингредиента, то есть соли по настоящему изобретению, в ассоциацию или комбинацию с инертными компонентами, которые составляют один или несколько вспомогательных ингредиентов. Обычно фармацевтические композиции получают путем равномерного и тщательного приведения соли по настоящему изобретению в ассоциацию с жидким носителем или тонкоизмельченным твердым носителем, или ими обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта в желаемый состав. В фармацевтической композиции активная соль по настоящему изобретению включается в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта на процесс или состояние заболеваний. Используемый в настоящем документе термин "композиция" предназначен для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты, необязательно, в определенных количествах, а также любого продукта, который прямо или косвенно приводит к комбинации указанных ингредиентов в

указанных количествах.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой твердую лекарственную форму, предназначенную для перорального применения. По многим причинам пероральная композиция, и, в частности, твердая пероральная лекарственная форма, является выгодной и удобной как для пациента, так и для практикующего врача, ответственного за организацию терапевтического режима. Композиция для ухода за полостью рта позволяет избежать осложнений, затрат и неудобств при введении с помощью внутривенного введения или инфузии, которые должны выполняться медицинским специалистом в больнице или амбулаторно, где он или она подвергаются больничным инфекциям и болезням. В частности, пациенты, проходящие лечение от злокачественного новообразования, могут быть лицами с ослабленным иммунитетом и особенно восприимчивыми к больничным инфекциям и болезням. Пероральная композиция, такая как пилюля или таблетка, может приниматься за пределами стационара, что повышает возможность легкого использования и соблюдения пациентом инструкций по приему агента. Это позволяет пациенту избегать инфекционных рисков, связанных с внутривенным введением и посещением больницы. Кроме того, пероральная доставка может избежать пика высокой концентрации и быстрог клиренса, связанного с внутривенной болюсной дозой.

Примеры твердых пероральных лекарственных форм включают пилюли, таблетки, капсулы, гранулы и микросферы, любые из них могут включать энтеросолюбильное покрытие для защиты фармацевтической композиции от разложения кислотой в желудке или для максимальной доставки в отделы кишечника, где поглощение повышено. Твердая лекарственная форма может быть жевательной или проглатываемой или иметь любую подходящую принимаемую внутрь форму. В одном варианте осуществления твердая лекарственная форма содержит мало или вообще не содержит воду, например, менее 0,1 мас.% воды, или менее 0,2 мас.% воды, или менее 0,3 мас.% воды, или менее 0,4 мас.% воды, или менее 0,5 мас.% воды, или менее 1 мас.% воды, или менее 1,5 мас.% воды, или менее 2 мас.% воды.

Твердые лекарственные формы могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для изготовления фармацевтических композиций. Такие композиции могут содержать один или несколько инертных компонентов, где примерные инертные компоненты могут быть выбраны из группы подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервирующих агентов, чтобы обеспечить фармацевтически элегантные и с привлекательным вкусом агенты. Твердые лекарственные формы по настоящему изобретению содержат соль по настоящему изобретению в необязательной смеси с инертными и нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые пригодны для изготовления твердой лекарственной формы.

Эксципиенты для твердых лекарственных форм хорошо известны в данной области и выбраны для обеспечения различных преимуществ, включая простоту введения субъекту, улучшенное соблюдение пациентом инструкций по приему исследуемого препарата, консистенцию и регулирование биодоступности лекарственного средства, способствование улучшенной биодоступности, улучшенную стабильность АРІ, включая защиту от разложения, и способствовать простоте производства надежного и воспроизводимого физического продукта. Эксципиенты обычно подразделяются на различные функциональные классификации, в зависимости от роли, которую они должны играть в составе. Для твердых лекарственных форм обычные роли эксципиентов и примеры веществ, которые выполняют эту роль, представляют собой разбавители, например, лактозу и микрокристаллическую целлюлозу, разрыхлители, например, натрий-крахмалгликолят и натрий-кроскармеллоза, связующие вещества, например, ПВП и ГПМЦ, лубриканты, например, стеарат магния, и глиданты, например, коллоидный SiO₂. Таблетки и капсулы часто содержат разбавитель, наполнитель или объемобразующий агент, например, лактозу. Эксципиенты, используемые для приготовления полиаминовых лекарственных средств, должны избегать тех, которые содержат восстановительные компоненты сахара, чтобы предотвратить образование продуктов присоединения основания Шиффа в качестве деградантов.

Эксципиентами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия и лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и лубриканты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Таблетки по настоящему изобретению, содержащие соль РРА:НСА, описанную в настоящем документе, могут быть без покрытия или они могут быть покрыты, например, энтеросолюбильным покрытием известными способами, чтобы замедлить распад и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Композиции для перорального применения также могут быть получены в виде твердых желатиновых капсул, в которых биологически активную соль по настоящему изобретению смешивают с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых соль смешивают с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

В одном варианте осуществления водные суспензии для фармацевтического применения содержат биологически активную соль по настоящему изобретению в смеси с эксципиентами, подходящими для получения водных суспензий. Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования активного ингредиента в подходящем масле. Можно также использовать эмульсии масло-в-воде. Дис-

пергируемые порошки и гранулы, пригодные для приготовления водной суспензии путем добавления воды, предоставляют биологически активную соль по настоящему изобретению в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами.

Фармацевтические композиции солей по настоящему изобретению могут быть в форме стерильной инъекционной водной или маслянистой суспензии. Соли по настоящему изобретению могут вводиться путем подкожной инъекции. Соли по настоящему изобретению также можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Для местного применения могут быть использованы кремы, мази, желе, растворы или суспензии и т. д., содержащие соли по настоящему изобретению. Соли по настоящему изобретению также могут быть составлены для введения путем ингаляции. Соли по настоящему изобретению также могут вводиться трансдермальным пластырем способами, известными в данной области.

Фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению могут дополнительно содержать дополнительные терапевтически активные соединения, которые удобно использовать при лечении патологического состояния, испытываемого или потенциально испытываемого субъектом, получающим фармацевтически активную соль по настоящему изобретению.

Для лечения, профилактики, контроля, ослабления или уменьшения риска развития злокачественного новообразования соли по настоящему изобретению будут вводиться при соответствующем уровне дозировки, который обычно составляет от примерно 0,01 до 500 мг на кг массы тела пациента в день, и могут вводиться в виде одной или нескольких доз. Уровни доз для человека, особенно те, которые используются для химиотерапии злокачественного новообразования, альтернативно выражены в единицах мг/м²/день. Доза может быть выше или ниже по усмотрению лечащего медицинского работника, основываясь на опыте и знаниях этого человека в отношении конкретного медицинского состояния, которое лечится, и состояния пациента. Необязательно, уровень дозировки будет составлять от примерно 0,1 до примерно 250 мг/кг в день; или от около 0,5 до около 100 мг/кг в день. Подходящий уровень дозировки может составлять приблизительно от 0,01 до 250 мг/кг, приблизительно от 0,05 до 100 мг/кг или приблизительно от 0,1 до 50 мг/кг. В пределах этого диапазона дозировка может составлять, например, от 0,05 до 0,5, от 0,5 до 5, или от 1 до 50, или от 5 до 50 мг/кг в день.

Для перорального введения, предпочтительно, композиции составляют в твердой форме, такой как форма пилюль, капсул, таблеток и тому подобное, содержащая от 1,0 до 1000 мг соли по настоящему изобретению, в частности, около 1, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900 и 1000,0 миллиграмм соли по настоящему изобретению, для симптоматической корректировки дозы для пациента, которого надо лечить. Соли можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, предпочтительно, один или два раза в день, по усмотрению лечащего медицинского работника.

В одном варианте осуществления твердая лекарственная форма содержит 10 мг, или 20 мг, или 30 мг, или 40 мг, или 50 мг, или 60 мг, или 70 мг, или 80 мг, или 90 мг, или 100 мг, или 110 мг, или 120 мг, или 130 мг, или 140 мг, или 150 мг протонированной формы полиамина (PPA), где этот PPA, однако, будет присутствовать в твердой лекарственной форме в виде соли с НСА. Количество PPA, присутствующего в твердой лекарственной форме, также может быть охарактеризовано в терминах диапазона возможных количеств, где нижний и верхний пределы этого диапазона выбирают из только что описанных количеств, то есть от 10 до 150 мг или промежуточного значения, например, от 50 до 100 мг. Таблетка или пилюля обычно имеют общую массу не менее 50 мг.

В одном варианте осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективный системный уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме в течение периода времени по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36 или 48 ч. В дополнительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективный системный уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере на 8 часовой период времени. В дополнительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективный системный уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере на 14 часовой период времени. В дополнительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективный системный уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере на 18 часовой период времени. В дополнительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает терапевтически эффективный системный уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере на 24 часовой период времени.

В одном варианте осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 25, 50, 55, 60, 65, 75, 80, 85, 90 или 95 процентов от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 4 ч. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 75% от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 или 24 ч. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 75% от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 4 ч.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 75% от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 6 ч. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 75% от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 10 ч. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 50% от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 6 ч. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 50% от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 12 ч. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 50% от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 18 ч. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма обеспечивает уровень полиаминового фармацевтического агента в плазме по меньшей мере 25% от пиковой концентрации в плазме по меньшей мере на 18 ч. В дополнительных вариантах осуществления пиковая концентрация в плазме представляет собой терапевтически эффективную концентрацию. В еще дополнительных вариантах осуществления процент пиковой концентрации в плазме является терапевтически эффективным в течение данного периода времени.

При лечении, предотвращении, контроле, ослаблении или снижении риска пролиферирующих заболеваний клеток, таких как злокачественное новообразование, для лечения которых указаны соли по настоящему изобретению, удовлетворительные результаты обычно получают, когда соли по настоящему изобретению вводят в суточной дозе около от 0,1 до 100 мг на килограмм массы тела животного, вводимой в виде разовой суточной дозы или в виде разделенных доз два-шесть раз в день, или в форме с замедленным высвобождением. Для большинства крупных млекопитающих общая суточная доза составляет от примерно 1,0 миллиграмма до примерно 1000 мг или от примерно 1 мг до примерно 50 мг. Этот режим дозирования может быть скорректирован для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность используемой конкретной соли, метаболическую стабильность и продолжительность действия этой соли, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, питание, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарств, тяжесть конкретного состояния и субъекта, подвергающегося терапии. Данное изобретение облегчает пероральный и другие пути введения, используемые клинически, и улучшает соблюдение пациентом инструкций по приему исследуемого препарата.

Как упомянуто выше, фармацевтическая композиция может быть составлена в виде таблетки, капсулы или тому подобное. Например, фармацевтическая композиция может содержать 0,1-50% РРА-НСА; 0,1-99,9% наполнителя; 0-10% разрыхлителя; 0-5% лубриканта; и 0-5% глиданта. В качестве другого примера фармацевтическая композиция содержит 0,1-50% РРА-НСА; 0,1-99,9% наполнителя; 0-10% разрыхлителя; 0-5% лубриканта; и 0-5% глиданта. Необязательно, фармацевтическая композиция содержит 10-300 мг полиаминового фармацевтического агента, такого как дикапринат АМХТ 1501, составляющего 2-50% от содержания таблеток или содержимого капсулы, 0-10% разрыхлителя, 0-5% лубриканта, 0-5% глиданта; и 30-98% наполнителя. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит желаемое количество РРА:НСА, 0,1-10% связующего, 0-5% поверхностноактивного вещества, 0-10% межгранулярного разрыхлителя и 0-10% экстрагранулированного разрыхлителя. Примеры связующих, наполнителей, поверхностноактивных веществ, разрыхлителей, лубрикантов, межгранулярного разрыхлителя, экстрагранулированного разрыхлителя и глидантов известны в области техники, и примеры описаны в настоящем документе и включают связующее, выбранное из кополивидона, гидроксипропил-целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и повидона, наполнитель, выбранный из сахара, крахмала, целлюлозы и поллоксамера; поверхностноактивное вещество, выбранное из полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеата, поллоксамера и натрия лаурилсульфата, межгранулярный разрыхлитель, выбранный из натрия кроскармеллозы, натрия крахмал гликоната и кросповидона. Например, разрыхлитель выбранный из повидона и кросповидона; лубрикант, который представляет собой стеарат магния; и глидант, который представляет собой диоксид кремния.

Например, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, предпочтительно, твердой лекарственной форме, содержащей дикапринатную соль АМХТ 1501 вместе по меньшей мере с одним пероральным фармацевтически приемлемым эксципиентом, которая при пероральном введении субъекту достигает терапевтически эффективного системного уровня АМХТ 1501 в плазме по меньшей мере на 12 часовой период времени. Необязательно, композиция может быть далее характеризоваться одним или несколькими из следующих признаков: при пероральном введении субъекту композиция достигает терапевтически эффективного системного уровня АМХТ 1501 в плазме по меньшей мере на 24 часовой период времени; уровень АМХТ 1501 в плазме составляет по меньшей мере 75% от пиковой концентрации в плазме в течение 4 или более часов; композиция обладает пероральной биодоступностью по меньшей мере в 20%, или по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%; при дозировании субъекту один раз в день композиция достигает терапевти-

чески эффективного системного уровня АМХТ 1501 в плазме по меньшей мере на 24 часовой период времени; композиция обладает периодом полувыведения по меньшей мере 12 ч или по меньшей мере 18 ч; композиция не имеет больших дозозависимых побочных эффектов, таких как, например, гастроинтестинальные побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, язвы в ротовой полости, фарингит, стоматит и язвы желудочно-кишечного тракта; композиция содержит от около 25 мг до около 350 мг АМХТ 1501 в солевой форме; композицию составляют в виде таблетки или капсулы. В этом варианте осуществления АМХТ 1501 используется в качестве примера полиаминового фармацевтического агента, и каприновая кислота используется в качестве примера гидрофобной карбоновой кислоты.

Соли РРА-НСА в терапии

Из множества способов доставки фармацевтических агентов пероральный путь является наиболее оптимальным с точки зрения удобства и соблюдения пациентом инструкций по приему исследуемого препарата и является предпочтительным для биохимических целей, требующих длительного и длительного применения. Естественная способность пациентов, будь то человек или животное, выводить лекарственные средства из кровотока, уравнивается непрерывным поглощением пероральным путем. Несколько доз можно удобно вводить в течение дня. Пациенты могут принимать эти препараты в своих домах или на рабочих местах. Ввиду этих конкретных причин оптимизация доставки перорально составленных препаратов является постоянной целью процесса фармацевтического развития.

