



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.11

(21) Номер заявки
201891471

(22) Дата подачи заявки
2016.12.21

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 5-ФТОР-2'-ДЕЗОКСИРУИДИН-5'-О-[1-НАФТИЛ (БЕНЗОКСИ-L-АЛАНИНИЛ)] ФОСФАТ, ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И НАБОР

(31) 1522764.8

(32) 2015.12.23

(33) GB

(43) 2018.12.28

(86) PCT/GB2016/054025

(87) WO 2017/109491 2017.06.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НУКАНА ПиЭлСи (GB)

(72) Изобретатель:
Кенновин Гордон, Гриффит Хью (GB)

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

(56) WO-A1-2012117246
MCGUIGAN CHRISTOPHER ET AL.:
"Phosphoramidate ProTides of the Anticancer Agent FUDR Successfully Deliver the Preformed Bioactive Monophosphate in Cells and Confer Advantage over the Parent Nucleoside", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 20, 27 October 2011 (2011-10-27), pages 7247-7258, XP055023640, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200815w, cited in the application, abstract, Scheme 1, table, 1 page 7256, column 1, paragraph 2-3
US-A1-2012052046

LIU ANG ET AL.: "Challenges and solutions in the bioanalysis of BMS-986094 and its metabolites including a highly polar, active nucleoside triphosphate in plasma and tissues using LC-M", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL SCIENCES & APPLICATIONS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1000, 13 July 2015 (2015-07-13), pages 29-40, XP029257808, ISSN: 1570-0232, DOI: 10.1016/J.JCHROMB.2015.07.006, abstract, figure 1, page 31, column 1, paragraph 4

GRIFFITH T.M. ET AL.: "Enhanced inhibition of the EDHF phenomenon by a phenyl methoxyalaninyl phosphoramidate derivative of dideoxyadenosine", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 142, no. 1, May 2004 (2004-05), pages 27-30, XP002379994, ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1038/SJ.BJP.0705782, page 28, column 1, paragraph 1, figure 4

WO-A1-2006100439

WO-A1-2016083830

WO-A1-2015198059

Anonymous: "protide - definition of protide in English Oxford Dictionaries", 15 February 2017 (2017-02-15), pages 1-3, XP055346170, internet, Retrieved from the Internet: URL:https://en.oxforddictionaries.com/definition/protide [retrieved on 2017-02-15] page 1

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и стратегиям составления композиций, содержащих NUC-3373 (5-фтор-2'-дезоксисуридин-5'-О-[1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]фосфат) и полярный апротонный растворитель диметилацетамид (DMA), используемых при лечении рака. Изобретение относится к применению фармацевтической композиции для лечения рака и к способам лечения рака. Изобретение также относится к наборам, содержащим NUC-3373 для лечения рака.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и стратегиям составления композиций протиды (фосфорамидатного производного нуклеозида), используемого при лечении рака, такого как NUC-3373 (5-фтор-2'-дезоксинуридин-5'-О-[1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]фосфат). Настоящее изобретение относится к композициям, которые содержат полярный апротонный растворитель, диметилацетамид (DMA).

Уровень техники

Протиды представляют собой маскированные фосфатные производные нуклеозидов. Было показано, что они являются терапевтическими средствами, особенно активными в области противовирусных препаратов и при онкологии. В частности, протиды являются пролекарствами монофосфорилированных нуклеозидов. Оказалось, что эти соединения обходят многие из врожденных и приобретенных механизмов резистентности, которые ограничивают полезность родительских нуклеозидов (см., например, "Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development"; Slusarczyk et al.; J. Med. Chem.; 2014, 57, 1531-1542).

NUC-3373 (5-фтор-2'-дезоксинуридин-5'-О-[1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]фосфат) представляет собой протидную адаптацию 5FU/FUDR, современного базового средства от колоректального рака. NUC-3373 и ряд родственных соединений продемонстрировали активность *in vitro* в отношении ряда моделей рака, во многих случаях, и в частности для NUC-3373, эта активность оказалась отличной и значительно превосходящей результаты, полученные с 5-фторурацилом. Присоединение протидного фосфорамидатного фрагмента к молекуле 5-фторурацила/FUDR приводит к особым преимуществам доставки ключевой активированной формы средства (FdUMP) в опухолевые клетки. Неклинические исследования продемонстрировали, что NUC-3373 преодолевает ключевые механизмы резистентности раковых клеток, связанные с 5-FU и его пероральным пролекарством капецитабином, генерируя высокие внутриклеточные уровни активного метаболита FdUMP, что приводит к значительному возрастанию ингибирования роста опухолевых клеток. Кроме того, в формальных токсикологических исследованиях на собаках NUC-3373 переносится значительно лучше, чем 5-FU (смотри WO 2012/117246; McGuigan et al.; Phosphoramidate ProTides of the anticancer agent FUDR successfully deliver the preformed bioactive monophosphate in cells and confer advantage over the parent nucleoside; J. Med. Chem.; 2011, 54, 7247-7258; и Vande Voorde et al.; The cytostatic activity of NUC-3073, a phosphoramidate prodrug of 5-fluoro-2'-deoxyuridine, is independent of activation by thymidine kinase and insensitive to degradation by phosphorolytic enzymes; Biochem. Pharmacol.; 2011, 82, 441-452).

Протидные производные пуриновых нуклеозидов, таких как клофарабин и дезоксиаденозин и родственные соединения, также продемонстрировали отличную активность *in vitro* в отношении ряда солидных опухолей, лейкозов и лимфом (смотри WO 2006/100439 и WO 2016/083830 (PCT/GB 2015/053628)). Сам дезоксиаденозин не является особенно сильным противораковым средством.

К сожалению, протиды часто чрезвычайно липофильны и, следовательно, плохо растворимы в воде, а ионизируемые фрагменты, как правило, имеют расчетные значения pKa, которые лежат вне диапазона pH, подходящего для парентерального введения. Многие из них по существу нерастворимы в воде, независимо от содержания соли или pH в физиологических диапазонах, и это накладывает ограничения на разработку клинически приемлемых способов доставки соединений в достаточно высоких для эффективного лечения дозировках.

Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции протидов, которая доставляет эффективную дозу.

Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление стабильной фармацевтической композиции протидов. Как правило, подходящие для внутривенного введения инфузионные композиции должны быть стабильны в течение больше чем 30 мин и вплоть до 48 ч. Как правило, для внутривенного введения композиция должна быть стабильна в отношении как осаждения протиды, так и деградации протиды.

Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции протиды, которая доставляет эффективную дозу внутривенно.

Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление парентеральной композиции протиды, которую можно вводить или в периферическую вену, или посредством устройства центрального венозного доступа (CVAD). Таким образом, целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является предоставление композиции, которая имеет осмолярность и pH, которые приемлемы при введении через периферическую вену. Возможен вариант, когда осмолярность и pH таковы, что уровень боли, испытываемой пациентом, является приемлемым.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения удовлетворяют некоторым или всем из вышеуказанных целей.

Краткая сущность раскрытия

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая

5-фтор-2'-дезоксинуридин-5'-О-[1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]фосфат (NUC-3373); и диметилаце-

тамид (DMA).

В одном из вариантов заявленная композиция дополнительно содержит водную основу.

В еще одном варианте изобретения в композиции водная основа представляет собой солевой раствор.

