

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038692**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.05

(21) Номер заявки
201990706

(22) Дата подачи заявки
2017.09.13

(51) Int. Cl. *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 2016-178599

(32) 2016.09.13

(33) JP

(43) 2019.08.30

(86) PCT/JP2017/033161

(87) WO 2018/052053 2018.03.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КИОВА КИРИН КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
**Ханиуда Хироки, Энокидзоно Сатико,
Накадзато Томоюки, Токуда Такуя,
Фудзика Норие (JP)**

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

(56) JP-A-2015519331
JP-A-2004217649
WO-A1-2009067548
JP-A-2016513108
HUU V.A. et al., Light-responsive nanoparticle depot to control release of a small molecule angiogenesis inhibitor in the posterior segment of the eye, J Control Release, 2015, Vol. 200, p. 71-77, Abstract, '1. Introduction', '2.1 Nanoparticle formulation', '3.1 Light-triggered release in cells', '3.2 Light-sensitive nanoparticles are biocompatible'
WO-A1-2016209555

(57) Изобретение относится к терапевтическому средству для глазного заболевания, включающему ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц, обладающий способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении.

B1

038692

038692 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к терапевтическому средству для глазного заболевания и т.п. Точнее, настоящее изобретение относится к терапевтическому средству для глазного заболевания, включающему ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц и т.п.

Уровень техники

В последние годы активно проводились исследования по доставке лекарственного средства с помощью активных ингредиентов в форме наночастиц. В патентной литературе 1-4 раскрыта фармацевтическая композиция, включающая активный ингредиент в форме наночастиц. Также в патентной литературе 5 и 6 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент, такой как ингибитор ангиогенеза, в форме наночастиц.

В патентной литературе 7 раскрыт препарат суспензии глазных капель, содержащий (R)-(-)-2-(4-бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пирозин-4-спиро-3'-пирролидин-1,2',3,5'-тетраон (ниже в настоящем изобретении называется как "соединение А") или его физиологически приемлемая соль.

Однако в патентной литературе 7 указано, что соединение А является соединением, которое обладает способностью ингибировать альдозоредуктазу, но раскрыто, что другие препараты суспензии соединения В и соединения С, которые также обладают способностью ингибировать альдозоредуктазу, попадают в сетчатку лишь в небольшом количестве. Другими словами, методика, раскрытая в патентной литературе 7, не указывает, что наноизмельчение усиливает доставку в заднюю ткань глаза всех соединений.

В патентной литературе 8 раскрыт офтальмологический препарат, включающий наноразмерные частицы нинтеданиба, пазопаниба и т.п. в фармацевтически эффективном количестве.

Однако в патентной литературе 8 не приведено конкретное раскрытие получения наноразмерных частиц нинтеданиба, пазопаниба и т.п. и не приведено раскрытие какого-либо способа получения наноразмерных частиц каждого соединения.

Список литературы.

Патентная литература.

Патентная литература 1: U.S. Patent No. 5518187.

Патентная литература 2: U.S. Patent No. 5862999.

Патентная литература 3: U.S. Patent No. 5718388.

Патентная литература 4: U.S. Patent No. 5510118.

Патентная литература 5: U.S. Patent No. 5145684.

Патентная литература 6: Unexamined Patent Application Publication (Translation of PCT Application) No. 2011-514360.

Патентная литература 7: WO 2016/039422.

Патентная литература 8: WO 2016/209555.

Сущность изобретения

Техническая задача.

Объектом настоящего изобретения является терапевтическое средство для глазного заболевания, включающее ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц и т.п.

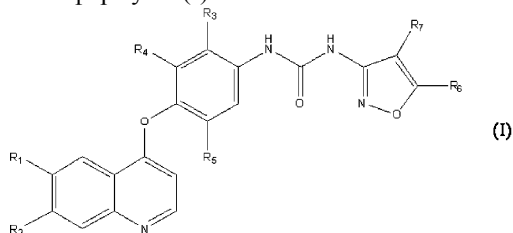
Решение задачи.

Настоящее изобретение включает следующее:

1. Терапевтическое средство для глазного заболевания, включающее ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц, обладающий способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении.