Доставка РРА в виде своих гидрохлоридных солевых форм является обычно используемым методом для их первоначального исследования на животных и человеке. Примеры этого представлены в приведенном выше описании. Несколько РРА были одобрены для клинического использования, несмотря на проблемы, связанные с их доставкой. Настоящее изобретение относится к идентификации, получению и применению фармацевтических агентов полиамина для их предполагаемых или желаемых терапевтических целей, но в виде легко вводимой и эффективной пероральной композиции для достижения предполагаемой или желательной лекарственной цели.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соли по настоящему изобретению. Компонент РРА соли по настоящему изобретению будет выбран с целью быть эффективным при лечении злокачественного новообразования, при необходимости такого лечения. Злокачественным новообразованием может являться, например, рак груди, рак предстательной железы, рак толстой кишки или рак легких. Другие злокачественные новообразования, которые можно лечить с помощью соответствующего выбора РРА, включают нейробластому, рак поджелудочной железы, мочевого пузыря, меланому, рак кожи, неходжкинскую лимфому, рак почки, рак головы и шеи, включая глиобластому, лейкоз и другие злокачественные новообразования крови, рак яичника и рак щитовидной железы. Злокачественное новообразование может представлять собой солидную опухоль. Злокачественное новообразование может быть подвергнуто лечению с помощью РРА, которые являются специфическими в отношении онкогенов, например, производные опухоли MYCN и RAS. В одном варианте осуществления злокачественное новообразование лечат путем введения дикаприновой соли АМХТ 1501, то есть соединения формулы РРА:(НСА)₂, где РРА представляет собой АМХТ 1501 и НСА представляет собой каприновую кислоту, и где введение может осуществляться с помощью пероральной твердой лекарственной формы.

Обычно существует множество терапевтических применений, обеспечиваемых терапевтическими агентами на основе полиамина, помимо противораковой терапии. Было описано, что агенты на основе полиамина обладают антибиотической активностью, противовирусным действием, противовоспалительным действием, активностью против сепсиса, противобольными возможностями, антипсихотическим действием, антивозрастными эффектами, эффектами против поражения сердца, помимо многих других действий. Пероральная доставка этих активных полиаминовых агентов могла бы дать значительное преимущество для их желаемого фармакологического действия и повысит терапевтическую пользу для пациентов, получающих терапию этими продуктами.

Примеры вариантов осуществления

Ссылка по всему этому описанию на "один вариант осуществления" или "вариант осуществления" и их модификации означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Соответственно, употребление выражения "в соответствии с одним вариантом осуществления" или "в соответствии с вариантом осуществления" в различных местах настоящего описания не обязательно всегда относится к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть скомбинированы любым подходящим образом в одном или более вариантах осуществления.

Ниже приведены примеры вариантов осуществления настоящего изобретения.

1) Соль катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионного гидрофобного карбоксилата.

2) Соль по любому из вариантов осуществления 1 и 3-9, где анионный гидрофобный карбоксилат

представляет собой карбоксилатную форму жирной кислоты, выбранной из C_8 - C_{18} жирных кислот.

3) Соль по любому из вариантов осуществления 1-2 и 4-9, где анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой карбоксилатную форму жирной кислоты, выбранной из октановой кислоты, декановой кислоты, додекановой кислоты и тетрадекановой кислоты, или жирной кислоты, выбранной из декановой кислоты, додекановой кислоты и тетрадекановой кислоты.

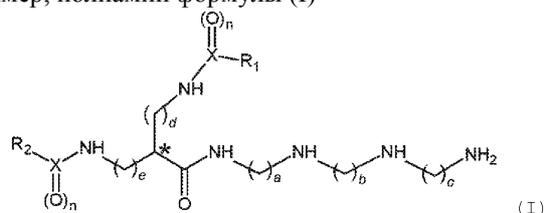
4) Соль по любому из вариантов осуществления 1-3 и 5-9, где анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой карбоксилатную форму органической карбоновой кислоты, обладающей растворимостью в воде менее чем 10 г/л, как определено в воде при температуре 25°C и pH 7.

5) Соль по любому из вариантов осуществления 1-4 и 6-9, где катионный протонированный полиамин представляет собой протонированную форму терапевтически эффективного полиамина, содержащего от 2 до 4 аминогрупп, которые способны независимо протонироваться в воде, и по меньшей мере одна из этих протонируемых аминогрупп является протонированной для обеспечения катионного протонированного полиамина.

6) Соль по любому из вариантов осуществления 1-5 и 7-9, где катионный протонированный полиамин представляет собой протонированную форму терапевтически эффективного полиамина, содержащего от 2 до 4 аминогрупп, которые способны независимо протонироваться в воде, и по меньшей мере две из этих протонируемых аминогрупп являются протонированными для обеспечения катионного протонированного полиамина.

7) Соль по любому из вариантов осуществления 1-6 и 9, содержащая от 1,5 до 2,5 молей анионного гидрофобного карбоксилата на каждый 1 моль катионного протонированного полиамина.

8) Соль по любому из вариантов осуществления 1-7, где катионный протонированный полиамин представляет собой протонированную форму терапевтически эффективного полиамина, описанного в настоящем документе, например, полиамин формулы (I)



где a, b и c независимо представляют собой число от 1 до 10;

d и e независимо представляют собой число от 0 до 30;

каждый X независимо представляет собой атом углерода (C) или серы (S);

R_1 и R_2 независимо выбраны из H или из следующей группы:

прямая или разветвленная C_{1-50} насыщенная или ненасыщенная алифатическая группа, карбоксиалкил, карбалкоксиалкил или алкокси;

C_{1-8} алициклическая группа;

одно или полициклическая арилзамещенная или незамещенная алифатическая группа;

замещенная или незамещенная алифатической группой одно или полициклическая ароматическая группа;

одно или полициклическая гетероциклическая группа;

одно или полициклическая гетероциклическая алифатическая группа;

C_{1-10} алкил;

арилсульфонил;

или циано; или

$R_2X(O)_n$ - заменен на H;

где * указывает положение хирального углерода; и

где, если X представляет собой C, тогда n обозначает 1;

если X представляет собой S, тогда n обозначает 2; и,

если X представляет собой C, тогда XO группа может представлять собой CH_2 , так что n обозначает 0.

9) Соль по любому из вариантов осуществления 1-7, где катионный протонированный полиамин представляет собой протонированную форму спермидина, например, дикапринат спермидина.

10) Способ получения соли, где способ включает объединение незаряженного полиаминового фармацевтического агента с незаряженной гидрофобной карбоновой кислотой в растворителе в условиях переноса протона с образованием соли заряженного полиаминового фармацевтического агента и заряженного гидрофобного карбоксилата и выделение соли из растворителя.

11) Способ по любому из вариантов осуществления 10 и 12-15, где растворитель содержит метанол.

12) Способ по любому из вариантов осуществления 10-11 и 13-15, где около 2 моль незаряженной карбоновой кислоты объединены с каждым 1 моль незаряженного полиаминового фармацевтического агента.

13) Способ по любому из вариантов осуществления 10-12 и 14-15, где незаряженную карбоновую

кислоту добавляют в раствор, содержащий растворитель и незаряженный полиаминовый фармацевтический агент.

14) Способ по любому из вариантов осуществления 10-13 и 15, где незаряженную карбоновую кислоту добавляют в раствор, содержащий растворитель и незаряженный полиаминовый фармацевтический агент, и таким образом соль образуется в виде осадка.

15) Способ по любому из вариантов осуществления 10-14, который осуществляют при температуре около 25°C.

16) Фармацевтическая композиция для перорального введения субъекту, где композиция содержит соль катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионного гидрофобного карбоксилата, и где композиция является подходящей для перорального введения.

17) Композиция по любому из вариантов осуществления 16 и 18-21 в твердой форме.

18) Композиция по любому из вариантов осуществления 16-17 и 19-21 в твердой форме, выбранной из капсулы, таблетки и пилюли.

19) Композиция по любому из вариантов осуществления 16-18 и 20-21 в твердой форме с энтеросолюбильным покрытием.

20) Композиция по любому из вариантов осуществления 16-19 и 21, дополнительно содержащая один или несколько из следующих: глицерин, разрыхлитель и наполнитель (известный также как разбавитель), где крахмал необязательно может выполнять одну или несколько из этих возможностей.

21) Композиция по любому из вариантов осуществления 16-20, дополнительно содержащая целлюлозу, например, где целлюлоза может действовать как наполнитель и/или разрыхлитель в композиции.

22) Пероральная лекарственная форма, содержащая фармацевтически эффективное количество соли катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионного гидрофобного карбоксилата.

23) Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 22 и 24-26, содержащая от 1,0 до 500 мг соли.

24) Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 22-23 и 25-26 в твердой форме.

25) Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 22-24 и 26, дополнительно содержащая твердый эксципиент.

26) Лекарственная форма по любому из вариантов осуществления 22-25, имеющая массу от 50 до 1,000 мг.

27) Способ получения фармацевтического состава для перорального введения, где состав содержит ряд инертных ингредиентов, и где способ включает объединение соли катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионного гидрофобного карбоксилата по меньшей мере с одним из ряда инертных ингредиентов с получением композиции-предшественника.

28) Способ по любому из вариантов осуществления 27 и 29-30, дополнительно включающий выделение количества от 1,0 до 1000 мг композиции-предшественника с тем, чтобы обеспечить соответствующее количество для образования пероральной лекарственной формы.

29) Способ по любому из вариантов осуществления 27-28 и 30, дополнительно включающий выделение подходящего количества из композиции-предшественника, и прессование подходящего количества с получением прессованной твердой лекарственной формы.

30) Способ по любому из вариантов осуществления 27-29, дополнительно включающий выделение подходящего количества из композиции-предшественника, прессование подходящего количества с получением прессованной твердой лекарственной формы, и нанесение энтеросолюбильного покрытия на прессованную твердую лекарственную форму.

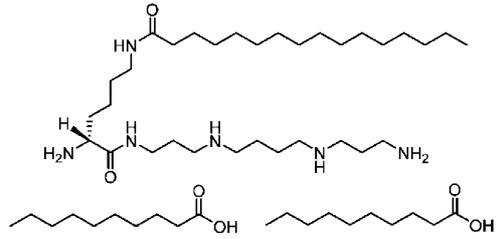
31) Способ лечения, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соль катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионного гидрофобного карбоксилата.

32) Способ по любому из вариантов осуществления 31 и 33-34, где фармацевтическую композицию вводят субъекту в виде твердой лекарственной формы.

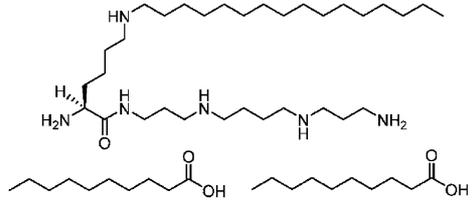
33) Способ по любому из вариантов осуществления 31-32 и 34, где субъекта лечат от злокачественного новообразования.

34) Способ по любому из вариантов осуществления 31-33, где соль вводят пациенту в сочетании с введением диформетилорнитина (DFMO).

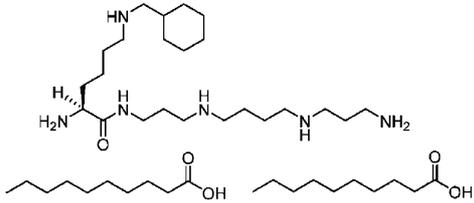
35) Дикаприлат АМХТ 1501, например, являющийся солью, образованной из компонентов, имеющих формулы и структуры, показанные ниже:



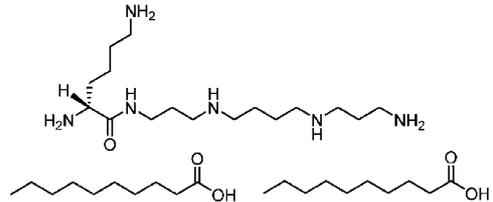
36) Дикаприлат АМХТ 1569, например, являющийся солью, образованной из компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:



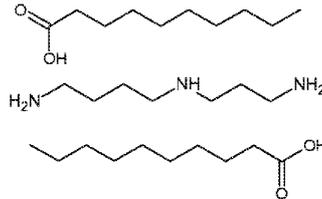
37) Дикаприлат АМХТ 2030, например, являющийся солью, образованной из компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:



38) А Дикаприлат МХТ 1426, например, являющийся солью, образованной из компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:



39) Дикаприлат спермидина, например, являющийся солью, образованной из компонентов, имеющих молекулярные формулы и структуры, показанные ниже:

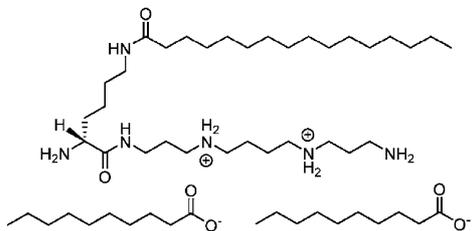


40) Способ получения соли, где способ включает объединение незаряженного полиаминового фармацевтического агента с незаряженной гидрофобной карбоновой кислотой в растворителе, таком как метанол, в условиях переноса протона с получением раствора соли заряженного полиаминового фармацевтического агента и заряженного гидрофобного карбоксилата, и где способ дополнительно включает добавление нерастворителя, такого как ацетонитрил, в раствор и получение осадка, содержащего соль.

В качестве некоторых конкретных вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соли катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионной формы гидрофобной карбоновой кислоты, где анионная гидрофобная карбоновая кислота представляет собой карбоксилатную форму жирной кислоты, выбранной из октановой кислоты, декановой кислоты, додекановой кислоты и тетрадекановой кислоты; катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой протонированную форму терапевтически эффективного полиамина, исключая пептиды и белки; и катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент содержит от 2 до 4 аминогрупп и по меньшей мере одна из этих протонируемых аминогрупп протонирована для обеспечения катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента.

Необязательно, соль содержит два моля анионного гидрофобного карбоксилата на каждый один моль катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента, например, катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой протонированную форму

полиамин формулы (I) и анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой карбоксилатную форму жирной кислоты, выбранной из декановой кислоты и додекановой кислоты. Необязательно, катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой дипротонированную форму полиамин формулы АМХТ 1501, и анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой депротонированную каприновую кислоту, и соль содержит два моля депротонированной каприновой кислоты на каждый один моль протонированного АМХТ 1501. Например, соль имеет структуру



Также, необязательно, соль не находится в смеси с более чем 5 мас.% любого другого твердого или жидкого химического вещества. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей такую соль, где композиция может быть, например, твердой пероральной лекарственной формой. Настоящее изобретение относится также к способу получения такой соли, причем способ включает: объединение полиаминового фармацевтического агента, гидрофобной карбоновой кислоты и растворителя с получением раствора; и выделение твердого остатка из раствора, где твердый остаток содержит представляющую интерес соль. Подходящие растворители включают воду, метанол или их комбинацию. Необязательно, приблизительно 1,8-2,2 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединяют с каждым 1,0 моль полиамин фармацевтического агента для получения представляющей интерес соли. Твердый остаток может быть образован путем осаждения из раствора. Способ может также включать введение твердого остатка или его части в состав твердой лекарственной формы фармацевтического агента. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения медицинского состояния, например, злокачественного новообразования, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества такой соли, где необязательно терапевтически эффективное количество соли вводят субъекту в виде твердой лекарственной формы.

Как упоминалось ранее, один или несколько, например, любые два, три, четыре, пять и т. д. из полиаминов формул (I)-(IV), 1426, 1501, 1505, 1569, 2030, DENSp_m, скваламина, деоксипергуалина, F14512, мозобила, триентина, гентамицина, полимиксина В, MGBG и спермидина являются примерами полиаминов, которые в протонированной форме могут быть протонированным полиаминовым фармацевтическим средством по настоящему изобретению. Таким образом, настоящее изобретение предусматривает, что любой один или несколько из этих полиаминов могут являться полиамином в вышеперечисленных вариантах осуществления. Другие молекулы, имеющие некоторое количество аминогрупп и подходящую биологическую активность, также могут быть использованы для представления РРА по настоящему изобретению.