В другом варианте изобретения водная основа представляет собой WFI.

В еще одном варианте изобретения композиция дополнительно содержит солилизатор.

В другом варианте изобретения солилизатор представляет собой полиэтоксильированную жирную кислоту или ее смесь.

В еще одном варианте изобретения указанная композиция содержит два или более солилизаторов.

В другом варианте изобретения каждый из солилизаторов представляет собой полиэтоксильированную жирную кислоту или их смесь.

В одном из вариантов изобретения композиция содержит:

от 30 до 95% по объему DMA;

от 5 до 50% по объему водной основы;

от 100 до 400 мг/мл NUC-3373.

В другом варианте изобретения композиция содержит

от 30 до 60% по объему DMA;

от 10 до 35% по объему первого солилизатора;

от 10 до 35% по объему второго солилизатора;

от 2 до 15% водной основы;

от 50 до 150 мг/мл NUC-3373.

В еще одном варианте изобретения композиция содержит

от 0,1 до 10% по объему DMA;

от 0,1 до 10% по объему солилизатора или солилизаторов;

от 85 до 99% по объему водной основы;

от 2,0 до 12,0 мг/мл NUC-3373.

В другом варианте изобретения композиция содержит

от 1 до 8% по объему DMA;

от 0,5 до 4% по объему первого солилизатора;

от 0,5 до 4% по объему второго солилизатора;

от 85 до 99% по объему водной основы;

от 2,0 до 12,0 мг/мл NUC-3373.

Согласно второму аспекту изобретение относится к применению композиции для лечения рака.

Согласно третьему аспекту изобретения изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей

NUC-3373;

диметилацетамид (DMA).

В другом варианте способ включает следующие стадии:

разведение первого раствора, содержащего NUC-3373 и DMA, вторым раствором, содержащим DMA и один или несколько солилизаторов, с образованием третьего раствора;

разведение третьего раствора водной основой с получением четвертого раствора;

введение четвертого раствора субъекту посредством инфузии или инъекции.

В еще одном варианте способ включает:

промывание устройства центрального венозного введения (CVAD) первой порцией первого раствора, причем первый раствор содержит DMA и водную основу;

введение пациенту посредством CVAD второй композиции, причем вторая композиция содержит DMA, водную основу и NUC-3373.

В другом варианте способ дополнительно включает промывание CVAD второй порцией первой композиции.

Согласно четвертому аспекту изобретение относится к набору для лечения рака, содержащему:

первую композицию, содержащую DMA и NUC-3373;

вторую композицию, содержащую DMA и один или несколько солилизаторов.

Согласно пятому аспекту изобретение относится к набору для лечения рака, содержащему:

первый раствор, содержащий DMA и водную основу;

вторую композицию, содержащую DMA, водную основу и NUC-3373.

Полярный апротонный растворитель представляет собой диметилацетамид (DMA)

Полярный апротонный растворитель представляет собой растворитель, молекула которого содержит по меньшей мере один гетероатом (например, O, N или S), но у которого атом водорода не прикреплен к гетероатому или, если гетероатомов больше одного, к любому из гетероатомов молекулы. Полярный апротонный растворитель DMA может иметь фармацевтическую степень чистоты. Полярный апротонный растворитель DMA может представлять собой основу для введения, или возможен вариант, когда композицию разводят перед применением основой для введения, которая обеспечивает желаемые характеристики. Таким образом, композиция может быть готова для инфузии и содержать полярный апротон-

ный растворитель DMA в качестве основного компонента; или она может представлять собой композицию, которая содержит полярный апротонный растворитель (например, DMA) в качестве основного компонента и которая предназначена для разведения перед введением для получения композиции, которая готова для инфузии и содержит полярный апротонный растворитель (DMA только в качестве второстепенного компонента; или она может представлять собой композицию, которая готова для инфузии, содержит полярный апротонный растворитель DMA только в качестве второстепенного компонента и получается в результате разведения композиции, в который полярный апротонный растворитель DMA является основным компонентом. Таким образом, полярный апротонный растворитель DMA может составлять от 0,1 до 100% об./об. композиции.

Очень немногие фармацевтически приемлемые растворители растворяют достаточное количество протидов для доставки терапевтически эффективной дозы внутривенно. Из тех, которые делают это, многие не образуют стабильных растворов, и протиды имеют тенденцию к осаждению. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что растворители, которые создают стабильный раствор, обычно являющиеся полярными апротонными растворителями, например DMA. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что из тех растворителей, которые оказались способны к растворению протидов, некоторые полярные апротонные растворители, и в частности DMA, или сами по себе, или в сочетании с другими солюбилизаторами, обладают повышенной способностью к сохранению некоторых протидов в растворе в концентрации, необходимой для доставки требуемой дозы, когда этот раствор разводят водной основой. Что касается других протидов, было обнаружено, что NMP является наиболее эффективным в отношении сохранения протида в растворе, когда этот раствор разводят водной основой.

Таким образом, применение полярных апротонных растворителей, и в частности DMA, обеспечивает преимущество над другими растворителями композиций, что неожиданно делает их отличной средой для доставки протидов пациентам удобным и терапевтически эффективным образом.

Композиция настоящего изобретения может быть предназначена для разведения заранее определенным количеством незадолго до введения, т.е. вплоть до 48 ч (например, вплоть до 24, 12 или 2 ч) до введения.

Композиция может также содержать один или несколько фармацевтически приемлемых солюбилизаторов, например фармацевтически приемлемых неионных солюбилизаторов.

Солюбилизаторы могут также называться поверхностно-активными веществами. К иллюстративным солюбилизаторам относятся полиэтоксिलированные жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот и их смеси. К подходящим солюбилизаторам относятся полиэтоксилированное касторовое масло (например, продаваемое под торговым наименованием Kolliphor® ELP); или полиэтоксилированная стеариновая кислота (например, продаваемая под торговыми наименованиями Solutol® или Kolliphor® HS15); или полиэтоксилированный (например, полиоксиэтиленом (20)) сорбитанмоноолеат, (например, продаваемый под торговыми наименованиями Polysorbate 80 или Tween® 80). Было показано, что Tween® 80, полиэтоксилированный сорбитанмоноолеат, например, особенно эффективен в композиции NUC-7738.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления композиция содержит больше одного фармацевтически приемлемого солюбилизатора. Было обнаружено, что композиции, содержащие больше одного солюбилизатора, особенно эффективны в композиции NUC-3373.

Композиция может также содержать водную основу. Композиция настоящего изобретения может быть готова для введения, причем в этом случае она обычно содержит водную основу.

Композиция может быть предназначена для парентерального, например для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения. Предпочтительно композиция предназначена для внутривенного введения. Введение может быть произведено через CVAD или через периферическую вену.

Общая доза протида в композиции, подходящей для введения, как правило, составляет от 250 мг до 5 г, от 250 мг до 3 г, от 500 мг до 2 г или от 1 до 1,5 г.

Хотя композиции настоящего изобретения предпочтительно предназначены для парентерального введения, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения можно также вводить перорально.

Рак может представлять собой рак, выбранный из рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака легких, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, холангиокарциномы, рака почек, рака шейки матки, рака тимуса, рака неизвестного первичного происхождения, лимфомы или лейкоза.