2 Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.1, в котором ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF), обладающий способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении, с периодом полувыведения, равным 30 ч или более, в сосудистой оболочке и/или склере.

3. Терапевтическое средство для глазного заболевания по пп.1 или 2, в котором ингибитором рецептора VEGF является соединение формулы (I)



в которой

R_1 и R_2 являются одинаковыми или разными и каждый означает C_1 - C_6 алкоксигруппу,

R_3 означает атом галогена,

R_4 и R_5 являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена, C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_1 - C_4 алкилтиогруппу, трифторметильную группу, нитрогруппу или аминогруппу, и

R_6 и R_7 являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена, C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_1 - C_4 алкилтиогруппу, трифторметильную группу, нитрогруппу, аминогруппу, аминогруппу, замещенную одной или двумя C_1 - C_4 алкильными группами, C_1 - C_4 алкоксикарбонил- C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкилкарбонильную группу или C_3 - C_5 циклоалкильную группу,

или его фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват соединения или соли.

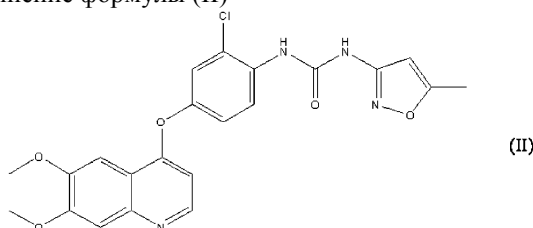
4. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.3, в котором R_4 и R_5 являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода или атом галогена, и R_6 и R_7 являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_4 алкильную группу.

5. Терапевтическое средство для глазного заболевания по пп.3 или 4, в котором R_3 означает атом хлора.

6. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.3-5, в котором R_6 означает C_1 - C_4 алкильную группу и R_7 означает атом водорода.

7. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.3-6, в котором каждый R_4 и R_5 означает атом водорода.

8. Терапевтическое средство для глазного заболевания по пп.1 или 2, в котором ингибитором рецептора VEGF является соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват соединения или соли.

9. Терапевтическое средство для глазного заболевания по пп.1 или 2, в котором ингибитором рецептора VEGF является соединение, выбранное из группы, включающей акситиниб, анлотиниб, карбозантиниб, глесатиниб, сунитиниб, нинтеданиб, фруквинтиниб, ребастиниб и ленватиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват соединения или соли.

10. Терапевтическое средство для глазного заболевания по пп.1 или 2, в котором ингибитором рецептора EGF является соединение, выбранное из группы, включающей авитиниб, аллитиниб, икотиниб, эрлотиниб, осимертиниб, N-[2-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]-5-[[4-(1H-индол-3-ил)-2-пиримидинил]амино]-4-метоксифенил]-2-пропанамид (AZD-5104), гефитиниб, дакомитиниб, тесеватиниб, назартиниб, варлитиниб, бригаиниб, позитиниб, лапатиниб, 4-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил (2R)-2,4-диметилпиперазин-1-карбоксилат (AZD-3759) и N-(3-хлорфенил)-N-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амин (AG-1478), или его фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват соединения или соли.

11. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-10, в котором ингибитор рецептора VEGF или ингибитор рецептора EGF имеет средний размер частиц, равный от 20 до 180 нм.

12. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-11, дополнительно включающее один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей загущающий агент, поверхностно-активное вещество и диспергирующую среду.

13. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.12, в котором загущающий агент представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей карбоксиметилцеллюлозный полимер, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, повидон, частично гидролизный поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, аморфную целлюлозу, метилцеллюлозу, алюмосиликат магния и триэтаноламин.

14. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.12 или 13, в котором поверхностно-активное вещество представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей полиоксиэтилен-касторовое масло, полиоксил 40 стеарат, стеарат сахарозы, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленсорбитанмоностеарат, полиоксиэтиленсорбитантристеарат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитантриолеат, сорбитанмонолаурат, L- α -фосфатидилхолин (PC), 1,2-дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), олеиновую кислоту, натуральный лецитин, синтетический лецитин, олеилполиоксиэтиленовый эфир, лауриловый эфир полиоксиэтилена,

диэтиленгликольдиолеат, тетрагидрофурфурилолеат, этилолеат, изопропилмирилат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полиэтиленгликоль, тилоксапол, октилфенолэтоксилат, алкилглюкозид и полоксамер.

15. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.12-14, в котором диспергирующей средой является вода, спирт, жидкий парафин, вода, содержащая растворенное вещество, спирт, содержащий растворенное вещество, или жидкий парафин, содержащий растворенное вещество.

16. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.12-14, в котором диспергирующей средой является вода, содержащая растворенное вещество.

17. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.15 или 16, в котором растворенное вещество представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей хлорид натрия, глюкозу, глицерин, маннит, дигидрофосфат натрия, гидрат гидрофосфата натрия, бикарбонат натрия, трисгидроксиметиламинометан, гидрат лимонной кислоты, борную кислоту и тетраборат натрия.

18. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-17, дополнительно включающее один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей консервант и соединение включения.

19. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.18, в котором консервант представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей бензалконийхлорид, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат, хлорбутанол, гидрат динатрийэтилендиамина-тетраацетата, хлоргексидинглюкокат и сорбиновую кислоту.

20. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.18 или 19, в котором соединением включения является одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин и γ -циклодекстрин.

21. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-20, в котором терапевтическое средство для глазного заболевания предназначено для использования для местного введения в глаза.

22. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.21, в котором местное введение в глаза представляет собой закапывание в глаза, подконъюнктивальное введение, субтеноновое введение, введение в стекловидное тело, супрахориоидальное введение, периокулярное введение или введение с помощью внутриглазного имплантата.

23. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-22, где терапевтическое средство для глазного заболевания является жидким составом.

24. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-23, в котором терапевтическое средство для глазного заболевания представляет собой глазные капли.

25. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-24, где глазным заболеванием является заболевание, связанное с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), или заболевание, связанное с эпидермальным фактором роста (EGF).

26. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.25, в котором связанным с VEGF заболеванием является влажная форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, сухая форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, хориоидальная неоваскуляризация, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, окклюзия ветки вены сетчатки, отек желтого пятна, отек желтого пятна центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, обусловленная ревазуляризацией глаукома, ангиоидные полосы сетчатки, ретролентальная фиброплазия, болезнь Коатса, окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, кистозный отек желтого пятна, кровоизлияние в стекловидное тело, вызванное диабетической ретинопатией, болезнь Илза, центральная серозная хориопатия, эпиретинальная мембрана, увеит, мультифокальный хориоидит, передняя ишемическая невритопатия зрительного нерва, ревазуляризация роговицы, птеригий, внутриглазная меланома, вазопрлиферативная опухоль сетчатки, лучевая ретинопатия, туберозный склероз, вазопрлиферативная опухоль сетчатки, конъюнктивальная плоскоклеточная карцинома или глазная гипертония.

27. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.26, в котором связанным с VEGF заболеванием является экссудативная возрастная дегенерация желтого пятна, хориоидальная неоваскуляризация при патологической миопии, окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, отек желтого пятна, связанный с окклюзией центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия или обусловленная ревазуляризацией глаукома.

28. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.25, в котором связанным с EGF заболеванием является влажная форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, сухая форма возрастной дегенерации желтого пятна, хориоидальная неоваскуляризация, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, отек желтого пятна, отек желтого пятна, связанный с окклюзией центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, глаукома, обусловленная ревазуляризацией глаукома, воспаление глаз, ретинобласт, окклюзия ветки вены сетчатки,

окклюзия центральной вены сетчатки, ретролентальная фиброплазия, ангиоидные полосы сетчатки, обструкция артерии сетчатки, ревазуляризация роговицы, птеригий, увеальная меланома, увеит, эпиретинальная мембрана, субэпителиальный фиброз роговицы, сухой кератит или дисфункция мейбомиевой железы.

29. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.25, в котором связанным с EGF заболеванием является влажная форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, миопическая хориоидальная неоваскуляризация окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, отек желтого пятна, сопровождающийся окклюзией центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия или обусловленная ревазуляризацией глаукома.

30. Способ лечения заболевания, связанного с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), или заболевания, связанного с эпидермальным фактором роста (EGF), включающий введение терапевтического средства для глазного заболевания по любому из пп.1-29.

31. Способ получения терапевтического средства для глазного заболевания по любому из пп.1-29, включающий стадию размола ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) с получением формы наночастиц.

32. Способ по п.31, в котором стадия размола дополнительно включает добавление одного или большего количества компонентов, выбранных из группы, включающей загущающий агент, поверхностно-активное вещество и диспергирующую среду с последующим размолем.

33. Способ по п.31 или 32, в котором стадия размола дополнительно включает добавление одного или большего количества компонентов, выбранных из группы, включающей консервант и соединение включения, с последующим размолем.

34. Способ по любому из пп.31-33, в котором размолем является мокрый размол.

35. Способ по п.33, в котором мокрый размол включает стадию добавления диспергирующая среда к ингибитору рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитору рецептора эпидермального фактора роста (EGF) с последующим размолем.

Полезные эффекты изобретения

Настоящее изобретение может обеспечить терапевтическое средство для глазного заболевания, включающее ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц и т.п.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Фармацевтические композиции (композиции наночастиц), предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в примерах 19 и 24, и композиции микрочастиц, полученные в сравнительных примерах 3 и 4, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза (от 4 до 12 мкг/глаз) крысам. По ординате отложены концентрация (нг/г) соединения II в сосудистой оболочке и склере и по абсциссе отложены номера примера и сравнительного примера.

Фиг. 2. Разбавитель и фармацевтические композиции (композиции наночастиц), предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в примерах 1 и 2, исследовали для определения их антиангиогенных воздействий при введении два раза в день путем закапывания в глаза крыс от момента времени сразу после облучения лазером до 14 дней после облучения лазером. Раствор афлиберцепта (EYLEA(зарегистрированное торговое название) для инъекции в стекловидное тело, Bayer Corp.) вводили внутривенно в глаза крысы сразу после облучения лазером и их антиангиогенное воздействие определяли через 14 после введения. По ординате отложены площадь хориоидальной неоваскуляризации (пиксели), и по абсциссе отложены название вводимого вещества или № примера. * - означает статистически значимое различие ($p < 0,05$) по данным критерия Даннета для групп, которым вводили афлиберцепт, соединение примера 1 и соединение примера 2, по сравнению с группой, которой вводили разбавитель.

Фиг. 3. Вызванные лазером модели хориоидальной неоваскуляризации получали путем облучения лазером глаз макака-крабоеда. Оценку хориоидальной неоваскуляризации проводили на основе пятен облучения с помощью флуоресцентной ангиографии глазного дна для расчета частоты показателя 4 (явная гиперфлуоресценция на первой или средней стадии ангиографии и ослабление флуоресценции на последней стадии, за исключением пораженного участка). Разбавитель, фармацевтическую композицию (композицию наночастиц), предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, и композицию в виде раствора, полученную в сравнительном примере 2, исследовали для определения их антиангиогенных воздействий при введении четыре раза в день путем закапывания в глаза модельным животным в течение 35 дней. Раствор афлиберцепта (EYLEA(зарегистрированное торговое название) для инъекции в стекловидное тело, Bayer Corp.) вводили путем инъекции в стекловидное тело модельным животным и его антиангиогенное воздействие определяли в течение до 35 дней после введения. По ординате отложены частоты показателя 4 (% поражения с показателем 4) и по абсциссе отложены периоды введения лекарственного средства или периоды после введения (например, -1 означает день перед началом введения и 7 означает 7-й день после начала введения). Зачерненные ромбы означают примера 1 группу, получающую разбавитель, зачерненные кружки означают группу введения примера 1, зачерненные треугольники означают группу введения сравнительного примера 2 и зачерненные квадраты означают группу введения афлиберцепта.