Таким образом, в отдельных примерах вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I): (HCA)₁, соединениям формулы (I):(HCA)₂; соединениям формулы (I):(HCA)₃; соединениям формулы (II): (HCA)₁; соединениям формулы (II): (HCA)₂; соединениям формулы (II): (HCA)₃; соединениям формулы (III): (HCA)₁, - соединениям формулы (III): (HCA)₂; соединениям формулы (III): (HCA)₃; соединениям формулы (IV): (HCA)₁; соединениям формулы (IV): (HCA)₂; соединениям формулы (IV): (HCA)₃; АМХТ 1426:(HCA)₁, - АМХТ 1426:(HCA)₂; АМХТ 1426:(HCA)₃; АМХТ 1501:(HCA)₁, - АМХТ 1501:(HCA)₂; АМХТ 1501:(HCA)₃; АМХТ 1505:(HCA)₁, - АМХТ 1505:(HCA)₂; АМХТ 1505:(HCA)₃; АМХТ 1569:(HCA)₁; АМХТ 1569:(HCA)₂; АМХТ 1569:(HCA)₃; АМХТ 2030:(HCA)₁; АМХТ 2030:(HCA)₂; АМХТ 2030:(HCA)₃; DENSp_m:(HCA)₁; DENSp_m:(HCA)₂; DENSp_m:(HCA)₃; скваламин:(HCA)₁; скваламин:(HCA)₂; скваламин:(HCA)₃; деоксипергуалин:(HCA)₁; деоксипергуалин:(HCA)₂; деоксипергуалин:(HCA)₃; F14512:(HCA)₁; F14512:(HCA)₂; F14512:(HCA)₃; мозобил:(HCA)₁; мозобил:(HCA)₂; мозобил:(HCA)₃; триентин:(HCA)₁; триентин:(HCA)₂; триентин:(HCA)₃; гентамицин:(HCA)₁; гентамицин:(HCA)₂; гентамицин:(HCA)₃; полимиксин В:(HCA)₁; полимиксин В:(HCA)₂; полимиксин В:(HCA)₃; спермин:(HCA)₁; спермин:(HCA)₂; спермин:(HCA)₃; спермидин:(HCA)₁; спермидин:(HCA)₂; спермидин:(HCA)₃; mgBG:(HCA)₁; mgBG:(HCA)₂; и mgBG:(HCA)₃. В каждом из этих вариантов осуществления HCA может представлять собой гидрофобную карбоновую кислоту, описанную в настоящем документе, например, C₁₀₋₁₄ жирную кислоту, такую как каприновая кислота.

Кроме того, следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не является ограничивающей. Кроме того, следует понимать, что, если в настоящем документе конкретно не оговорено, терминология, используемая в настоящем документе, должна быть предоставлена своим традиционным образом, известным из соответствующего уровня техники.

При использовании в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают описание совокупности объектов, если в контексте явным образом не указано иное.

Следует также отметить, что конъюнктивные термины "и" и "или" обычно используются в самом широком смысле, чтобы включать "и/или", если содержание и контекст явно не диктуют инклюзивность или исключительность, в зависимости от обстоятельств. Таким образом, использование альтернативы (например, "или") следует понимать как одну, обе или любую комбинацию этих альтернатив. Кроме того, композиция "и" и "или", приведенная в настоящем документе как "и/или", предназначена для охвата варианта осуществления, который включает в себя все связанные элементы или идеи и один или несколько других альтернативных вариантов осуществления, которые включают в себя меньше всех связанных элементов или идей.

Если контекст не требует иного, в соответствии с описанием и формулой изобретения, которые следуют далее, слово "содержат" и синонимы и их варианты, такие как "имеют" и "включают", а также их вариации, такие как "содержит" и "содержащий", интерпретируются в открытом, инклюзивном смысле, например, "включая, но этим не ограничиваясь". Термин "состоящий в основном из" ограничивает объем пункта формулы на указанные вещества или стадии или на то, что не оказывает существенного влияния на основные и новые характеристики заявленного изобретения.

Как для простоты описано в настоящем документе, пациент, клиницист или другой человек могут в некоторых случаях описываться в контексте как относящиеся к мужскому полу. Понятно, что врач может быть любого пола, а термины "он", "его", "сам" и т. д., используемые в настоящем документе, должны толковаться в широком смысле, включая все известные тендерные определения.

Любые заголовки, используемые в этом документе, используются только для ускорения его рассмотрения читателем и не должны истолковываться как ограничивающие изобретение или формулу изобретения каким-либо образом. Таким образом, заголовки и абзац описания изобретения, представленные в настоящем документе, предназначены только для удобства и не для интерпретации объема или значения вариантов осуществления.

В предшествующем описании некоторые конкретные детали изложены для обеспечения полного понимания различных раскрытых вариантов осуществления. Однако специалисту в данной области техники понятно, что варианты осуществления могут быть осуществлены на практике без одной или нескольких из этих конкретных деталей или с помощью других способов, компонентов, веществ и т. д.

Приведенные ниже примеры и получения дополнительно иллюстрируют и показывают на примерах объекты изобретения по настоящему изобретению и способы получения такого объекта. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен рамками следующих примеров и получений. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Такие молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, могут существовать в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Исходные материалы и различные реагенты, используемые или упоминаемые в примерах, могут быть получены из коммерческих источников или могут быть легко получены из коммерчески доступных органических соединений с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области.

Примеры

Пример 1. Получение АМХТ 1501 в виде свободного основания.

В 2-литровую круглодонную колбу помещали 724,2 г анионообменной смолы Amberlyst™ A25 (Dow Chemical, Midland, MI, USA) и 1 л метанола. Смесь перемешивали магнитной мешалкой при температуре окружающей среды в течение примерно 10 мин и затем смолу фильтровали с использованием воронки Бюхнера. Очищенную смолу перемещали в лабораторный стакан до тех пор, пока она не была готова к использованию. В чистую 2 л круглодонную колбу помещали 57,9 г (81,0 ммоль) гидрохлоридной соли АМХТ 1501 (Aminex Therapeutics, Inc., Kirkland, WA, USA) и 2 л метанола. Смесь перемешивали магнитной мешалкой при температуре окружающей среды в течение примерно 1 ч, получая мутный раствор. Мутный раствор переносили в 5-литровый сосуд и добавляли промытую смолу Amberlyst™ A25. Смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды, в течение которых раствор становился молочно-белым, а затем становился прозрачным. После дополнительных 10-20 мин перемешивания смесь фильтровали для сбора смолы. Смолу промывали несколько раз метанолом, всего около 1 л. Фильтрат и промывки объединяли, получая около 3,1 л раствора. Раствор помещали на ротаторный испаритель при пониженном давлении, и растворитель удаляли при температуре около 30°C с получением в остатке твердого вещества белого цвета. Дополнительная сушка под полным динамическим вакуумом обеспечивала 42,18 г (выход 91,5%) сухого твердого вещества АМХТ 1501 белого цвета в виде свободного основания, которое соскабливали со стенок сосуда.

Пример 2. Получение дикапринатной соли АМХТ 1501.

В колбу объемом 250 мл помещали 10 г (17,6 ммоль) свободного основания АМХТ 1501, описанного в примере 1, 6,0 г (34,8 ммоль, 2,0 экв.) каприновой кислоты (Aldrich Chemicals) и 100 мл метанола. Смесь перемешивали вращающимся магнитным стержнем при температуре окружающей среды в течение примерно 5 мин до образования однородного раствора. Раствор перемешивали еще 30 мин, затем перемешивание прекращали и растворитель выпаривали при пониженном давлении при 30°C с получе-

нием твердого остатка не совсем белого цвета. Этот остаток сушили в полном динамическом вакууме в течение 12-15 ч при температуре окружающей среды и затем выгружали из реакционной колбы с получением указанной в заголовке соли с выходом около 97%.

Указанная в заголовке соль была охарактеризована данными элементного анализа и соответствовала теоретическим с включением $\frac{1}{2}$ моля воды (H_2O). Элементный анализ, рассчитанный для $\text{C}_{52}\text{H}_{110}\text{N}_6\text{O}_7 + \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} = \text{C}$, 67,49; H, 11,91; N 9,08; O, 11,52. Найдено: C, 67,65; H, 11,85; N 8,75; O, 11,58. Определение воды путем титрования по Карлу Фишеру показало наличие 1,3% H_2O , связанной с названной солью. Молекулярно-массовое соотношение $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ и дикаприната АМХТ 1501=9,2/913,47=0,986%. Термогравиметрический анализ (TGA) показал потерю массы 1,073% при температуре 100-135°C.

Для указанной в заголовке соли проводили дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), что давало термограмму DSC, показанную на фиг. 2, и термограмму термогравиметрического анализа (TGA), показанную на фиг. 3.

В качестве другого варианта, к раствору, образуемому при смешивании формы свободного основания полиамина (например, формы свободного основания АМХТ 1501) и гидрофобной карбоновой кислоты (например, двух молярных эквивалентов каприновой кислоты) в растворителе, который растворяет полученную соль, можно добавить нерастворитель. Добавление нерастворителя приведет к осаждению полученной соли, где осадок может быть отделен от нерастворителя, например, декантацией или фильтрованием. Этот способ иллюстрируется следующим способом. К прозрачному раствору, образованному путем растворения 283,2 г свободного основания АМХТ 1501 в 455 мл метанола, добавляли 171,5 г каприновой кислоты (2 эквивалента), что приводит к приблизительно 1 г/мл раствора композиции соли. Этот раствор охлаждали на ледяной бане и к раствору медленно в течение 1-2 ч добавляли 3,7 л ацетонитрила. Когда было добавлено около 30% от общего количества ацетонитрила, раствор становился мутным, а затем выпадал твердый продукт белого цвета. Полученную густую суспензию фильтровали и полученный порошок белого цвета промывали ацетонитрилом и сушили в течение ночи, получая 403,9 г (79%) дикаприната АМХТ 1501 в виде порошка белого цвета.

Пример 3. Таблетка дикапринатной соли АМХТ 1501.

В круглодонную колбу емкостью 200 мл помещали 38,4 г дикаприновой соли АМХТ 1501 по примеру 2, 28,5 г крахмала Starcap™ 1500 (Colorcon, Harleysville, PA, USA), 8,4 г натрий кроскармеллозы (EMC, Philadelphia, PA, США), 42,3 г микрокристаллической целлюлозы Avicel™ PH-102 (FMC, Philadelphia, PA, США) и 1,2 г высокодисперсного оксида кремния Aerosil™ R202 (Evonik Corp., Piscataway, NJ, США). Эту смесь быстро встряхивали в течение нескольких секунд, затем ее помещали на узел валика, где смесь прокатывали с высокой скоростью в течение 30 мин. После завершения прокатки добавляли 1,2 г стеарата магния (Spectrum Chemicals, Tucson, AZ, США) и смесь быстро встряхивали в течение нескольких секунд, а затем прокатывали в течение одной минуты. Затем прокатанную смесь загружали в питатель пресса для таблеток и прессовали в виде таблетки, применяя давление около 1,5 т. Размер таблетки составлял 10 мм шестиугольной формы, и средний вес таблетки составлял 0,4 г. Таблетки обладали твердостью 18-20 кПа, время распадаемости менее 15 мин.

Пример 4. Энтеросолюбильно покрытая таблетка каприновой соли АМХТ 1501.

Точно взвешенный химический стакан объемом 500 мл был оснащен верхней мешалкой и заполнен 340 г дистиллированной воды. Воду перемешивали до появления вихря. К быстро перемешиваемой воде в течение примерно 2 мин добавляли 40 г гидроксилпропилметилцеллюлозы Opadry™ (ГПМЦ, Colorcon).

Перемешивание продолжали в течение примерно 1 ч, в течение которого образовывался однородный полувязкий непрозрачный раствор. Затем при перемешивании добавляли воду (60 г) с последующим дополнительным 60-минутным перемешиванием. Никаких частиц или агломерированных твердых частиц не было видно. Перемешивание прекращали, и стакан и содержимое охлаждали при 5°C в течение ночи для получения прозрачного покрытия.

Точно взвешенный химический стакан объемом 2 мл был оснащен верхней мешалкой и заполнен 600 г дистиллированной воды.

Воду перемешивали до появления вихря. К этой быстро перемешиваемой воде добавляли 200 г энтеросолюбильного покрытия Acryl-EZE™ (Colorcon) в течение примерно 2 мин с последующим 60-минутным дополнительным перемешиванием для получения однородной белой суспензии. К белой суспензии добавляли 200 г воды с последующим 5 мин дополнительным перемешиванием. Затем суспензию оставляли на ночь при 5°C. Перед использованием суспензию вынимали из холодильника и оставляли нагреваться до комнатной температуры, чтобы получить раствор для энтеросолюбильного покрытия Acryl-EZE.

Для изготовления таблеток с энтеросолюбильным покрытием использовали Freund Hi-Coater Model НСТ-30 с распылительным соплом Freund. Таблетки плацебо по 500 г помещали на лоток машины для нанесения покрытия Freund на таблетки и включали нагреватель и вентилятор машины для нанесения покрытия. Температуру впуска у машины для нанесения покрытия устанавливали при 88°C, температуру слоя при 37,5°C и скорость вращения катка при 14 об/мин. После выполнения этих условий, которые занимали 20-30 мин, в лоток добавляли 94,7 г таблеток (около 234 таблеток другой формы, чем таблетки

плацебо) дикаприновой соли АМХТ 1501, полученные по примеру 3. На вращающиеся и ниспадающие каскадом таблетки в лотке в течение первых 20 мин при давлении 1,2 кг/см³ и скорости 2,0 г/мин распыляли прозрачный раствор покрытия (ГПМЦ). После этих первых 20 мин скорость распыления увеличивали до 2,6 г/мин. Распыление продолжали до достижения увеличения среднего веса таблетки на 2% твердых веществ, после чего распыление прекращалось, а прокатку и нагревание поддерживали в течение примерно 2 мин. Было использовано около 111 г прозрачного раствора покрытия. Полученная смесь таблеток была белого цвета с небольшим блеском.

Эти белые, слегка блестящие таблетки затем подвергали воздействию раствора для энтеросолюбильного покрытия (энтеросолюбильное покрытие Acryl-EZE). Машину для нанесения покрытий заполняли раствором энтеросолюбильного покрытия, затем устанавливали, чтобы температура впуска была 88°C и температура слоя 38°C. Когда эти условия были выполнены, лотку придавали вращение со скоростью 14 об/мин. На вращающиеся таблетки распыляли раствор энтеросолюбильного покрытия под давлением 1,2 кг/см³ и при скорости 2,6 г/мин. Распыление продолжали до тех пор, пока не было достигнуто среднее увеличение массы твердых веществ на 8-10%. После отделения от таблеток плацебо для получения 234 таблеток с энтеросолюбильным покрытием каприновой соли АМХТ 1501 использовали около 665 г раствора энтеросолюбильного покрытия.

Пример 5. Анализ растворимости дикапринатной соли АМХТ 1501.

Двадцать три центрифужных пробирки объемом 2 мл с крышками заполняли по меньшей мере 10 мг дикаприновой соли АМХТ 1501, описанной в примере 2. Каждую пробирку с исследуемым растворителем, как указано в таблице, помечали. После нанесения меток в каждую пробирку добавляли 2,0 мл указанного растворителя, за исключением пробирки, помеченной как содержащей ланолиновый спирт, в которую помещали 1,8 г твердого ланолинового спирта.