Композиции исходных растворов

Возможен вариант, когда полярный апротонный растворитель (например, DMA) составляет 30% или более по объему композиции. Таким образом, возможен вариант, когда полярный апротонный растворитель (например, DMA) составляет 50% или более, например 60% или более по объему композиции. Полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 95% или менее по объему композиции, например 90% или менее. Композиция может также содержать водную основу (например, солевой раствор). Водная основа может присутствовать в 50% или менее по объему композиции, например 30% или менее по объему композиции. Обычно водная основа (например, солевой раствор) составляет

5% или более, например 10% или более, по объему композиции.

Возможен вариант, когда концентрация (NUC-3373) в растворителе(ях) композиции составляет 1 г или менее на 1 мл. Возможен вариант, когда концентрация протиды в растворителе(ях) композиции составляет 500 мг или менее на 1 мл. Возможен вариант, когда концентрация 100 мг или более на 1 мл. Предпочтительно, концентрация составляет от 200 до 300, например от 225 до 275, например приблизительно 250 мг/мл.

Некоторые предпочтительные композиции содержат
от 30 до 95% по объему DMA;
от 5 до 50% по объему водной основы;
от 100 до 400 мг (например, от 100 до 300 мг) на 1 мл протиды.
Более предпочтительные композиции содержат
от 70 до 90% по объему DMA;
от 10 до 30% по объему водной основы (например, солевого раствора);
от 200 до 300 мг/мл протиды.

Композиции, описанные в четырех предыдущих абзацах, в которых полярный апротонный растворитель (например, DMA) присутствует в качестве основного компонента, могут быть предназначены для введения (например, посредством инфузии или инъекции) композиции без разведения перед упомянутым введением. Они могут быть, например, предназначены для введения через устройство центрального венозного введения (CVAD). При введении посредством CVAD композицию обычно не разбавляют.

В качестве альтернативы эти композиции могут представлять собой исходные растворы, которые разбавляют перед применением с образованием композиции, подходящей для введения, например, через периферическую вену.

Композиции растворов с поверхностно-активными веществами

Возможен вариант, когда полярный апротонный растворитель (например, DMA) составляет 10% или более, например 20% или более, по объему композиции. Таким образом, возможен вариант, когда полярный апротонный растворитель (например, DMA) составляет 80% или менее, например 70% или менее, по объему композиции. Полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 55% или менее по объему композиции. Композиция может также содержать один или несколько солюбилизаторов (например, одну или несколько полиэтоксिलированных жирных кислот). Один или несколько солюбилизаторов могут составлять 70% или менее по объему композиции, например 60% или менее по объему композиции. Обычно один или несколько солюбилизаторов составляют 20% или более, например 35%, по объему композиции. Композиция может также содержать водную основу, например в количестве от 1 до 15% по объему или от 5 до 12% по объему.

Возможен вариант, когда концентрация NUC-3373B в растворителе(ях) композиции составляет 200 мг или менее на 1 мл, например 150 мг или менее или 130 мг или менее. Возможен вариант, когда концентрация составляет 40 мг или более на 1 мл, например 60 мг или более. Предпочтительно, концентрация составляет от 70 до 120 мг/мл, например приблизительно 100 мг/мл.

Некоторые предпочтительные композиции содержат:
от 20 до 70% по объему DMA;
от 20% до 70% по объему солюбилизатора или солюбилизаторов;
от 50 до 150 мг/мл протиды. Композиция может также содержать водную основу, например в количестве от 1 до 15% по объему.

Некоторые особенно предпочтительные композиции содержат:
от 30 до 60% по объему DMA;
от 10 до 35% по объему первого солюбилизатора;
от 10 до 35% по объему второго солюбилизатора;
от 2 до 15% водной основы;
от 50 до 150 мг/мл протиды. Первый солюбилизатор может представлять собой полиэтоксिलированные касторовые масла (например, продаваемые под торговым наименованием Kolliphor® ELP). Второй солюбилизатор может представлять собой полиэтоксилированный сорбитанмоноолеат (например, продаваемый под торговым наименованием Tween® 80).

Композиция может содержать
от 35 до 50% по объему DMA;
от 15 до 30% по объему первого солюбилизатора;
от 15 до 30% по объему второго солюбилизатора;
от 5 до 12% водной основы;
от 50 до 150 мг/мл протиды.

Композиции растворов с поверхностно-активными веществами, описанные в пяти предыдущих абзацах, в которых полярный апротонный растворитель (например, DMA) присутствует в качестве основного компонента, перед введением обычно разводят водной основой. Обычно их готовят из исходных растворов, упомянутых выше, до дальнейшего разведения до готовности для введения. После разведения

их можно вводить через периферическую вену.

Эти композиции могут быть образованы разведением композиции исходного раствора, которая не содержит никаких солюбилизаторов, раствором, который содержит солюбилизаторы. Протида может деградировать в присутствии некоторых солюбилизаторов.

Композиции инфузионных растворов

Возможен вариант, когда полярный апротонный растворитель (например, DMA) составляет 0,1% или более, например 0,5% или более или 1% или более, по объему композиции. Таким образом, возможен вариант, когда DMA составляет 12% или менее, например 10% или менее или 8% или менее, по объему композиции. Композиция может также содержать водную основу (например, солевой раствор или WFI). Водная основа может присутствовать в 99,5% или менее по объему композиции, например 99 или 98% или менее по объему композиции. Обычно водная основа составляет 80% или более, например 95% или более, по объему композиции. Композиция может также содержать один или несколько солюбилизаторов (например, одну или несколько полиэтиоксилированных жирных кислот). Один или несколько солюбилизаторов могут присутствовать в 12% или менее по объему композиции, например 10% или менее или 8% или менее по объему композиции. Обычно один или несколько солюбилизаторов присутствуют в 0,1% или более, например 0,5% или более или 1% или более, по объему композиции.

Возможен вариант, когда концентрация NUC-3373B растворителя(ях) композиции составляет 15,0 мг или менее на 1 мл или 12,0 мг или менее на 1 мл, например 10,0 мг или менее или 8 мг или менее на 1 мл. Возможен вариант, когда концентрация составляет 1,0 мг или более на 1 мл, например 2,0 мг или более. Предпочтительно концентрация составляет от 2,5 до 12 мг на 1 мл, например от 3 до 11 мг на 1 мл.

Некоторые предпочтительные композиции содержат

от 0,1 до 10% по объему DMA;

от 0,1 до 10% по объему солюбилизатора или солюбилизаторов;

от 85 до 99% по объему водной основы;

от 2,0 до 12,0 мг/мл протида.

Некоторые особенно предпочтительные композиции содержат

от 1 до 8% по объему DMA;

от 0,5 до 4% по объему первого солюбилизатора;

от 0,5 до 4% по объему второго солюбилизатора;

от 85 до 99% по объему водной основы;

от 2,0 до 12,0 мг/мл протида.

Первый солюбилизатор может представлять собой полиэтиоксилированное касторовое масло (например, продаваемое под торговым наименованием Kolliphor® ELP). Второй солюбилизатор может представлять собой полиэтиоксилированный сорбитанмоноолеат (например, продаваемый под торговым наименованием Tween® 80).

Композиции инфузионных растворов, описанные в четырех предыдущих абзацах, в который полярный апротонный растворитель (например, DMA) присутствует в качестве второстепенного компонента, обычно получают разведением концентрированного раствора протида водной основой за вплоть до 48 ч до введения. Упомянутый концентрированный раствор может представлять собой раствор протида в полярном апротонном растворителе (см. в разделе "композиция исходного раствора" выше), раствор протида в смеси полярного апротонного растворителя и солюбилизатора (см. в разделе "композиция раствора с поверхностно-активными веществами" выше). Эти композиции, в которых полярный апротонный растворитель (например, DMA) присутствует в качестве второстепенного компонента, можно вводить через периферическую вену. Низкие концентрации полярного апротонного растворителя (например, DMA) в упомянутых композициях означают, что они, как правило, не вызывают боли при периферическом введении.

Способы лечения и наборы

В третьем аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения рака, причем данный способ содержит введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей NUC-3373;

полярный апротонный растворитель DMA;

необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Способ может содержать этапы:

разведение раствора, содержащего NUC-3373, полярный апротонный растворитель DMA и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, водной основой с получением композиции для инфузии или инъекции;

введение композиции для инфузии или инъекции субъекту посредством инфузии или инъекции.

Способ может содержать этапы:

разведение первого раствора, содержащего NUC-3373, полярный апротонный растворитель DMA и необязательно водную основу, вторым раствором, содержащим полярный апротонный растворитель DMA и один или несколько солюбилизаторов, с образованием третьего раствора ("композиция раствора

с поверхностно-активными веществами");

разведение третьего раствора водной основой с получением четвертого раствора (композиция инфузионного раствора");

введение четвертого раствора субъекту посредством инфузии или инъекции.

Второй раствор может содержать больше одного солубилизатора. Обычно вторая композиция не содержит фармацевтически активного вещества.

Разведение или каждое из разведений можно осуществлять с помощью заранее определенного количества. Второй раствор может называться "раствором разбавителя".

Первый раствор может представлять собой композицию по первому аспекту (см. в разделе "композиция исходного раствора" выше). Аналогично третий раствор может представлять собой композицию по первому аспекту (см. в разделе "композиция раствора с поверхностно-активными веществами" выше). Аналогично четвертый раствор может представлять собой композицию по первому аспекту (см. в разделе "композиция инфузионного раствора" выше).

Четвертый раствор можно вводить через CVAD. Однако предпочтительно четвертую композицию вводят через периферическую вену.

Первый раствор может содержать

от 30 до 95% по объему DMA;

от 5 до 50% по объему водной основы;

от 100 до 400 мг (например, от 100 до 300 мг) на 1 мл протиды.

Второй раствор может содержать

от 10 до 50% по объему DMA;

от 20 до 60% по объему первого солубилизатора;

от 20 до 60% по объему второго солубилизатора.

Возможен вариант, когда этап введения проводят через вплоть до 48 ч (например, вплоть до 12 или 2 ч) после этапа разведения, например второго этапа разведения с образованием четвертого раствора.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предлагается набор, причем данный набор содержит первую композицию, содержащую полярный апротонный (например, DMA), протид и необязательно, водную основу;

вторую композицию, содержащую полярный апротонный растворитель и один или несколько солубилизаторов;

причем данный протид не представляет собой гемцитабин[фенилбензоксид-L-аланинил]фосфат.

Таким образом, набор может содержать

первую композицию, содержащую

от 30 до 95% по объему DMA;

от 5 до 50% по объему водной основы;

от 100 до 400 мг (например, от 100 до 300 мг) на 1 мл протиды;

вторую композицию, содержащую

от 10 до 50% по объему DMA;

от 20 до 60% по объему первого солубилизатора;

от 20 до 60% по объему второго солубилизатора.

Обычно вторая композиция не содержит никаких активных веществ. Набор по четвертому аспекту полезен для получения композиций, подходящих для периферического введения. Первую композицию разводят второй композицией за вплоть до 48 ч, например вплоть до 24 ч, до введения с образованием третьей композиции. Третью композицию далее разводят водной основой до введения до желаемой концентрации с образованием композиции, которую используют для введения посредством инфузии или инъекции пациенту. Для получения композиций для периферического введения, которые стабильны в отношении осаждения протиды, обычно следует включать в них солубилизаторы. Однако протиды могут быть склонны к деградации в присутствии таких солубилизаторов. Таким образом, способ двухстадийного разведения в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения является предпочтительным средством, с помощью которого получают композиции для периферического введения.

Способ может содержать

промывание CVAD первой порцией первого раствора, причем первый раствор содержит полярный апротонный растворитель (например, DMA) и водную основу;

введение пациенту посредством CVAD второй композиции, причем вторая композиция содержит полярный апротонный растворитель, водную основу и протид;

необязательно промывание CVAD второй порцией первой композиции.

Предпочтительные относительные количества полярного апротонного растворителя и водной основы в первой композиции такие же, как относительные количества во второй композиции.

Таким образом, способ лечения может содержать

промывание CVAD первой порцией первого раствора, причем первый раствор содержит

от 30 до 95% по объему DMA;

от 5 до 50% по объему водной основы;

для применения при парентеральном введении. Подходящие концентрации составляют вплоть до 2 вес./об.% или вплоть до 1 вес./об.%. Для оптимизации осмолярности в композициях настоящего изобретения можно использовать различные концентрации солевого раствора, например 0,9 или 0,45%.

Композиции настоящего изобретения можно применять при лечении организма человека. Их можно применять при лечении организма животного. В частности, соединения настоящего изобретения можно применять для лечения коммерческих животных, таких как скот. В качестве альтернативы соединения настоящего изобретения можно применять для лечения домашних животных, таких как кошки, собаки и т.д.

Соединения в композициях настоящего изобретения можно получать, хранить и/или вводить в форме фармацевтически приемлемой соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но без ограничения, соли фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, муциновая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, эдетовая, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, дубильная, аскорбиновая и валериановая кислоты. Подходящие соли оснований образованы из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Также могут образовываться полусоли кислот и оснований, например гемисульфатные, гемоксилатные и гемикальциевые соли. Предпочтительно соединения настоящего изобретения не имеют формы соли, т.е. они имеют форму свободного основания/свободной кислоты.

Для вышеупомянутых композиций настоящего изобретения вводимая дозировка будет, конечно, меняться в зависимости от используемого соединения, конкретного способа введения, необходимого лечения и обнаруженного заболевания. Следует ожидать, что уровни дозировки, частота дозирования и продолжительность лечения соединениями настоящего изобретения будут отличаться в зависимости от композиции и клинических симптомов, возраста и сопутствующих медицинских состояний пациента. Величина дозы соединений настоящего изобретения для терапевтических целей будет, естественно, меняться в соответствии с характером и тяжестью состояний, возраста и пола животного или пациента и способа введения в соответствии с хорошо известными медицинскими принципами.

Фармацевтическая композиция обычно имеет форму состава, в котором активные соединения или их фармацевтически приемлемые соли находятся в сочетании с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. Одним таким фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем в композициях настоящего изобретения является полярный апротонный растворитель. Обычные процедуры выбора и получения подходящих фармацевтических композиций описаны, например, в документе "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Композиция может подходить для топического применения (например, на кожу или мочевой пузырь), для перорального введения или для парентерального (например, внутривенного введения).

Все растворители, используемые в фармацевтических композициях настоящего изобретения, должны иметь фармацевтическую степень чистоты, что означает, что они имеют профиль примесей, который делает их подходящими для введения (например, внутривенного введения) людям.