После добавления растворителей пробирки обрабатывали ультразвуком на бане для обработки ультразвуком, установленной при 45°C, в течение примерно 60 мин. Пробирку, содержащую ланолиновый спирт, помещали на баню с горячей водой, установленную при 85°C, и нагревали на этой бане в течение приблизительно 30 мин, затем помещали в ультразвуковой диспергатор. После нагревания в течение примерно 60 мин все образцы удаляли от источников тепла и оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды в течение одного часа.

После охлаждения образцы готовили для анализа, сначала центрифугируя образцы в пробирках. После центрифугирования образцы разбавляли от 1 до 10 кратно в пробирке для ВЭЖХ с помощью раствора 0,1% трифторуксусной кислотой (ТФК) в ацетонитриле. В некоторых случаях необходимо дополнительное разбавление от 1 до 10, если показания ВЭЖХ были вне шкалы. Результаты анализа растворимости приведены в табл. 1.

Таблица 1

Исследуемый растворитель	Растворимость
Дистиллированная вода	≥10 мг/мл*
Водн. HCl, pH 3	≥10 мг/мл*
Этанол	≥10 мг/мл*
Метанол	≥10 мг/мл*
Изопропиловый спирт	≥10 мг/мл*
Глицерин	≥10 мг/мл*
Пропиленгликоль	≥10 мг/мл*
TWEEN 20	≥10 мг/мл*
TWEEN 80	≥10 мг/мл*
PEG 400	≥10 мг/мл*
Диметилформамид	≥10 мг/мл*
Диметилсульфоксид	≥10 мг/мл*
Тетрагидрофуран	≥10 мг/мл*
Диэтилгликоль ММЕ	≥10 мг/мл*
Гексан	Не растворим
Метиленхлорид	≥10 мг/мл*
Этилацетат	0,68 мг/мл
Толуол	2,6 мг/мл
Масло витамина Е	≥10 мг/мл*
Ланолиновый спирт	≥10 мг/мл*
Лецитин	≥10 мг/мл*
Изопропилмиририлат	Реагирует с API

Длительность растворения определяется путем оценки образцов через 24 ч после получения. Результаты долгосрочного исследования приведены в табл. 2.

Таблица 2

Исследуемый растворитель	Растворимость
Дистиллированная вода	≥10 мг/мл*
Водн. HCl, pH 3	≥10 мг/мл*
Этанол	≥10 мг/мл*
Метанол	≥10 мг/мл*
Изопропиловый спирт	≥10 мг/мл*
Глицерин	≥10 мг/мл*
Пропиленгликоль	≥10 мг/мл*
TWEEN 20	≥10 мг/мл*
TWEEN 80	≥10 мг/мл*
PEG 400	≥10 мг/мл*
Диметилформаид	≥10 мг/мл*
Диметилсульфоксид	≥10 мг/мл*
Тетрагидрофуран	≥10 мг/мл*
Диэтилгликоль ММЕ	≥10 мг/мл*
Гексан	Не растворим
Метиленхлорид	≥10 мг/мл*
Этилацетат	0,62 мг/мл
Толуол	2,7 мг/мл
Масло витамина Е	≥10 мг/мл*
Ланолиновый спирт	≥10 мг/мл*
Лецитин	≥10 мг/мл*
Изопропилмирилат	Реагирует с API

Соль каприновой кислоты, полученная по примеру 2, имела растворимость более 10 мг/мл в большинстве исследуемых растворителей. Самая низкая растворимость была обнаружена в гексане, где в анализе ВЭЖХ вещество не обнаруживалось. Соль каприновой кислоты также имела низкую растворимость в этилацетате и толуоле.

Пример 6. Получение и характеристика моно-, ди-, три- и тетра-капринатных солевых форм АМХТ 1501.

50-граммовый образец соли АМХТ 1501 4HCl в метаноле превращали в свободное основание с использованием смолы Dow Amberlyst™ A26 OH, описанной в примере 1. Растворитель удаляли на ротавапе с получением свободного основания в виде твердого вещества с выходом 88%. Свободное основание анализировали с помощью ВЭЖХ, получая данные анализа как 97% с использованием HCl соли в качестве эталона и корректируя на молекулярную массу.

Для получения 1, 2, 3 и 4х солей 5 г свободного основания, указанного выше, и соответствующее количество каприновой кислоты объединяли и растворяли в метаноле. Метанол из каждой соли удаляли с помощью роторного испарителя. Полученные твердые вещества сушили в вакуумной печи при комнатной температуре.

Растворимость. В процессе получения, описанном выше, когда на круглом дне остаток каждой из солей промывали, наблюдалась явная прогрессия моно- и дикапринатных солей, которые были гораздо более растворимы в воде, чем три- и тетра-капринатные соли АМХТ 1501. Для проверки растворимости известную часть каждой соли добавляли к 1 мл дистиллированной воды. Растворы встряхивали и обрабатывали ультразвуком несколько раз и наблюдали за растворимостью. В дополнение к 4 солям, которые были получены таким же образом и в то же время, также оценивали образец 2х-капринатной соли АМХТ 1501, которую осаждали из метанола с использованием ацетонитрила, чтобы определить, имеются ли какие-либо наблюдаемые различия в растворимости между этой 2х солью и одной, выделенной путем простого удаления метанольного растворителя. Результаты приведены в таблице 3. Соли моно- и дикаприната показали значительно более высокую растворимость в воде, чем три- и тетра-капринатные соли.

Таблица 3. Растворимость каприновых солей AMXT 1501 различных соотношений в H₂O

Образец	Соотношение солей	Растворимость
Монокапринат	1×	>150 мг/мл
Дикапринат	2×	>150 мг/мл
Трикапринат	3×	<10 мг/мл
Тетракапринат	4×	<10 мг/мл
Дикапринат (выделенный из MeOH/ACN)	2×	>150 мг/мл

Анализ TGA. Пять образцов соотношений солей каприновой кислоты и AMXT 1501 анализировали с помощью TGA и нагревали со скоростью 20°C/мин до конечной температуры 400°C. TGA сначала проводили, показывая процентное снижение веса от начальной точки до 100°C, что могло бы дать указание на содержание воды, а затем падение веса до первого плато. В табл. 4 приведены данные для каждого образца.

Таблица 4. TGA солей каприновой кислоты и AMXT 1501

Образец	Соль каприновой кислоты	% потери к 100°C	% потери к следующему плато (температура плато)
Монокапринат	1×	0,3038%	18,56% (250°C)
Дикапринат	2×	0,6179%	32,40% (288°C)
Трикапринат	3×	0,2165%	38,36% (275°C)
Тетракапринат	4×	0,1496%	42,41% (275°C)
Дикапринат (выделенный из MeOH/ACN)	2×	0,8699%	30,98% (288°C)

Анализ DSC. Образцы соотношений солей, которые были проанализированы выше с помощью TGA, также анализировали с помощью DSC. Все образцы нагревали со скоростью 20°C/мин до конечной температуры 200°C. Анализ DSC показал наличие температур стеклования, точек плавления и диапазона температуры плавления на половине высоты для определения чистоты образца. Целевой диапазон полувисоты составляет около 5°C. В табл. 5 показаны точки плавления образца и диапазон плавления на половине высоты. Видимых температур стеклования для образцов не наблюдалось.

Таблица 5. DSC солей каприновой кислоты

Образец	Соль каприновой кислоты	Точка плавления	Интервал точек плавления на половинной высоте
Монокапринат	1×	83,75°C	4,92°C
Дикапринат	2×	59,19°C	3,98°C*
Трикапринат	3×	56,99°C	5,56°C
Тетракапринат	4×	58,87°C	3,91°C
Дикапринат (выделенный из MeOH/ACN)	2×	61,59°C	7,17°C
*Этот образец имел по меньшей мере еще одну точку плавления при температуре 72,31°C.			

Характеристика солей с помощью FT-IR. Те же самые образцы, описанные выше, анализировали с помощью FT-IR с использованием единицы алмаз ATR выборки. В табл. 6 перечислены некоторые полосы, присутствующие во всех ИК-сканированиях. По-видимому, общие сигналы становятся слабее по мере увеличения капринового замещения.

Таблица 6. Характеристики анализа FT-IR капринатной соли АМХТ 1501

См ⁻¹	Описание
1550-1650	Карбоксилатный ион и амиды (каприновый и АМХТ 1501)
3000-2840	СН полосы нормальных алканов (каприновый и АМХТ 1501)
3330-3060	NH полосы и аминовые соли (АМХТ 1501)

Определение остаточной воды с помощью KF. Содержание воды в образцах определяли титрованием KF. В табл. 7 показано среднее содержание воды и количество образцов, используемых для определения среднего.

Таблица 7. Содержание воды в образцах капринатных солей АМХТ 1501

Образец	Соль каприновой кислоты	Процентное содержание воды (количество прогонов, используемых для определения среднего)
Монокапринат	1x	0,51% (4)
Дикапринат	2x	0,68% (3)
Трикапринат	3x	0,47% (2)
Тетракапринат	4x	0,23% (2)
Дикапринат (выделенный из MeOH/ACN)	2x	1,05% (2)

Элементный анализ. Четыре полученных образца были направлены на анализ С, Н, N и О. Теоретический процент элементов определяли по следующим формулам, показанным в табл. 8. Вычисленные и найденные значения приведены ниже в табл. 9-12. Изменчивость результатов по расчетному и найденному, вероятно, обусловлена гидратами или небольшим изменением эквивалентов каприновой кислоты, которая была добавлена к свободному основанию для получения каждого солевого заместителя. По мере увеличения соотношения каприновой кислоты и свободного основания АМХТ 1501 растворимость в воде снижается. Моно- и дикапринатные соли АМХТ 1501 показывали хорошую растворимость при концентрации >150 мг/мл, тогда как растворимость три- и тетракапринатных солей АМХТ 1501 была очень низкой при <10 мг/мл.

Таблица 8. Теоретические формулы солей каприновой кислоты и АМХТ 1501

Образец	Соль каприновой кислоты	Теоретическая формула
Монокапринат	1x	C ₄₂ H ₈₈ N ₆ O ₄
Дикапринат	2x	C ₅₂ H ₁₀₈ N ₆ O ₆
Трикапринат	3x	C ₆₂ H ₁₂₈ N ₆ O ₈
Тетракапринат	4x	C ₇₂ H ₁₄₈ N ₆ O ₁₀

Таблица 9. Элементный анализ монокапринатной соли АМХТ 1501

Монокапринат	Вычислено	Найдено (% отклонения)
Углерод	68,1%	67,60% (0,5%)
Водород	12,0%	11,22% (0,78)
Азот	11,3%	11,33% (0,03%)
Кислород	8,6%	8,66% (0,06%)

Таблица 10. Элементный анализ дикапринатной соли АМХТ 1501

Дикапринат	Вычислено	Найдено (% отлчия)
Углерод	68,4%	67,94% (0,46%)
Водород	11,9%	12,07% (0,17%)
Азот	9,2%	9,13% (0,07%)
Кислород	10,5%	11,17% (0,67%)

Таблица 11. Элементный анализ трикапринатной соли АМХТ 1501

Трикапринат	Вычислено	Найдено (% отлчия)
Углерод	68,6%	68,42% (0,18%)
Водород	11,9%	11,79% (0,11%)
Азот	7,7%	7,78% (0,08%)
Кислород	11,8%	12,38% (0,58%)

Таблица 12. Элементный анализ тетракапринатной соли АМХТ 1501

Тетракапринат	Вычислено	Найдено (% отлчия)
Углерод	68,7%	69,26% (0,56%)
Водород	11,9%	12,31% (0,41%)
Азот	6,7%	6,82% (0,12%)
Кислород	12,7%	13,03% (0,33%)

При использовании TGA анализа все соли показали различное количество потери веса до 100°C, вероятно, из-за различного количества воды в гидратах. Следующее плато потери веса до примерно той же конечной температуры показало увеличение потери веса при увеличении замещения, что, вероятно, связано с потерей замещения каприновой соли при нагревании образца. Анализ DSC не показал определенных точек стеклования, предполагая, что материалы в основном кристаллические. Точка плавления монокапринатной соли АМХТ 1501 была самой высокой, а у ди-, три- и тетракапринатных солей АМХТ 1501 были ниже с примерно одинаковой температурой плавления. Все образцы давали те же характерные полосы функциональных групп с помощью FT-IR, однако полосы, по-видимому, слабели по мере увеличения соотношения каприновой кислоты и АМХТ 1501. Анализ воды с помощью титрования по Карлу Фишеру показал наивысшее содержание воды в моно- и дикапринатных солях АМХТ 1501 и более низкое содержание воды в три- и тетра-солях АМХТ 1501. Элементный анализ показывает разумное соответствие с теоретическим и следует тенденциям теории для анализа С, Н, N и О.

Пример 7. Фармакокинетический анализ различных солей АМХТ 1501 НСА, доставляемых перорально собакам породы бигль.

После акклиматизации в течение пяти (5) дней 12 собак породы бигль были разделены на четыре группы по три собаки на группу и были дозированы двумя таблетками с назначенным соединением или солью. После введения дозы у всех животных проводили серийные взятия крови. Экспериментальная схема исследования приведена в табл. 13.

Таблица 13. Экспериментальная схема исследования

Группа	Животные на группу	Путь дозирования	Солевая форма АМХТ 1501	Уровень дозы 1501	Конц. дозы 1501	Объем дозы
				мг/кг	мг/таблетка	Число таблеток
1	3 (1М/2F)	перорально	Свободное основание	16,0	80	2
2	3 (2М/1F)	перорально	Дихолат	16,0	80	2
3	3 (1М/2F)	перорально	Фосфат	16,0	80	2
4	3 (2М/1F)	перорально	Дикапринат	16,0	80	2

Информация о составе таблеток представлена в табл. 14, 15, 16 и 17.