Для перорального введения композиции настоящего изобретения могут содержать активное соединение, смешанное с адьювантом или носителем, такими как лактоза, сахароза, сорбит, маннит; крахмал, например картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин; производное целлюлозы; связующее вещество, например желатин или поливинилпирролидон; и/или скользящее вещество, например стеарат магния, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, воск, парафин и т.п., и могут быть спрессованы в таблетки. Если требуются таблетки с покрытием, ядра, полученные как описано выше, могут быть покрыты концентрированным раствором сахара, который может содержать, например, гуммиарабик, желатин, тальк и диоксид титана. В качестве альтернативы таблетка может быть покрыта подходящим полимером, растворенным в легколетучем органическом растворителе.

Для получения мягких желатиновых капсул активные соединения могут быть смешаны, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с использованием любых вышеупомянутых вспомогательных веществ для таблеток. Кроме того, твердые желатиновые капсулы могут быть заполнены жидкими или полутвердыми композициями активных соединений.

Жидкие препараты для перорального применения могут иметь форму сиропов или суспензий, например растворов, содержащих соединение настоящего изобретения, а также сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необязательно такие жидкие препараты могут содержать красящие средства, ароматизирующие средства, подслащивающие средства (такие как, сахарин), консервирующие средства и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загущающего средства или другие вспомога-

тельные вещества, известные специалистам в области техники.

Тем не менее, предпочтительно композиции настоящего изобретения предназначены для парентерального (например, внутривенного) введения или для разведения с образованием композиции для парентерального (например, внутривенного) введения. Для парентерального (например, внутривенного) введения активные соединения можно вводить в виде стерильного водного или масляного раствора. Предпочтительно активные соединения вводят в виде стерильного водного раствора.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 вес.% (процентов по весу) протиды, более предпочтительно от 0,05 до 80 вес.% протиды, еще более предпочтительно от 0,10 до 70 вес.% протиды и даже более предпочтительно от 0,10 до 50 вес.% протиды, все проценты по весу по отношению ко всей композиции.

Было показано, что широкое применение в доставке лекарственных средств находят циклодекстрины (Rasheed et al., *Sci. Pharm.*, 2008, 16, 567-598). Циклодекстрины представляют собой семейство циклических олигосахаридов. Они действуют как "молекулярная клетка", которая инкапсулирует молекулы лекарственного средства и изменяет свойства этих молекул лекарственного средства, такие как растворимость. Циклодекстрины содержат (α -14)-связанные α -D-глюкопиранозные единицы.

Циклодекстрины могут содержать 6, 7 или 8 глюкопиранозных единиц (их обозначают α -, β - и γ -циклодекстринами, соответственно). Циклодекстрины, используемые в фармацевтических композициях, обычно представляют собой β -циклодекстрины. Боковые гидроксильные группы могут быть алкилированы C_1 - C_6 замещенной или незамещенной алкильной группой. Примерами циклодекстринов являются α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β -CD), натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, частично метилированный β -циклодекстрин. Композиции настоящего изобретения также могут содержать по меньшей мере один циклодекстрин.

Термин C_m - C_n относится к группе с от m до n атомов углерода.

Термин "алкил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе. Алкильная группа является одновалентной. Например, C_1 - C_6 -алкил может относиться к метилу, этилу, n-пропилу, изо-пропилу, n-бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, n-пентилу и n-гексилу. Алкильные группы предпочтительно не замещены.

Термин "алкилен" относится к линейной углеводородной цепи. Алкиленовая группа является двухвалентной. Например, C_1 -алкилен может относиться к группе CH_2 . C_2 -алкилен может относиться к группе $-CH_2CH_2-$. Алкиленовые группы предпочтительно не замещены.

Термин "галогеналкил" относится к углеводородной цепи, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае из фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может присутствовать в любом положении углеводородной цепи. Например, C_1 - C_4 -галогеналкил может относиться к хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлорэтилу, например 1-хлорметилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например 1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например 1-фторметилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу.

Галогеналкильная группа может представлять собой фторалкильную группу, т.е. углеводородную цепь, замещенную по меньшей мере одним атомом фтора.

Термин "алкенил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Двойная связь(и) может присутствовать в виде изомеров E или Z. Двойная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, " C_2 - C_4 -алкенил" может относиться к этенилу, аллилу и бутенилу. Алкенильные группы предпочтительно не замещены.

Термин "алкинил" относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Тройная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, " C_2 - C_6 -алкинил" может относиться к этинилу, пропилилу, бутинилу. Алкинильные группы предпочтительно не замещены.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Например, "3-6-членный циклоалкил" может относиться к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу.

Никлоалкильные группы, предпочтительно, не замещены.

Термин "гетероциклоакрил" может относиться к насыщенной моноциклической группе, содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N, в кольцевой системе (другими словами, 1 или 2 из атомов, образующих кольцевую систему, выбирают из O, S и N). Примеры гетероциклоакрильных групп включают пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидропиран, дигидропиран, диоксан, азепин. Гетероциклоакрильные группы предпочтительно являются незамещенными или замещенными.

Настоящее изобретение также включает в себя композиции из всех фармацевтически приемлемых изотопно меченых форм соединения, в которых один или несколько атомов заменены на атомы, имеющие тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или

массового числа изотопа, преимущественно встречающегося в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые изотопно меченые соединения, например включающие в себя радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Для этой цели особенно полезны радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , углерод-14, т.е. ^{14}C , и ^{18}F в связи с легкостью их включения и готовых средств детектирования.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может давать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, например увеличение времени полужизни *in vivo* или снижение необходимой дозировки, и, следовательно, может быть в некоторых случаях предпочтительным.

Изотопно меченые соединения, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным, с использованием подходящего изотопно меченого реагента вместо ранее использовавшегося немеченого реагента.

Способ лечения или композиция для применения при лечении рака, лимфомы или лейкоза могут включать в себя, в дополнение к композициям настоящего изобретения, обычную хирургию, или лучевую терапию, или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать в себя введение одного или нескольких других активных средств.

Если в качестве части способа лечения настоящего изобретения вводят дополнительное активное средство, такое комбинированное лечение может быть реализовано путем одновременного, последовательного или раздельного дозирования отдельных компонентов лечения. Такие комбинированные продукты используют соединения настоящего изобретения в пределах диапазона терапевтически эффективной дозировки, описанного выше в настоящем документе, а одно или несколько других фармацевтически активных средств в пределах их разрешенного диапазона дозировки.

Таким образом, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут содержать другое активное средство.

Одно или несколько других активных средств могут представлять собой одно или несколько из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативных/противоопухолевых препаратов и их комбинаций, таких как алкилирующие средства (например, циклофосфамид, азотистый иприт, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфид, темозоломид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, пеметрексед, цитозина арабинозид и гидроксимочевина); антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимиотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы полокиназы); ингибиторы протеасом, например карфилзомиб и бортезомиб; интерфероновая терапия; и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподфиллотоксины, такие как эпопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, митоксантрон и камптотецин);

(ii) цитостатических средств, таких как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестагены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) антиинвазивных средств, например дазатиниба и бозутиниба (SKI-606), ингибиторов металлопротеиназы, ингибиторов функции рецептора урокиназного активатора плазминогена или антител к гепараназе;

(iv) ингибиторов функции факторов роста: например, такие ингибиторы включают антитела к факторам роста и антитела к рецепторам факторов роста, например анти-erbB2 антитело трастузумаб [HerceptinTM], анти-EGFR антитело панитумумаб, анти-erbB1 антитело цетуксимаб, ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как гефитиниб, эрлотиниб и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов; ингибиторы семейства инсулиновых факторов роста; модуляторы белковых регуляторов клеточного апоптоза (например, ингибиторы Bcl-2); ингибиторы семейства фактора роста тромбоцитов, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы сигнализации Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб, типифарниб и лонафарниб), ингибиторы клеточной сигнализации посредством MEK и/или AKT-киназ, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы киназы PI3,

ингибиторы киназы Plt3, ингибиторы киназы CSF-1R, рецептор IGF, ингибиторы киназы; ингибиторы аврора-киназы и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

антиангиогенных средств, таких как ингибирующие действие фактора роста эндотелия сосудов, например, антитело против клеточного фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб (Avastin™); талидомид; леналидомид; и, например, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, такой как вандетаниб, ваталаниб, сунитиниб, акситиниб и пазопаниб;

подходов генной терапии, включая, например, подходы с заменой аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2;

(vii) иммунотерапевтических подходов, включая, например, терапию антителами, такими как алемтузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®) и офатумумаб; интерфероны, такие как интерферон-α; интерлейкины, такие как IL-2 (альдеслейкин); ингибиторы интерлейкинов, например ингибиторы IRAK4; вакцины против рака, включая профилактические и лечебные вакцины, такие как вакцины против HPV, например Gardasil, Cervarix, Oncophage и Sipuleucel-T (Provenge); и модуляторы toll-подобных рецепторов, например агонисты TLR-7 или TLR-9;

(viii) цитотоксических средств, например флударабина (флудары), кладрибина, пентостатина (Nipent™);

(ix) стероидов, таких как кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например аклометазон, аклометазона дипропионат, альдостерон, амцинонид, беклометазон, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, бетаметазона натрия фосфат, бетаметазона валерат, будесонид, клобетазон, клобетазона бутират, клобетазола пропионат, клопреднол, кортизон, кортизона ацетат, кортивазол, дезоксикортон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, дексаметазона изоникотинат, дифторкортолон, флуклоролон, флуметазон, флунизол, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортинбутил, фторкортизон, фторкортолон, фторкортолона капроат, фторкортолона пивалат, фторметолон, флупредниден, флупреднидена ацетат, флурандренолон, флутиказон, флутиказона пропионат, галцинонид, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, гидрокортизона ацепонат, гидрокортизона бутепрат, гидрокортизона валерат, икометазон, икометазона энбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон, параметазон, мометазона фураат моногидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортола пивалат, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолоновый спирт и соответствующие их фармацевтически приемлемые производные. Может использоваться комбинация стероидов, например комбинация двух или более стероидов, упомянутых в этом абзаце;

(x) таргетных терапий, например ингибиторов PI3Kd, например иделалисиба и перифосина; или соединений, которые ингибируют PD-1, PD-L1 и CAR T.

Одно или несколько других активных средств могут также представлять собой антибиотики.

На протяжении описания и формулы в данном описании изобретения слова "включать в себя" и "содержать" и их варианты означают "включать в себя, но без ограничения", и они не подразумевают (и не представляют собой) исключение других фрагментов, добавок, компонентов, целых чисел или этапов. На протяжении описания и формулы в данном описании изобретения единственное число охватывает множественное число, если контекст не требует иного. В частности, при использовании единственного числа настоящее описание изобретения следует понимать как предполагающее множественное, а также единственное, если контекст не требует иного.

Следует понимать, что признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером настоящего изобретения, применимы к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному в настоящем документе, за исключением несовместимости с ними. Все признаки, раскрытые в данном описании изобретения (включая любые прилагаемые формулы изобретения, реферат и чертежи), и/или все этапы любого способа или процесса, раскрытые таким образом, могут быть объединены в любой комбинации, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или этапов являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничено деталями любых вышеприведенных вариантов осуществления. Настоящее изобретение распространяется на любой признак или любую новую комбинацию признаков, раскрытые в данном описании изобретения (включая любые прилагаемые формулы изобретения, реферат и чертежи), или любой этап или любую новую комбинацию этапов любого способа или процесса, раскрытые таким образом.

Все статьи и документы, которые поданы одновременно или раньше, чем данное описание изобретения, в связи с данной заявкой и которые находятся в открытом доступе вместе с данным описанием изобретения, и содержание всех таких статей и документов включено в настоящий документ посредством ссылки.

В данном описании изобретения используются следующие сокращения:

DMA - диметилацетамид	DMF - <i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO - диметилсульфоксид	IPA - изопропиловый спирт
NMP - <i>N</i> -метилпирролидон	PEG - полиэтиленгликоль

Примеры

Пример 1. Растворимость NUC-3373.

Растворимость NUC-3373 (смесь диастереоизомеров) в ряде растворителей показана в табл. 1.

Таблица 1. Растворимость NUC-3373 в ряде фармацевтически приемлемых растворителей

Растворитель	NUC-3373 (мг/мл)
Этанол	778
Пропиленгликоль	449
PEG 400	422
NMP	705
DMSO	948
DMA	950
Вода	<2,0

Как легко можно видеть, растворимость NUC-3373 в воде чрезвычайно мала. Из протестированных растворителей полярные апротонные растворители, и особенно DMSO и DMA, обеспечивают наилучшую растворимость.

Пример 2. Разработка водной композиции NUC-3373.

Успешная разработка раствора разбавителя, позволяющего получить водную композицию NUC-1031, послужила причиной его разработки для водной композиции NUC-3373. Водную композицию NUC-3373 разрабатывали путем добавления 6,7 мл раствора NUC-3373 250 мг/мл в смеси 80% DMA:20% 0,9% солевой раствор к 10 мл раствора разбавителя для создания раствора NUC-3373 с поверхностно-активными веществами 100 мг/мл (см. табл. 4) до последующего разведения в инфузионном мешке.

Клиническая доза для NUC-3373 еще не установлена, но предполагаемая максимальная доза может составлять вплоть до 3000 мг, что устанавливает верхний предел для исследований, направленных на разработку композиции. Табл. 2 показывает объем раствора NUC-3373 с поверхностно-активными веществами 100 мг/мл, который необходимо добавить в инфузионный мешок 250 мл для различных доз, и полученный состав водного инфузионного раствора.

Таблица 2. Состав солевого инфузионного раствора при различных дозах NUC-3373

Доза NUC-3373 (мг)	1000 мг		2000 мг		3000 мг	
Концентрация NUC-3373	3,85 мг/мл		7,41 мг/мл		10,72 мг/мл	
Объем раствора с поверхностно-активными веществами	10,0 мл		19,9 мл		29,9 мл	
Состав						
DMA	4,4 мл	2%	8,8 мл	3%	13,2 мл	5%
KELP	2,4 мл	1%	4,8 мл	2%	7,2 мл	3%
Tw80	2,4 мл	1%	4,8 мл	2%	7,2 мл	3%
Солевой раствор	250,8 мл	96%	251,6 мл	93%	252,4 мл	90%
Объем инфузии	260,0 мл		269,9 мл		279,9 мл	

Показано, что раствор NUC-3373 с поверхностно-активными веществами 100 мг/мл при двух условиях хранения (5 и 20°C) стабилен в течение 48 ч в обоих условиях (см. табл. 3).