Таблица 14 Состав свободного основания АМХТ 1501

Название эксципиента	Масса%	Масса (мг)
Свободное основание АМХТ 1501	20,00	80,0
Крахмал 1500	28,50	114,0
Кроскармелоза	7,00	28,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	42,50	170,0
Высокодисперсный оксид кремния	1,00	4,0
Стеарат магния	1,00	4,0
Всего	100,00	400,0

Таблица 15. Состав дихолатной соли АМХТ 1501

Название эксципиента	Масса%	Масса (мг)
Холатная соль АМХТ 1501 (58,2% активной)	34,38	137,5
Фосфолипон 90Н	2,50	10,0
Крахмал 1500	21,63	86,5
Кроскармелоза	7,00	28,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	32,50	130,0
Высокодисперсный оксид кремния	1,00	4,0
Стеарат магния	1,00	4,0
Всего	100,00	400,0

Таблица 16. Состав фосфатной соли АМХТ 1501

Название эксципиента	Масса%	Масса (мг)
Фосфатная соль АМХТ 1501 (74,7% активной)	26,78	107,1
Крахмал 1500	25,48	101,9
Кроскармелоза	7,00	28,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	38,75	155,0
Высокодисперсный оксид кремния	1,00	4,0
Стеарат магния	1,00	4,0
Всего	100,00	400,0

Таблица 17. Состав дикапринатной соли АМХТ

Название эксципиента	Масса%	Масса (мг)
2x Соль каприновой кислоты и АМХТ 1501 (62,5% активной)	32,00	128,0
Крахмал 1500	23,75	95,0
Кроскармелоза	7,00	28,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	35,25	141,0
Высокодисперсный оксид кремния	1,00	4,0
Стеарат магния	1,00	4,0
Всего	100,00	400,0

В табл. 18 представлены фармакокинетические данные, полученные с использованием различных солевых форм АМХТ 1501 после однократного перорального введения собакам. В табл. 18 группа 1 получала форму свободного основания АМХТ 1501, группа 2 получала дихолатную соль АМХТ 1501, группа 3 получала форму фосфатной соли АМХТ 1501 и группа 4 получала форму дикапринатной соли АМХТ 1501. Также в табл. 18 T_{max} описано в часовых единицах, где T_{max} определяется как время после дозирования, при котором достигается максимальная концентрация АМХТ 1501 в плазме, C_{max} описана в единицах нг/мл, где C_{max} определяется как максимальная концентрация АМХТ 1501, наблюдаемая в плазме, AUC_{0-t} описана в единицах час-нг/мл и определяется как площадь под кривой на графике концентрации плазмы как функции времени до времени в 24 ч (то есть $t=24$ ч), и $t_{1/2}$ описывается в часовых единицах, где $t_{1/2}$ определяется как время после дозирования, при котором концентрация АМХТ 1501 в плазме достигает половины его максимальной концентрации. В таблице 18 SD относится к стандартным отклонениям, а CV% относится к коэффициенту изменчивости.

Таблица 18. Фармакокинетические данные

Группа ID	Параметр	N	Среднее	SD	Мин	Медианное	Макс	CV%
Группа 1	T_{max}	3	8,00	3,46	6,00	6,00	12,0	43,3
	C_{max}	3	250	218	31,3	250	468	87,4
	AUC_{0-t}	3	4710	4080	363	5330	8450	86,5
	$t_{1/2}$	1	9,76	N.D. (n=1)	9,76	9,76	9,76	N.D. (n=1)
Группа 2	T_{max}	3	6,00	0,00	6,00	6,00	6,00	0,0
	C_{max}	3	297	154	182	237	472	51,9
	AUC_{0-t}	3	6650	3160	4780	4870	10300	47,5
	$t_{1/2}$	3	13,2	0,822	12,2	13,6	13,7	6,2
Группа 3	T_{max}	3	6,00	0,00	6,00	6,00	6,00	0,0
	C_{max}	3	115	115	19,5	82,8	242	99,9
	AUC_{0-t}	3	3280	4320	256	1350	8230	131,8
	$t_{1/2}$	2	15,5	12,6	6,57	15,5	24,4	81,3
Группа 4	T_{max}	3	6,00	0,00	6,00	6,00	6,00	0,0
	C_{max}	3	276	74,0	201	278	349	26,8
	AUC_{0-t}	3	6580	1980	4710	6370	8640	30,0
	$t_{1/2}$	3	14,0	1,98	12,4	13,4	16,2	14,2

Результаты этого исследования показаны на фигурах, где на фиг. 4А, 4В, 4С и 4D показаны уровни в плазме, полученные после однократного перорального введения либо свободного основания АМХТ 1501, либо различных солевых форм АМХТ 1501, приготовленных в таблетках с энтеросолюбильным покрытием, доставленных собакам. Данные из группы 1 показаны на фиг. 4А, где показаны уровни в плазме, полученные после дозирования формы свободного основания АМХТ 1501 и приводящие к значительному изменению количества полученного АМХТ 1501 в плазме. Круглые и квадратные точки данных получены для самок собак, а треугольные точки данных для собак самцов. Более высокие уровни в плазме были получены с использованием дихолатной соли АМХТ 1501 после однократного перорального введения, показанные на фиг. 4В, где представлены данные для группы 2, где круглые точки данных получены для самок собаки, а квадратные и треугольные точки данных для самцов собак. Эти результаты согласуются с уровнями, полученными с использованием формы дикапринатной соли АМХТ 1501, как определено для животных группы 4, и нанесены на фиг. 4D, где круглые точки данных получены для самок собак, а квадратные и прямоугольные точки данных для самцов собак. Уровни плазмы, наблюдаемые после перорального введения фосфатной соли АМХТ 1501, то есть для животных группы 3, нанесены на фиг. 4С, где круглые и квадратные точки данных для самок собак и треугольные точки данных для собаки самцов, и снова были высоко переменным и сопоставимым с результатами, полученными с использованием свободного основания АМХТ 1501 (фиг. 4А). Эти результаты подчеркивают важность солевого противоиона и подтверждают использование липофильных кислот в качестве противоиона для достижения, например, последовательного устойчивого уровня в плазме полиаминовых фармацевтических агентов после перорального введения.

На фиг. 5А, 5В, 5С и 5D показаны средние уровни АМХТ 1501 в плазме, полученные с использованием различных соединений, описанных в табл. 13, после однократной пероральной доставки в группах собак 1, 2, 3 и 4. Средние уровни АМХТ 1501 изображены на фиг. 5А, 5В, 5С и 5D, показывающие стандартное отклонение данных, и выделяют переменные уровни лекарственного средства, наблюдаемые с использованием форм свободного основания и фосфатной соли АМХТ 1501 (группа 1, фиг. 5А, и группа 3, фиг. 5С, соответственно) и гораздо более последовательные уровни между уровнями животных АМХТ 1501, полученные с использованием дихолатных и дикапринатных форм АМХТ 1501 (группа 2, фиг. 5В,

и группа 4, фиг. 5D, соответственно). Дихолатные и дикапринатные соли, которые образованы из типичных гидрофобных карбоновых кислот, холевой кислоты и каприновой кислоты, как описано в настоящем документе, обеспечивают улучшенную биодоступность по сравнению с солью свободного основания или фосфата, поскольку холатные и капринатные соли не показывают столь же большую изменчивость от субъекта к субъекту при введении испытуемым животным.

Пример 8. 5-дневное повторное пероральное дозирование собакам дикаприната АМХТ 1501.

Цели этой части исследования заключались в том, чтобы оценить фармакокинетику (РК) дикапринатной солевой формы АМХТ 1501 при введении посредством пероральной (РО) таблетки с энтеросолюбильным нанесением самцам собак мужского и женского пола на разных уровнях дозы и сравнить РК дикапринатной соли АМХТ 1501 при введении с дифформетилорнитинем (DFMO) по сравнению с дикапринатной солью АМХТ 1501, и сравнить воздействие после однократного и повторного дозирования дикаприната АМХТ 1501. Самцам и самкам собак породы бигль (N=1 или 2 самца и 1 или 2 самки, в общей сложности N=3 на группу) были введены пять ежедневных пероральных (РО) доз таблеток формы дикапринатной соли АМХТ 1501. Дикапринатную соль АМХТ 1501 вводили в виде монотерапии 8, 16 или 32 мг/кг, или 16 мг/кг в комбинации с 200 мг/кг дифформетилорнитина перорально (DFMO). Фармакокинетические (РК) профили после дозирования в день 1 и 5 оценивали с использованием стандартных некомпартментных методов.

После однократного или повторяющегося один раз в день перорального введения 8, 16 или 32 мг/кг формы дикапринатной соли АМХТ 1501 самцам и самкам собак породы бигль, концентрации измеряли в течение до 24 ч после дозирования (последний измеряемый момент времени). T_{max} АМХТ 1501 наблюдалось через 4-12 ч после дозирования и экспозиции на основе C_{max} и AUC_{0-t} увеличивались в зависимости от дозы. У животных, где это можно было оценить, среднее значение $t_{1/2}$ в день 1 значения варьировались от 7,99 до 23,2 ч, и среднее значение $t_{1/2}$ в день 5 варьировалось от 8,69 до 20,8 ч.

Использовалась следующее экспериментальное планирование эксперимента. Собаки породы бигль, 1 или 2 самца и 1 или 2 самки, в общей сложности 3 собаки на группу, были случайным образом распределены по четырем группам лечения, как указано в табл. 19.

Таблица 19. План исследования

№ группы	Доза АМХТ		Стандартная РК Точки времени отбора проб
	1501 (мг/кг/день) ^a	Лечение	
1	8	Дикапринат АМХТ 1501	
2	16	Дикапринат АМХТ 1501	0, 5, 1, 2, 4,
3	32	Дикапринат АМХТ 1501	8, 12 и 24 час
4	16	Дикапринат АМХТ 1501+DFMO ^b	

^aДозы дикаприната АМХТ 1501 вводили в виде таблеток по 80 мг (количество свободного основания) (1, 2, 4 и 2 таблетки в день в группах 1, 2, 3 и 4, соответственно).

^bDFMO вводили после дозирования 40 мг/мл дикаприната АМХТ 1501 посредством перорального зонда при дозе 200 мг/кг.

Соль дикаприната АМХТ 1501 вводили в виде таблетки один раз в день в течение пяти дней. После дозирования в дни 1 и 5 серийные образцы крови брали у каждого животного (3 на группу) и обрабатывали до плазмы для анализа концентрации АМХТ 1501.

Образцы плазмы анализировали на концентрацию АМХТ 1501 с помощью способа жидкостной хроматографии/масс спектроскопии (ЖХ/МС-МС), и полученные данные зависимости концентрации от времени использовались для оценки индивидуальных параметров РК с использованием анализа без учета компартментов (NSA).

В табл. 20 приведены обобщенные фармакокинетические параметры АМХТ 1501 в плазме после однократного (день 1) или повторного один раз в день (день 5) перорального дозирования дикапринатной соли АМХТ 1501 самцам и самкам собак породы бигль.

Таблица 20. Параметры фармакокинетики плазмы АМХТ 1501 после однократного (день 1) или повторного один раз в день (день 5) дозирования самцам и самкам собакам породы бигль

Группа	Лечение	Уровень дозы	День исследования	Животное ID	T _{max}	C _{max}	AUC _{0-t}	t _{1/2}
					час	нг/мл	час*нг/мл	час
1	Дикапринат АМХТ 1501	8 мг/кг	1	1F1	8,00	139	2010	NC ^a
				1F2	4,00	168	2050	9,30
				1M1	NC ^b	NC ^b	NC ^b	NC ^b
				Среднее	6,00	154	2030	9,30
				SD	2,83	20,5	28,3	N/A
1	Дикапринат АМХТ 1501	8 мг/кг	5	1F1	4,00	405	5530	9,55
				1F2	8,00	360	5620	NC ^a
				1M1	4,00	254	3100	7,82
				Среднее	5,33	340	4750	8,69
				SD	2,31	77,5	1430	1,22
2	Дикапринат АМХТ 1501	16 мг/кг	1	2F1	4,00	202	3870	36,2
				2M1	4,00	262	3190	10,3
				2M2	8,00	249	3300	NC ^a
				Среднее	5,33	238	3450	23,2
				SD	2,31	31,6	364	N/A
2	Дикапринат АМХТ 1501	16 мг/кг	5	2F1	12,0	523	9410	NC ^a
				2M1	4,00	454	6250	11,7
				2M2	8,00	714	11000	NC ^a
				Среднее	8,00	564	8890	11,7
				SD	4,00	135	2420	N/A
3	Дикапринат АМХТ 1501	32 мг/кг	1	3F1	4,00	563	6250	27,1
				3F2	4,00	446	5830	10,0
				3M1	8,00	333	4900	NC ^a
				Среднее	5,33	447	5660	18,6
				SD	2,31	115	694	N/A
3	Дикапринат АМХТ 1501	32 мг/кг	5	3F1	4,00	1140	16800	10,7
				3F2	8,00	662	11000	NC ^a
				3M1	8,00	708	11100	NC ^a
				Среднее	6,67	837	13000	10,7
				SD	2,31	264	3300	N/A
4	Дикапринат АМХТ 1501+DFMO	16 мг/кг	1	4F1	4,00	476	5480	7,99
				4M1	8,00	317	5090	NC ^a
				4M2	8,00	204	2980	NC ^a
				Среднее	6,67	332	4520	7,99
				SD	2,31	137	1350	N/A
4	Дикапринат АМХТ 1501+DFMO	16 мг/кг	5	4F1	12,0	493	9540	NC ^a
				4M1	4,00	418	7880	20,8
				4M2	8,00	262	3680	NC ^a
				Среднее	8,00	391	7030	20,8
				SD	4,00	118	3020	N/A

N/A: нет данных(N≤2);

^aNC: не вычислено (недостаточно данных для расчета t_{1/2} на конечной фазе данных концентрации относительно времени);^bNC: не вычислено (только одна временная точка с измеримыми концентрациями АМТ 1501).

Некоторые результаты этого исследования показаны на фигурах, где на фиг. 6А, 6В, 6С и 6D показаны отдельные концентрации АМХТ 1501 (нг/мл) в плазме животного после одной пероральной дозы

таблетками дикаприната АМХТ 1501 с энтеросолюбильным покрытием у самцов и самок собак в день 1. На фиг. 6А имеется доза 8 мг/кг/день (группа 1, круглые и квадратные точки данных для самок собак, в то время как треугольные точки данных для самцов собак, на фиг. 6В имеется уровень дозы 16 мг/кг/день (группа 2, круглые точки данных для самок собаки, тогда как квадратные и треугольные точки данных указаны для самцов собак), на фиг. 6С имеется уровень дозы 32 мг/кг/день (группа 3, круглые и квадратные точки данных относятся к самкам собак, в то время как треугольные точки данных относятся к самцам собак), а на фиг. 6D имеется уровень дозы 16 мг/кг/день, но включает в дозу DFMO (группа 4, круглые точки данных для самок собак, тогда как квадратные и треугольные данные указаны для самцов собак).

На фиг. 7А, 7В, 7С и 7D показана концентрация АМТ 1501 в плазме у отдельного животного (нг/мл) после повторного один раз в день (день 5) перорального дозирования самцам и самкам собакам породы бигль в день 5. На фиг. 7А уровень дозы составляет 8 мг/кг/день (группа 1), на фиг. 7В уровень дозы составляет 16 мг/кг/день (группа 2), на фиг. 7С уровень дозы составляет 32 мг/кг/день (группа 3), и на фиг. 7D уровень дозы составляет 16 мг/кг/день, но в дозу включен DFMO (группа 4).

На фиг. 8А и 8В показаны средние (\pm SD) концентрации АМХТ 1501 в плазме (нг/мл) после однократного (день 1, фиг. 8А) или повторного один раз в день (день 5, фиг. 8В) перорального дозирования монотерапией дикаприната АМХТ 1501 самцам и самкам собак породы бигль. Круглые точки данных представлены для животных, получающих 8 мг/кг/день; квадратные точки данных для животных, получающих 16 мг/кг/день; и треугольные точки данных для животных, получающих 32 мг/кг/день.

На фиг. 9А и 9В показаны средние (\pm SD) концентрации АМХТ 1501 в плазме (нг/мл) после однократного (день 1, фиг. 9А) или повторного один раз в день (день 5, фиг. 9В) перорального дозирования самцами и самками собака породы бигль 16 мг/кг монотерапией дикаприната АМХТ 1501 в сравнении с 16 мг/кг дикаприната АМХТ 1501 в комбинации с DFMO. На фиг. 9А квадратные точки данных относятся к группе животных 2, которые получали 16 мг/кг/день АМХТ 1501 без DFMO, в то время как треугольные точки данных относятся к группе животных 4, которые получали 16 мг/кг/день АМХТ 1501 в комбинации с DFMO. На фиг. 9В показаны эквивалентные данные одного и того же набора животных после 5 дней ежедневной дозировки.