Таблица 3. Стабильность раствора NUC-3373 с поверхностно-активными веществами 100 мг/мл

	0 часов		8 часов		24 часов		48 часов	
	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C
Количественное содержание (мг/мл)	105,5	104,8	102,5	100,7	103,7	99,1	102,4	99,4
Чистота (содержание в %)	96,1	96,2	96,2	96,1	96,1	96,1	96,1	96,2
pH	7,8	7,8	7,9	7,8	7,9	7,8	7,9	7,9
Внешний вид	Прозрачный и желтоватый		Прозрачный и желтоватый		Прозрачный и желтоватый		Прозрачный и желтоватый	

Стабильность водного инфузионного раствора также оценивали с использованием трех разных доз NUC-3373 (1000, 2000 и 3000 мг), разведенных в мешках с 250 мл 0,9% солевого раствора при двух условиях хранения (5 и 20°C). Результаты, приведенные в табл. 4, 5 и 6, демонстрируют, что водные инфузионные растворы при всех дозировках стабильны в течение вплоть до 48 ч при обоих условиях хранения.

Таблица 4. Стабильность 1000 мг NUC-3373 в инфузионном мешке с 250 мл 0,9% солевого раствора

	0 часов		8 часов		24 часов		48 часов	
	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C
Количественное содержание NUC-3373 (мг/мл)	3,7	3,9	3,6	3,7	3,6	3,7	3,6	3,8
Всего NUC-3373 (мг)	960,9	1012,8	934,9	960,9	934,9	960,9	934,9	986,9
Чистота (содержание в %)	96,2	96,1	96,1	96,1	96,1	96,1	96,2	96,1
pH	5,5	5,6	5,6	5,5	5,6	5,8	5,5	5,5
Осмолярность (мосмоль/л H ₂ O)	457	462	450	459	456	462	451	455
Внешний вид	Прозрачный и бесцветный		Прозрачный и бесцветный		Прозрачный и бесцветный		Прозрачный и бесцветный	

Таблица 5. Стабильность 2000 мг NUC-3373 в инфузионном мешке с 250 мл 0,9% солевого раствора

	0 часов		8 часов		24 часов		48 часов	
	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C
Количественное содержание NUC-3373 (мг/мл)	7,2	7,4	7,0	7,5	6,9	7,2	7,0	7,1
Всего NUC-3373 (мг)	1946	2000	1892	2027	1865	1946	1892	1919
Чистота (содержание в %)	96,1	96,1	96,2	96,1	96,1	96,1	96,1	96,1
pH	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,4	5,4
Осмолярность (мосмоль/л H ₂ O)	639	646	637	633	638	639	635	632
Внешний вид	Прозрачный и бесцветный							

Таблица 6. Стабильность 3000 мг NUC-3373 в инфузионном мешке с 250 мл 0,9% солевого раствора

	0 часов		8 часов		24 часов		48 часов	
	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C	5°C	20°C
Количественное содержание NUC-3373 (мг/мл)	10,2	10,4	10,4	10,5	10,1	10,4	10,0	10,1
Всего NUC-3373 (мг)	2857	2913	2913	2941	2829	2913	2801	2829
Чистота (содержание в %)	96,1	96,1	96,2	96,1	96,1	96,1	96,2	96,1
pH	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,6	5,4
Осмолярность (мосмоль/л H ₂ O)	831	818	823	812	825	817	821	812
Внешний вид	Прозрачный и бесцветный							

pH и осмолярность растворов доз 1000 и 2000 мг в мешке с 250 мл 0,9% солевого раствора подходят для внутривенного введения как через CVAD, так и через периферическую вену.

Водные инфузионные растворы

В исследованиях стабильности, описанных выше, в качестве базового инфузионного раствора использовали мешки с 250 мл 0,9% солевого раствора, однако наблюдали аналогичные результаты в отношении стабильности, если использовали альтернативные водные инфузионные растворы (например, воду для инъекций (WFI), 0,45% солевой раствор), или увеличивали объем инфузионного мешка (например, 500 мл). Снижение концентрации солевого раствора или увеличение объема инфузии не оказывали влияния на стабильность в течение 48 ч и не изменяли значительно pH, и их использовали для снижения осмолярности инфузионного раствора. Например, использование 0,45% солевого раствора или WFI снижает осмолярность высоких доз NUC-3373 (10 мг/мл) с 812 мосмоль/л до 715 и 557 мосмоль/л H₂O соответственно, тогда как увеличение объема инфузионного мешка с 0,9% солевым раствором с 250 до 500 мл при высокой дозе (3000 мг) NUC-3373 в инфузионном растворе снижает осмолярность с 812 мосмоль/л до 524 мосмоль/л. Эти альтернативные инфузионные растворы могут делать композицию с высокой дозой NUC-3373 на водной основе подходящей для инфузии через периферическую вену, а также инфузии через CVAD.

Пример 3. Иллюстративное описание методики составления.

Была разработана методика составления (смотри WO 2015/198059 (PCT/GB2015/051858)) для внутривенного введения протидов. В клинических исследованиях было показано, что эта методика эффективна для NUC-1031, который имеет в целом тот же профиль растворимости, что и NUC-3373 и NUC-7738. Эта методика выглядит следующим образом.

Раствор протиды 250 мг/мл (S-эпимер, R-эпимер или их смесь) формировали в смеси 80:20 (по объему) DMA и 0,9% солевого раствора. Эта композиция исходного раствора обычно достаточно стабильна для продолжительного хранения и транспортировки протидов.

Эту композицию исходного раствора можно вводить пациентам внутривенно посредством CVAD (например, линии Хикмана, линии PICC). Аппарат для внутривенного введения обычно промывают смесью 80:20 (по объему) DMA и 0,9% солевого раствора как до, так и после введения композиции, содержащей протид. Это способствует снижению риска возможного осаждения протиды в аппарате для внутривенного введения при контакте с потоком солевого раствора.

В качестве альтернативы, если внутривенное введение с использованием инфузии из мешка с солевым раствором является предпочтительным способом введения, композицию исходного раствора разводят до 100 мг/мл раствором разбавителя, который представляет собой смесь 20%:40%:40% DMA:Tween® 80:Kolliphor® ELP (например, 6,7 мл протиды 250 мг/мл в смеси 80:20 DMA:0,9% солевой раствор добавляют к 10 мл раствора разбавителя DMA:Tween® 80:Kolliphor® ELP). Получаемая композиция (раствор с поверхностно-активными веществами) обычно стабильна в течение вплоть до 5 дней.

Затем получают композицию инфузионного раствора путем разведения этой композиции раствора с поверхностно-активными веществами 0,9% солевым раствором до желаемой концентрации.

Для NUC-1031 было показано, что растворы или одного S-изомера, или смеси эпимеров R и S в концентрации 4, 8 и 10 мг/мл стабильны (в отношении как осаждения NUC-1031, так и деградации NUC-1031) в течение 48 ч после разведения этой композиции как в 0,45%, так и в 0,9% солевом растворе в

диапазоне pH (4,5, 6,0 и 7,0) при условии, что смеси не перемешивали. Было также показано, что осмолярность всех растворов NUC-1031 приемлема для периферического введения.

В клиническом исследовании NUC-3373 эта методика введения позволяла успешно вводить NUC-3373 через CVAD. Предварительные результаты говорят о том, что инфузионные растворы NUC-3373, полученные, как описано в данном примере, обладают некоторой эффективностью при лечении рака.

Пример 4. Растворимость NUC-7738.

Растворимость NUC-7738 в ряде растворителей показана в табл. 7.

Таблица 7. Растворимость NUC-7738 (смесь диастереоизомеров) в ряде растворителей

Растворитель	NUC-7738 (мг/мл)
Этанол	>667
Пропиленгликоль	>667
DMSO	>667
NMP	>667
DMA	>667
Гептан	<12
<i>l</i> -бутилметиловый эфир	<11
Изопропилацетат	<9
Вода	<5,2
5% Tween в воде	<11,8

Как легко можно видеть, растворимость NUC-7738 в воде чрезвычайно мала, даже когда вода содержит солилизатор. Однако NUC-7738 растворим в полярных растворителях, включая NMP, DMSO и DMA.

Пример 5. Разработка водной композиции NUC-7738.

50 мкл концентрата NUC-7738 100 мг/мл (смесь диастереоизомеров) в ряде растворителей (DMA, DMSO, NMP, этанол, бензиловый спирт) смешивали с 50 мкл Tween® 80 и добавляли к 1,150 мл солевого раствора, в полученных растворах проверяли на глаз осаждение NUC-7738. Аналогично 50 мкл концентрата NUC-7738 (смесь диастереоизомеров) в Tween® 80 смешивали с 50 мкл воды для инъекции, а затем добавляли к 1,150 мл солевого раствора. Результаты показаны в табл. 8.

Таблица 8

Растворители						WFI	Солевой раствор	Внешний вид
DMA	DMSO	NMP	EtOH	BnOH	TW80			
50					50		1150	Прозрачный и чистый раствор
	50				50		1150	Прозрачный и чистый раствор
		50			50		1150	Прозрачный и чистый раствор
			50		50		1150	Белый осадок, мутно-белый раствор
				50	50		1150	Белый осадок, мутно-белый раствор
					50	50	1150	Белый осадок, мутно-белый раствор

Табл. 8 показывает, что DMSO, DMA и NMP гораздо более эффективны в отношении сохранения NUC-7738 в водном растворе, чем другие растворители, например этанол, в котором NUC-7738 обладает хорошей растворимостью в неводных условиях. Даже солилизатор в отсутствие полярного апротонного растворителя не эффективен в отношении сохранения NUC-7738 в растворе в водных условиях.

Растворы, полученные выше, анализировали на содержание и чистоту NUC-7738 при формировании, а также через 48 ч. Как количественное содержание, так и чистота оказались по существу неизменными через 48 ч, что указывает на то, что растворы были химически и физически стабильны в течение

этого периода.

В следующем эксперименте определяли минимальную концентрацию NUC-7738 в растворителях, которую можно разводить солевым раствором без осаждения. Получали растворы NUC-7738 (смесь диастереоизомеров) в различных концентрациях в NMP, DMSO и DMA, и по 100 мкл растворов добавляли к 2,40 мл солевого раствора. В полученных водных растворах наблюдали за осаждением NUC-7738. Результаты приведены в табл. 9.

Таблица 9

Концентрированные растворы NUC-7738							Солево й раствор	Внешний вид
NMP 100 мг/м л	NMP 50 мг/м л	NMP 25 мг/м л	DMSO 100 мг/м л	DMSO 50 мг/м л	DMSO 25 мг/м л	DMA 25 мг/м л		
100							2400	Белый нерастворимый осадок от первой капли
	100						2400	Белый нерастворимый осадок от первой капли
		100					2400	Прозрачный и чистый раствор
			100				2400	Белый нерастворимый осадок от первой капли
				100			2400	Белый нерастворимый осадок от первой капли
					100		2400	Белый осадок после добавления 100 мкл
						100	2400	Белый нерастворимый осадок от первой капли

Как можно видеть, лучшим растворителем для сохранения NUC-7738 в водном растворе оказался NMP, который обеспечивал прозрачный и чистый раствор при разведении раствора 25 мг/мл солевым раствором.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
5-фтор-2'-дезоксинуридин-5'-О-[1-нафтил(бензокси-L-аланинил)]фосфат (NUC-3373);
диметилацетамид (DMA).
2. Композиция по п.1, дополнительно содержащая водную основу.
3. Композиция по п.2, в которой водная основа представляет собой солевой раствор.
4. Композиция по п.2, в которой водная основа представляет собой WFI.
5. Композиция по любому из пп.1-4, дополнительно содержащая солубилизатор.
6. Композиция по п.5, где солубилизатор представляет собой полиэтоксигированную жирную кислоту или ее смесь.
7. Композиция по п.5, где указанная композиция содержит два или более солубилизаторов.
8. Композиция по п.7, в которой каждый из солубилизаторов представляет собой полиэтоксигированную жирную кислоту или их смесь.
9. Композиция по п.1, которая содержит:
от 30 до 95% по объему DMA;
от 5 до 50% по объему водной основы;
от 100 до 400 мг/мл NUC-3373.
10. Композиция по п.1, которая содержит:

от 30 до 60% по объему DMA;
от 10 до 35% по объему первого солиubilизатора;
от 10 до 35% по объему второго солиubilизатора;
от 2 до 15% водной основы;
от 50 до 150 мг/мл NUC-3373.

11. Композиция по п.1, которая содержит:

от 0,1 до 10% по объему DMA;
от 0,1 до 10% по объему солиubilизатора или солиubilизаторов;
от 85 до 99% по объему водной основы;
от 2,0 до 12,0 мг/мл NUC-3373.

12. Композиция по п.11, которая содержит:

от 1 до 8% по объему DMA;
от 0,5 до 4% по объему первого солиubilизатора;
от 0,5 до 4% по объему второго солиubilизатора;
от 85 до 99% по объему водной основы;
от 2,0 до 12,0 мг/мл NUC-3373.

13. Применение композиции по любому из предшествующих пунктов для лечения рака.

14. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей:

NUC-3373;

диметилацетамид (DMA).

15. Способ по п.14, включающий стадии:

разведение первого раствора, содержащего NUC-3373 и DMA, вторым раствором, содержащим DMA и один или несколько солиubilизаторов, с образованием третьего раствора;

разведение третьего раствора водной основой с получением четвертого раствора;

введение четвертого раствора субъекту посредством инфузии или инъекции.

16. Способ по п.14, где указанный способ включает:

промывание устройства центрального венозного введения (CVAD) первой порцией первого раствора, причем первый раствор содержит DMA и водную основу;

введение пациенту посредством CVAD второй композиции, причем вторая композиция содержит DMA, водную основу и NUC-3373.

17. Способ по п.16, дополнительно включающий промывание CVAD второй порцией первой композиции.

18. Набор для лечения рака, содержащий:

первую композицию, содержащую DMA и NUC-3373;

вторую композицию, содержащую DMA и один или несколько солиubilизаторов.

19. Набор для лечения рака, содержащий:

первый раствор, содержащий DMA и водную основу;

вторую композицию, содержащую DMA, водную основу и NUC-3373.