На фиг. 10А, 10В, 10С и 10D показаны средние (\pm SD) концентрации АМХТ 1501 в плазме (нг/мл) после однократного (день 1) или повторного одноразового ежедневного введения (день 5) самцам и самкам собак породы бигль, день 1 и день 5. На фиг. 10А квадратные точки данных относятся к животным группы 1, которые получали 8 мг/кг/день дикаприната АМХТ 1501, как измерено в день 1, тогда как треугольные точки данных относятся к тем же животным, получающим ту же суточную дозу, но как измерено в день 5. На фиг. 10В квадратные точки данных относятся к группе животных 2, которые получали 16 мг/кг/день дикаприната АМХТ 1501, как измерено в день 1, тогда как треугольные точки данных относятся к тем же животным, получающим ту же суточную дозу, но как измерено в день 5. На фиг. 10В квадратные точки данных относятся к группе животных 3, которые получали 32 мг/кг/день дикаприната АМХТ 1501, как измерено в день 1, тогда как треугольные точки данных относятся к тем же животным, получающим ту же суточную дозу, но как измерено в день 5. На фиг. 10В квадратные точки данных относятся к группе животных 4, которые получали 16 мг/кг/день дикаприната АМХТ 1501, как измерено в день 1, тогда как треугольные точки данных относятся к тем же животным, получающим ту же суточную дозу, но как измерено в день 5.

Эти данные показывают, что исследуемый состав и способы доставки обеспечивают устойчивую и постоянную концентрацию АМХТ 1501 в плазме после однократного дозирования и после повторного дозирования.

Пример 9. РК оценка дикаприната АМХТ 1501 на собаках породы бигль в процессе 28-дневного исследования токсичности повторных доз.

Животные получали один раз в день таблетку, пероральное введение 8, 16 или 32 мг/кг/день уровней доз таблетками дикаприната АМХТ 1501 без DFMO, или 8 или 16 мг/кг/день дикапринатной соли АМХТ 1501 с DFMO. РК параметры АМХТ 1501 были рассчитаны для всех животных, которым вводили дикапринат АМХТ 1501, для первой дозы (день 1) и последней дозы (день 28).

Воздействие АМХТ 1501 поддерживалось в течение 24-часового периода дозирования на всех уровнях исследуемых доз. Не было очевидного влияния пола на T_{max} АМХТ 1501. За исключением воздействия в день 1 8 мг/кг/день АМХТ 1501 без группы дозы DFMO, где среднее значение St_{max} и $AUC_{0-24ч}$ были согласованы между полами, воздействие было выше у женщин, чем у мужчин после однократного или повторного дозирования. После однократной (день 1) дозы дикаприната АМХТ 1501 с DFMO или без него, воздействие на основе среднего St_{max} и $AUC_{0-24ч}$ увеличивалось в несколько меньшем, чем пропорциональном дозе образом. Не было последовательного влияния пола, уровня дозы или DFMO на накопление АМХТ 1501. Средние значения $AR_{C_{max}}$ варьировались от 1,62 до 3,63, и средние значения AR_{AUC} варьировались от 1,68 до 3,80. Значения $t_{1/2}$ для АМХТ 1501 в день 28 для отдельных животных варьировались от 8,85 до 69,4 ч и имели тенденцию к повышению с увеличением дозы. Существенного влияния DFMO на уровни однократной или повторной дозы АМХТ 1501 не наблюдалось.

Данные этих экспериментов представлены на фиг. 11А и 11В, которые показывают средние (SD) концентрации АМХТ 1501 в плазме (нг/мл) после однократного (день 1, фиг. 11А) или повторного перорального введения (день 28, фиг. 11В) самцам и самкам собак породы бигль, и уровень дозы дикаприната АМХТ 1501 сравним с ситуацией, когда DFMO не вводили (самцы и самки вместе взяты). Данные также представлены на фиг. 12А, 12В, 12С, 12С, 12Е и 12F, которые показывают средние (SD) концентрации АМХТ 1501 в плазме (нг/мл) после однократного (день 1) или повторного перорального введения (день 28) самцам и самкам собак породы бигль; самцы в сравнении с самками. На фиг. 12А показаны данные для группы 2 (низкая доза, 8 мг/кг/день), день 1. На фиг. 12В показаны данные для группы 3 (средняя доза, 16 мг/кг/день), день 1. На фиг. 12С показаны данные для группы 4 (высокая доза, 32 мг/кг/день), день 1. На фиг. 12А показаны данные для группы 2 (низкая доза, 8 мг/кг/день), день 28. На фиг. 12В показаны данные для группы 3 (средняя доза, 16 мг/кг/день), день 28. На фиг. 12F показаны данные для группы 4 (высокая доза, 32 мг/кг/день), день 28, согласно исследованию, описанному в настоящем документе.

Таблица 21. Токсикокинетические показатели после повторения одноразового ежедневного дозирования дикаприната АМХТ 1501 либо без, либо с DFMO у самцов и самок собак породы бигль;

объединенные самцы и самки

Группа	Доза АМХТ 1501 (мг/кг/день)	Доза DFMO (мг/кг/день)	День дозирования	Параметр (единицы)	N	Среднее	SD	Мин.	Медианное	Макс.	CV%
2	8	0	1	T _{max} (час)	9	5,33	3,16	2,00	6,00	12,0	59,3
				C _{max} (нг/мл)	9	95,6	47,2	30,8	115	158	49,4
				AUC _{0-24час} (час*нг/мл)	9	1330	755	374	1500	2810	56,5
2	8	0	28	T _{max} (час)	10	4,60	2,32	0,00	6,00	6,00	50,4
				C _{max} (нг/мл)	10	153	100	17,7	127	360	65,3
				AUC _{0-24час} (час*нг/мл)	10	2210	1650	249	1690	5230	74,6
				AUC _{0-т} (час*нг/мл)	4	3390	4120	308	1900	9470	121
				AUC _{0-∞} (час*нг/мл)	4	3440	4170	328	1930	9590	121
				t _{1/2} (час)	4	19,7	8,18	12,6	18,7	28,8	41,5
3	16	0	1	T _{max} (час)	10	6,00	3,65	2,00	6,00	12,0	60,9
				C _{max} (нг/мл)	10	155	125	10,4	113	408	80,5
				AUC _{0-24час} (час*нг/мл)	10	2500	2050	104	1750	6350	81,8
3	16	0	28	T _{max} (час)	10	5,60	3,10	0,00	6,00	12,0	55,3
				C _{max} (нг/мл)	10	286	104	109	309	408	36,3
				AUC _{0-24час} (час*нг/мл)	10	4590	1890	1320	4890	7800	41,1
				AUC _{0-т} (час*нг/мл)	4	7970	2780	4870	8120	10800	34,8
				AUC _{0-∞} (час*нг/мл)	4	8070	2820	4910	8280	10800	35,0
				t _{1/2} (час)	4	25,4	11,9	10,1	27,8	35,8	46,8
4	32	0	1	T _{max} (час)	10	8,60	3,78	2,00	9,00	12,0	43,9
				C _{max} (нг/мл)	10	214	90,8	58,2	224	353	42,5
				AUC _{0-24час} (час*нг/мл)	10	3590	1580	999	3640	6590	44,1
4	32	0	28	T _{max} (час)	10	4,30	3,59	0,00	4,00	12,0	83,5
				C _{max} (нг/мл)	10	620	309	190	620	1110	49,9
				AUC _{0-24час} (час*нг/мл)	10	9410	5060	2830	8760	16600	53,7
				AUC _{0-т} (час*нг/мл)	4	24700	13600	8730	24300	41500	54,9
				AUC _{0-∞} (час*нг/мл)	4	24800	13600	8810	24400	41700	54,8

				$t_{1/2}$ (час)	4	48,7	14,8	27,3	53,2	61,1	30,4
5	8	200	1	T_{max} (час)	10	9,00	3,16	6,00	9,00	12,0	35,1
				C_{max} (нг/мл)	10	101	56,2	35,2	86,5	182	55,9
				$AUC_{0-24час}$ (час*нг/мл)	10	1470	853	323	1390	2670	58,1
5	8	50	28	T_{max} (час)	9	6,67	3,61	0,00	6,00	12,0	54,1
				C_{max} (нг/мл)	9	152	76,9	48,0	171	275	50,5
				$AUC_{0-24час}$ (час*нг/мл)	9	2120	1410	366	2250	4230	66,7
				AUC_{0-t} (час*нг/мл)	3	3010	1990	1040	2970	5010	66,0
				$AUC_{0-\infty}$ (час*нг/мл)	3	3070	2030	1060	3020	5120	66,2
				$t_{1/2}$ (час)	3	18,0	8,28	8,85	20,3	24,9	45,9
6	16	200	1	T_{max} (час)	10	8,40	3,10	6,00	6,00	12,0	36,9
				C_{max} (нг/мл)	10	152	89,7	7,27	171	263	59,1
				$AUC_{0-24час}$ (час*нг/мл)	10	2310	1430	94,4	2470	4280	62,1
6	16	50	28	T_{max} (час)	10	6,30	4,52	0,00	6,00	12,0	71,8
				C_{max} (нг/мл)	10	262	170	98,4	213	578	64,8
				$AUC_{0-24час}$ (час*нг/мл)	10	4390	3270	1480	3340	10800	74,4
				AUC_{0-t}	4	9440	8800	3410	6010	22300	93,2
				(час*нг/мл)							
				$AUC_{0-\infty}$ (час*нг/мл)	4	9590	8860	3610	6080	22600	92,4
				$t_{1/2}$ (час)	4	52,8	20,5	26,4	57,8	69,4	38,7

Сокращения: Max=максимум; Min=минимум; N=число животных; SD=стандартное отклонение. Все параметры ТК показаны до 3 значащих цифр.

На фиг. 13А, 13В, 13С и 13D показана доставка различных уровней доз дикаприната АМХТ 1501 таблетками с энтеросолюбильным покрытием, вводимых перорально собакам породы бигль. Эти цифры показывают приблизительно пропорциональное дозе увеличение уровней АМХТ 1501 в плазме в дозах 8, 16 и 32 мг/кг/день после дня 1 и дня 28. Эти уровни дозы были эквивалентны 1, 2 и 4 таблеткам дикаприната АМХТ 1501 (содержание 80 мг свободного основания АМХТ 1501 на таблетку) этим животным, которые имели средний вес тела 10 кг. PK параметры C_{max} и $AUC_{0-24час}$, оба показали пропорциональность дозе. Эти данные демонстрируют, что фармакологическое дозирование дикаприната АМХТ 1501 в таблетках с энтеросолюбильным покрытием обеспечивает предсказуемый и надежный способ доставки этого активного фармацевтического агента на основе полиамина.

Пример 10. Фармацевтический состав дикаприната АМХТ 1501.

В табл. 22 ниже показана композиция фармацевтического агента с энтеросолюбильным покрытием, содержащая дикапринат АМХТ 1501. Современные фармацевтические агенты обычно содержат ингредиенты для получения таблеток, такие как увеличивающие функциональность и пероральную доставку полученного активного лекарственного средства (средств). Ниже описаны описания и функции этих общих ингредиентов состава, обычно называемых эксципиентами.

Таблица 22. Твердая пероральная лекарственная композиция

Пункт №	Ингредиент/Компонент №	Функция ингредиента	Концентрация (% М/МВ)	Количество/Таблетка мг
1	Дикапринат АМХТ 1501	Активная	32,75	131,0
2	Совместно обработанный крахмал, NF (StarCap 1500)	Наполнитель/Разбавитель	23,40	93,6
3	Микрокристаллическая целлюлоза NF. Ph. Eur., JP (Avicel PH102)	Наполнитель/Разбавитель	33,98	135,9
4	Ac-Di-Sol Натрий кроскармеллоза NF. Ph. Eur., JP	Разрыхлитель	6,90	27,6
5	Гидрофобный коллоидный оксид кремния NF. Ph. Eur. (Aerosil R972)	Глидант	1,49	3,95
6	Стеарат магния, NF (Nuqual Vegetable Source)	Смазывающее вещество	1,49	3,95
ВСЕГО			100	400

После смешивания сухих ингредиентов, перечисленных выше, этот порошкообразный состав загружают в соответствующий таблетировочный пресс для получения таблеток без покрытия. Проводятся испытания контроля качества и оценивается содержание активного лекарственного средства (анализ%) вместе с однородностью содержимого (CU) по образцу без покрытия таблеток. Покрытие таблеток с энтеросолюбильным покрытием выполняется с использованием устройства для нанесения вращающегося катка (см. пример 4). Таблетки дикаприната АМХТ 1501 для использования в качестве фармацевтических агентов покрывают гидроксипропилметилцеллюлозой Opadry™ (HPMC, Cologon), как описано в примере 4 выше.

Обычно прессованные таблетки могут быть получены путем прессования подходящей машиной, известной как таблетировочный пресс, после предварительного смешивания ингредиентов состава в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, и смешиваются с наполнителями, связующими, инертными разбавителями, смазывающие эксципиенты вместе с разрыхлителями для способствования растворению таблеток в желудочно-кишечной системе субъекта, которого лечат. Полученные в результате прессованные таблетки могут подвергаться дополнительной стадии энтеросолюбильного покрытия для обеспечения pH-чувствительного барьера и позволяют покрытой таблетке оставаться нетронутой до достижения более высокой среды pH нижнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Наполнители в таблетированных фармацевтических препаратах используются для разбавления активного агента и для обеспечения точного контроля дозы активного лекарственного средства. Обычными наполнителями или разбавителями, которые обычно используются, являются лактоза, маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбитал, сжимаемый сахар, микрокристаллическая целлюлоза (МСС), порошкообразная целлюлоза, кукурузный крахмал, крахмал, предварительно желатинированный крахмал, декстран, карбонат кальция, полиэтиленгликоль и гидроксипропилметилцеллюлоза.

Разрыхлители в фармацевтических препаратах для таблетирования используются в современных фармацевтических препаратах для способствования диссоциации эксципиентов из активного лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте пациента. Примеры широко используемых разрыхлителей включают кальций карбоксиметилцеллюлозу, провидон, кросповидон (поливинилполипирролидон), метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, натрий кроскармеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинированный крахмал и альгинат натрия.

Лубриканты в фармацевтических препаратах для таблеток используются для обработки порошка, предварительно смешанного для применения на фрезерном оборудовании, включая таблеточные прессы. Примеры лубрикантов включают стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное растительное масло, легкое минеральное масло, стеарат магния, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия, стеариновую кислоту и тальк.

Глиданты в таблетированных фармацевтических препаратах используются для улучшения текучести порошков и оказания помощи при изготовлении с использованием различного технологического оборудования, включая таблеточные прессы. Обычно широко распространенные глиданты включают диоксид кремния, тальк, кукурузный крахмал и гидрофобный коллоидный диоксид кремния.

Хотя любые способы и вещества, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, также могут быть использованы на практике или при исследовании настоящего изобретения, в настоящем документе описаны предпочтительные способы и материалы.

В случае, когда предусмотрен диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное

значение, до десятой единицы нижнего предела, если из контекста явно не следует иное, между верхним и нижним пределом этого диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в этом указанном диапазоне охватываются в пределах изобретения. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, а также включены в данное изобретение, с учетом любого конкретно исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает одно или оба предельных значения, диапазоны, в которые не входит одно или оба из этих предельных значений, также входят в рамки изобретения.

Например, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон отношений или целочисленный диапазон, приведенные в настоящем документе, следует понимать как включающие значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, когда это необходимо, его фракций (таких как одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иное. Кроме того, любой диапазон чисел, указанных в настоящем документе, относящийся к любому физическому признаку, такому как полимерные субъединицы, размер или толщина, следует понимать как включающее любое целое число в пределах указанного диапазона, если не указано иное. Используемый здесь термин "около" означает $\pm 20\%$ от указанного диапазона, значения или структуры, если не указано иное.

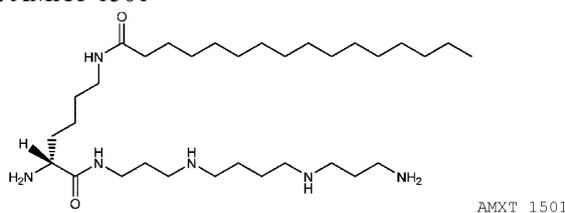
Все патенты США, публикации патентных заявок США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, упомянутые в этом описании и/или указанные в информационном листке заявки, включены сюда путем ссылки во всей их полноте. Следующие патентные документы включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте: патенты США №№ 7662999, 7432302, 7411002, 7388112, 7208528, 7199267, 7160923, 6963010, 6914079, 6872852, 6646149, 6172261 и RE43327 и патентные публикации США №№ 2011/256161 и 2006/122279. Такие документы могут быть включены путем ссылки для целей описания и раскрытия, например, материалов и методик, описанных в публикациях, которые могут быть использованы в связи с описанным выше изобретением. Публикации, обсуждаемые выше и по всему тексту, приведены исключительно для их описания до даты подачи настоящей заявки. Ничто в настоящем документе не должно толковаться как признание того, что изобретатели не могут претендовать на более раннюю дату какой-либо ссылочной публикации путем отсылки к более раннему изобретению.

В целом, в следующей формуле изобретения используемые термины не должны толковаться как ограничивающие требования к конкретным вариантам осуществления, раскрытым в описании и формуле изобретения, но должны толковаться как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничивается описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента и анионной формы гидрофобной карбоновой кислоты, где анионная гидрофобная карбоновая кислота представляет собой карбоксилатную форму декановой кислоты;

катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой протонированную форму полиамина АМХТ 1501

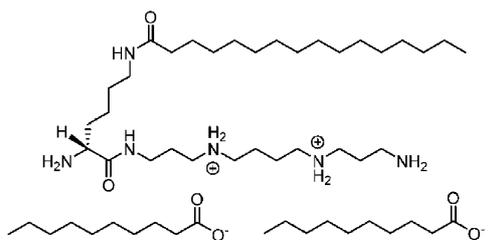


причем по меньшей мере одна протонируемая аминогруппа полиамина АМХТ 1501 протонирована для обеспечения катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента.

2. Соль по п.1, содержащая два моля анионного гидрофобного карбоксилата на каждый один моль катионного протонированного полиаминового фармацевтического агента.

3. Соль по п.1, где катионный протонированный полиаминовый фармацевтический агент представляет собой дипротонированную форму полиамина АМХТ 1501, и анионный гидрофобный карбоксилат представляет собой депротонированную декановую кислоту, и соль содержит два моля депротонированной кислоты на каждый один моль протонированного АМХТ 1501.

4. Соль по п.3, имеющая структурную формулу



5. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественного новообразования, содержащая соль по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Фармацевтическая композиция для лечения злокачественного новообразования, содержащая соль по п.3 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где фармацевтическая композиция имеет вид твердой пероральной лекарственной формы.

8. Способ получения соли по п.1, включающий объединение полиамина АМХТ 1501, гидрофобной карбоновой кислоты, представляющей собой декановую кислоту, и растворителя с обеспечением раствора; и

выделение твердого остатка из раствора, где твердый остаток содержит соль по п.1.

9. Способ по п.8, где растворитель содержит воду, метанол или их комбинацию.

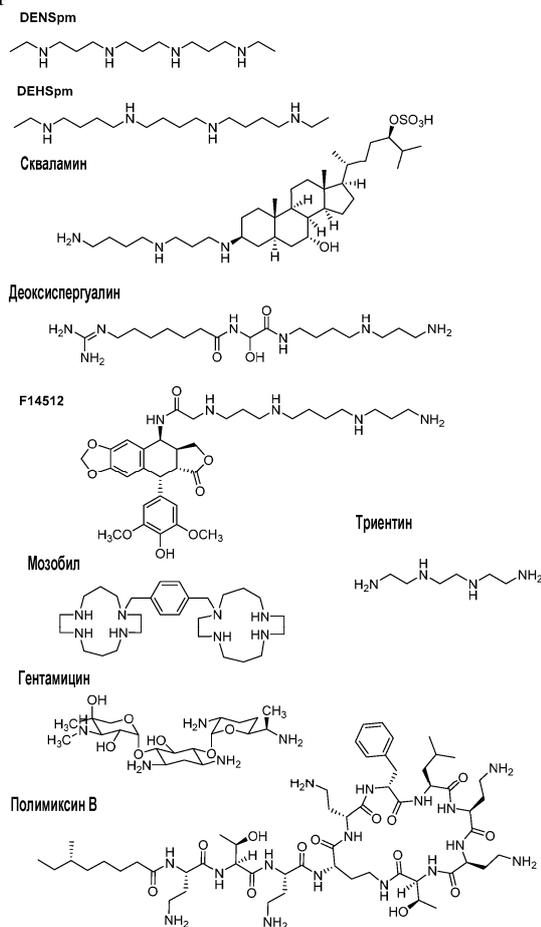
10. Способ по п.8, где 1,8-2,2 моль гидрофобной карбоновой кислоты объединены с каждым 1,0 моль полиамина АМХТ 1501.

11. Способ по п.8, где твердый остаток образован осаждением из раствора.

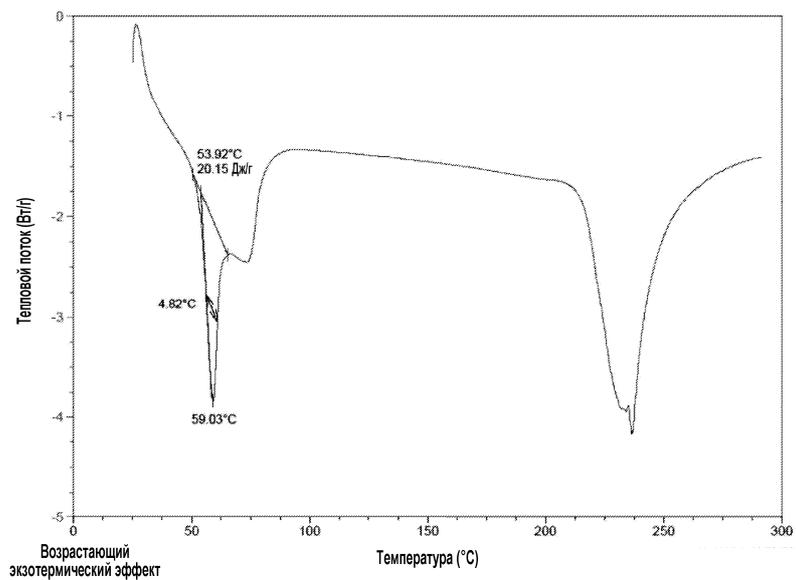
12. Способ лечения злокачественного новообразования у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соли по п.1.

13. Способ лечения злокачественного новообразования у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соли по п.3.

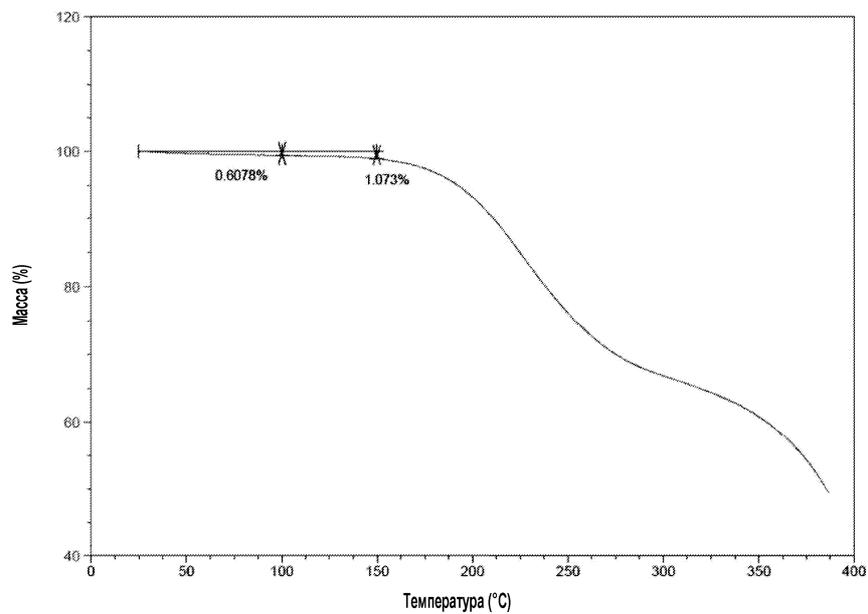
14. Способ по п.13, где терапевтически эффективное количество соли по п.1 вводят субъекту в виде твердой лекарственной формы.



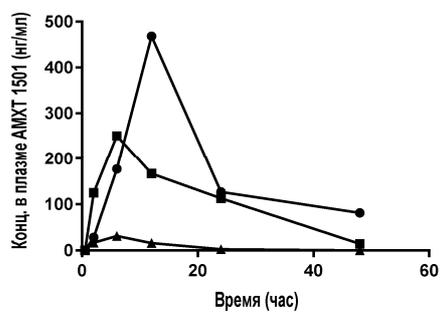
Фиг. 1



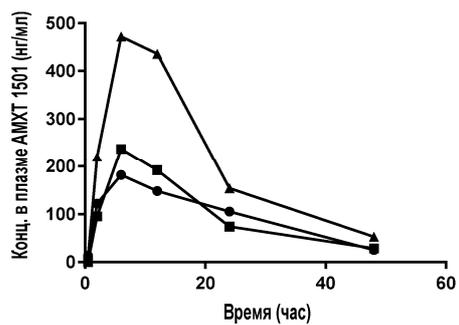
Фиг. 2



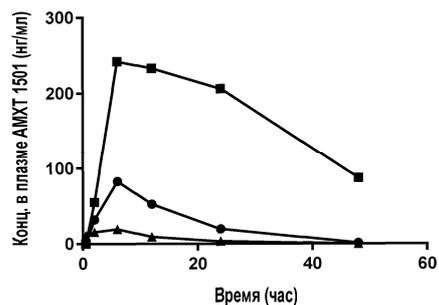
Фиг. 3



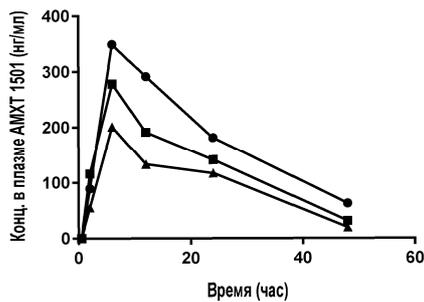
Фиг. 4А



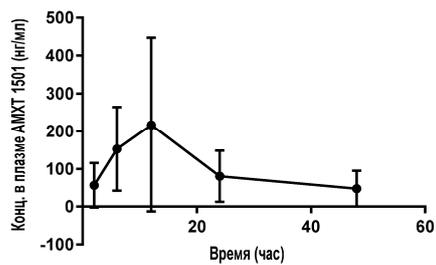
Фиг. 4В



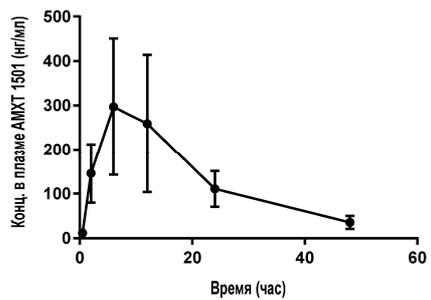
Фиг. 4С



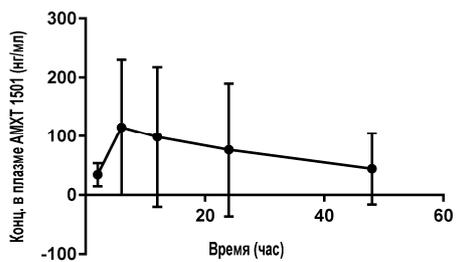
Фиг. 4D



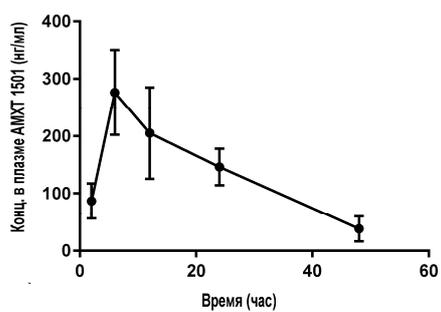
Фиг. 5А



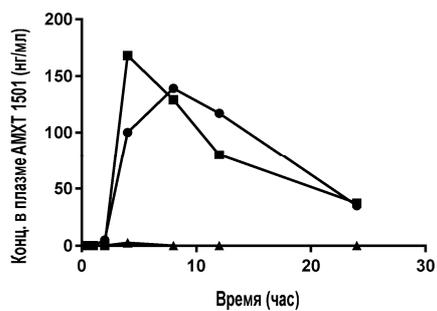
Фиг. 5В



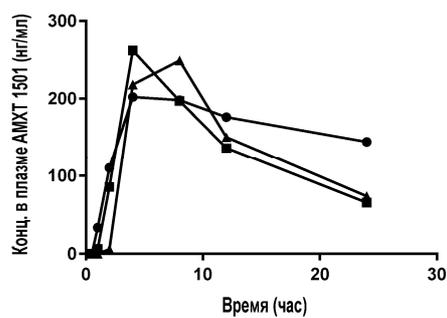
Фиг. 5С



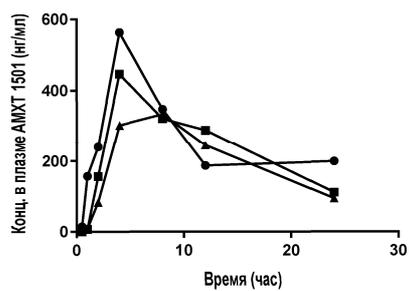
Фиг. 5D



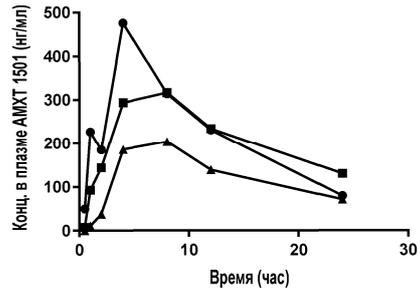
Фиг. 6А



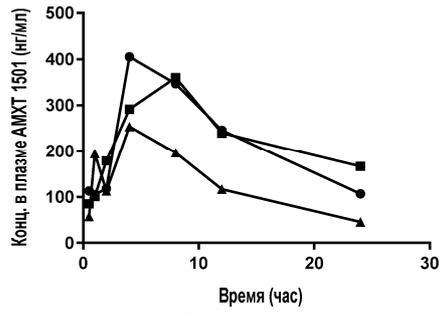
Фиг. 6В



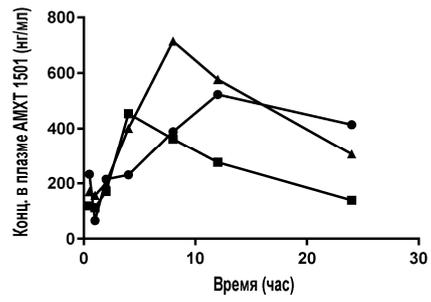
Фиг. 6С



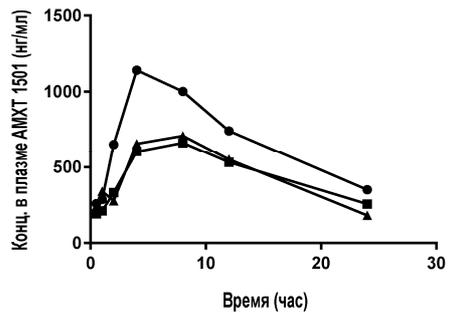
Фиг. 6D



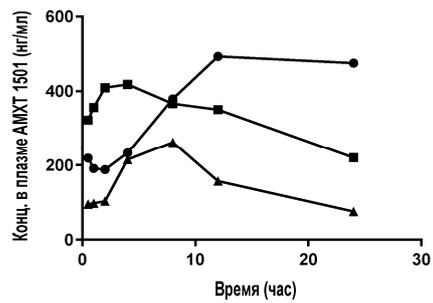
Фиг. 7A



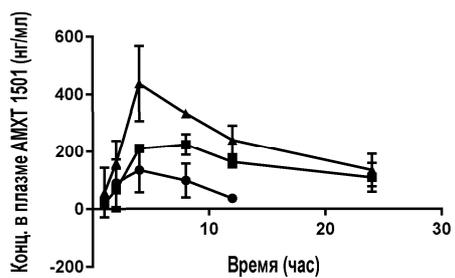
Фиг. 7B



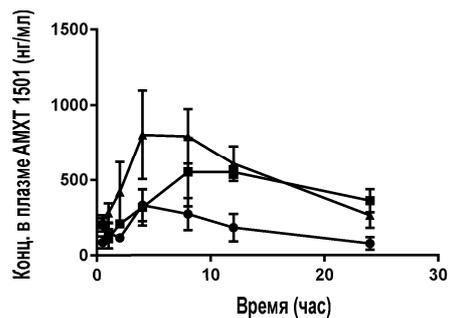
Фиг. 7C



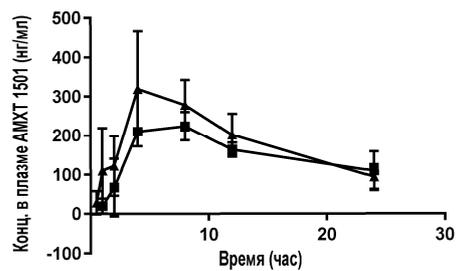
Фиг. 7D



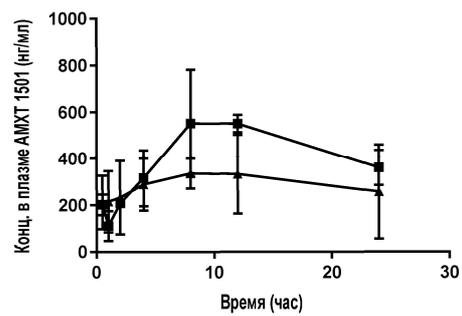
Фиг. 8А



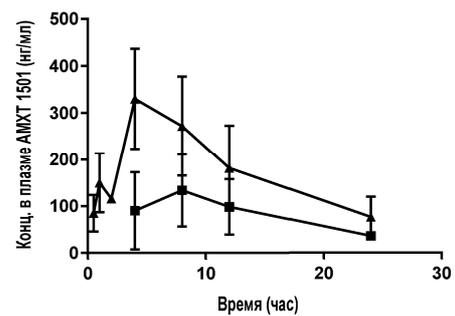
Фиг. 8В



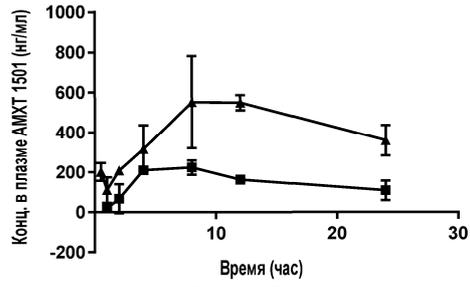
Фиг. 9А



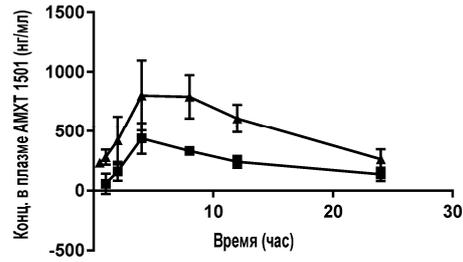
Фиг. 9В



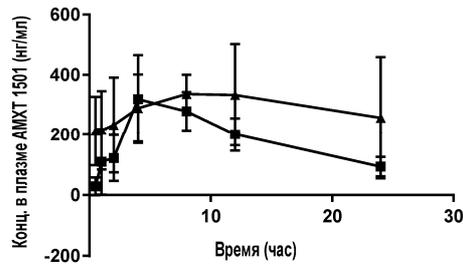
Фиг. 10А



Фиг. 10B

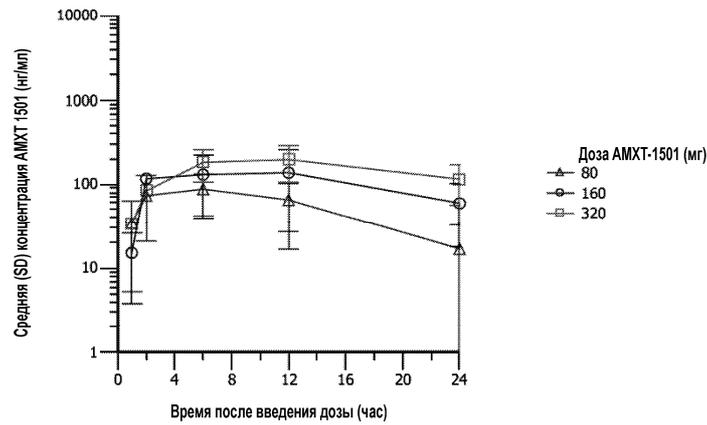


Фиг. 10C



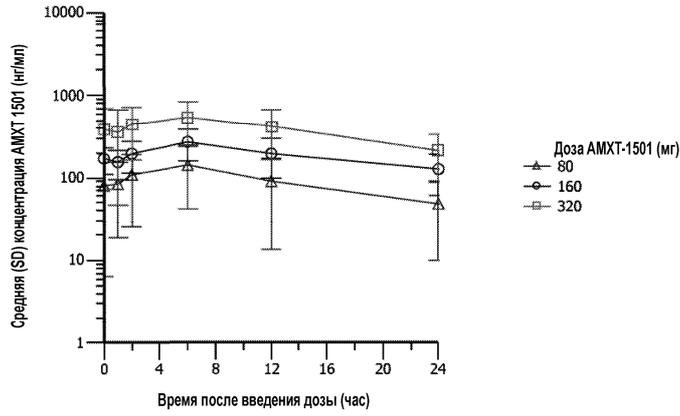
Фиг. 10D

День дозирования = 1



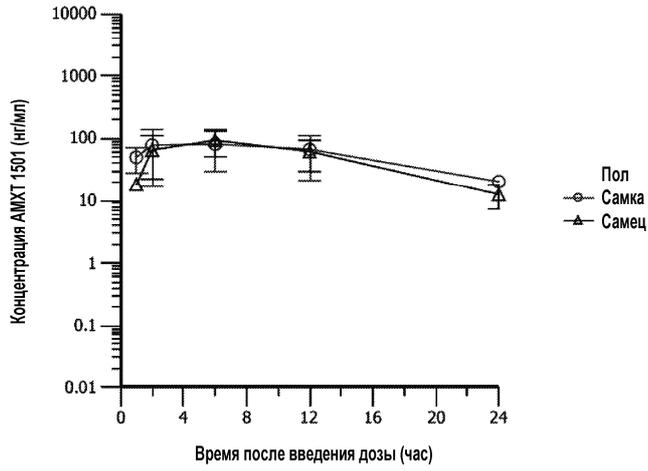
Фиг. 11A

День дозирования = 28



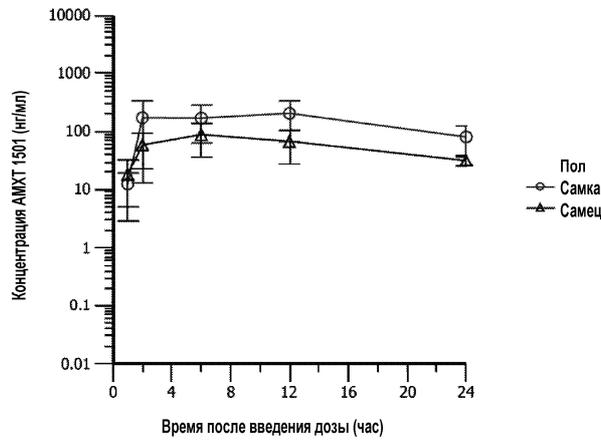
Фиг. 11В

Группа дозирования = 2, лечение = низкая доза AMXT-1501, доза AMXT-1501 = 80, доза DMFO = 0, день дозирования = 1



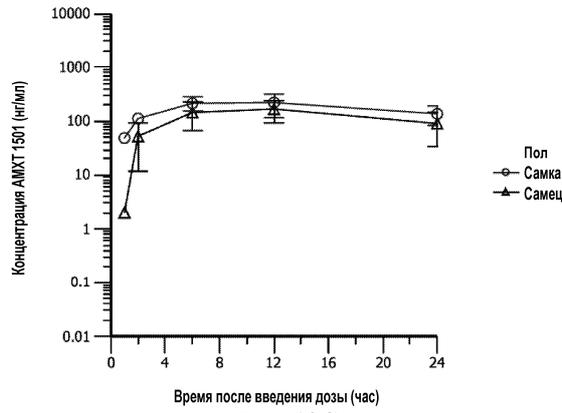
Фиг. 12А

Группа дозирования = 3, лечение = средняя доза AMXT-1501, доза AMXT-1501 = 160, доза DMFO = 0, день дозирования = 1



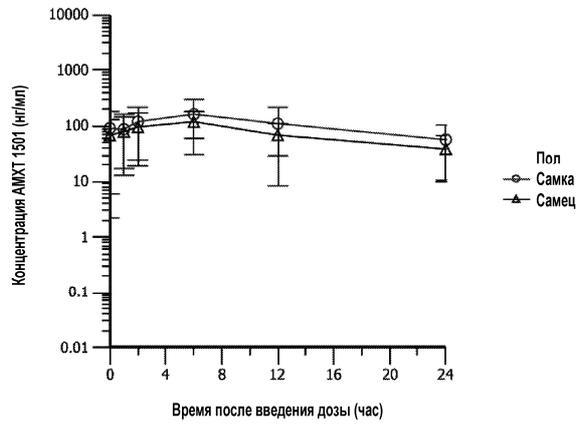
Фиг. 12В

Группа дозирования = 4, лечение = высокая доза AMXT-1501,
доза AMXT-1501 = 320, доза DMFO = 0, день дозирования = 1



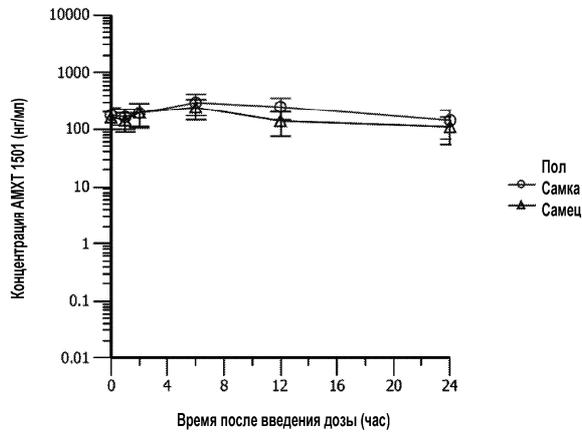
Фиг. 12С

Группа дозирования = 2, лечение = низкая доза AMXT-1501,
доза AMXT-1501 = 80, доза DMFO = 0, день дозирования = 28



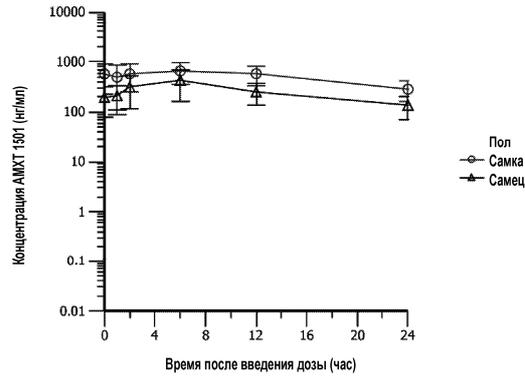
Фиг. 12D

Группа дозирования = 3, лечение = средняя доза AMXT-1501,
доза AMXT-1501 = 160, доза DMFO = 0, день дозирования = 28



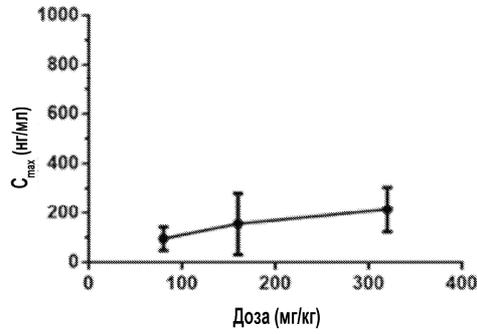
Фиг. 12Е

Группа дозирования = 4, лечение = высокая доза АМХТ-1501,
доза АМХТ-1501 = 320, доза DMFO = 0, день дозирования = 28



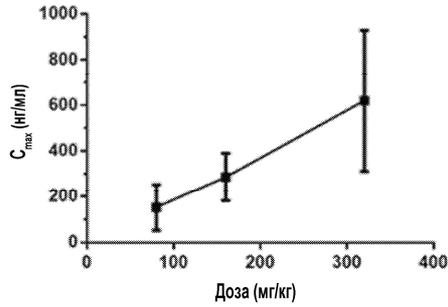
Фиг. 12F

День 1 C_{max}



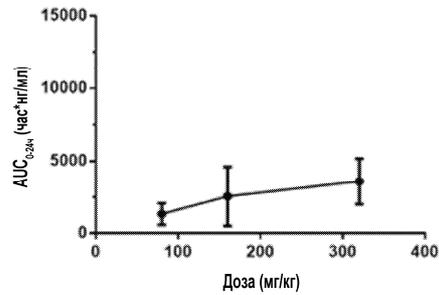
Фиг. 13А

День 28 C_{max}



Фиг. 13В

День 1 AUC_{0-24h}



Фиг. 13С