Фиг. 4. Разбавитель и фармацевтическую композицию (композицию наночастиц), предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, исследовали для определения их антиангиогенных воздействий на сетчатку при введении два раза в день путем закапывания в глаза незрелым мышам в течение 5 дней до того, как незрелые мыши подвергались лечению кислородом с большим содержанием (75% кислорода, 5 дней) и затем помещали в атмосферу с нормальным содержанием кислорода для введения. По ординате отложены площади неоваскуляризации (отношение площади неоваскуляризации к полной площади ткани сетчатки; %) в сетчатке и по абсциссе отложены название вводимого вещества или № примера. *** - означает статистически значимое различие ($p < 0,001$) по данным непарного t-критерия для группы, которой вводили фармацевтическую композицию (композицию наночастиц), предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, по сравнению с группой, которой вводили разбавитель.

Фиг. 5. Фармацевтические композиции (композиции наночастиц), предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие соединения IV-VIII, полученные в соответствии с примером 101, примером 108, примером 112, сравнительным примером 9 и сравнительным примером 10, и композиции микрочастиц, содержащие соединения IV-VIII, полученные в сравнительных примерах 6-10, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза (5 мкг/глаз) крысам. По ординате отложены значения, полученные делением концентраций (нг/г) соединений IV-VIII в сосудистой оболочке и склере на концентрацию препарата (мг/мл), и по абсциссе отложены № соединения и размер частиц.

Фиг. 6. Фармацевтическую композицию (композицию наночастиц), предлагаемую в настоящем изобретении, содержащую соединение IX, полученную в примере 145, и композицию микрочастиц, полученную в сравнительном примере 16, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза (5 мкг/глаз) крысам. По ординате отложены значения, полученные делением концентрации (нг/г) соединения IX в сосудистой оболочке и склере на концентрацию препарата (мг/мл), и по абсциссе отложены № соединения и размер частиц.

Фиг. 7. Фармацевтическую композицию (композицию наночастиц), предлагаемую в настоящем изобретении, содержащую соединение X, полученную в примере 153, и композицию микрочастиц, полученную в сравнительном примере 17, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза (5 мкг/глаз) крысам. По ординате отложены значения, полученные делением концентрации (нг/г) соединения X в сосудистой оболочке и склере на концентрацию препарата (мг/мл), и по абсциссе отложены № соединения и размер частиц.

Описание вариантов осуществления

Терапевтическое средство для глазного заболевания, предлагаемое в настоящем изобретении, включает в качестве активного ингредиента ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF), обладающий способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении.

На ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) не налагаются особые ограничения и можно использовать вещество, известное в данной области техники, которое обладает ингибирующей активностью по отношению к рецептору сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и обладает способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении.

На ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) не налагаются особые ограничения и можно использовать вещество, известное в данной области техники, которое обладает ингибирующей активностью по отношению к рецептору эпидермального фактора роста (EGF) и обладает способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении.

Терапевтическое средство для глазного заболевания может включать один ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или может включать два или большее количество ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Терапевтическое средство для глазного заболевания может включать один ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) или может включать два или большее количество ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF).

Терапевтическое средство для глазного заболевания может включать один или большее количество ингибиторов рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и один или большее количество ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGF).

"Задняя ткань глаза" в "способности сохраняться в задней ткани глаза при системном введении" для ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF), используемого в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, относится к сосудистой оболочке, сетчатке, склере или зрительному нерву и предпочтительно относится к сосудистой оболочке и/или склере или сетчатке, более предпочтительно к сосудистой оболочке и/или склере. "Способность сохраняться в способности сохраняться в задней ткани глаза при системном введении" для ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF), используемого в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении,

бретении, в частности, означает, что соединение обладает периодом полувыведения, равным 30 ч или более в сосудистой оболочке и/или склере при введении (предпочтительно путем внутривенной инъекции) крысам Brown Norway. Период полувыведения в сосудистой оболочке и/или склере предпочтительно равен 35 ч или более, более предпочтительно 40 ч или более. В этом контексте соединение, которое сохраняется в задней ткани глаза (сосудистой оболочке и/или склере, сетчатке и т.п.), дольше локализуется вблизи мишени (рецептор VEGF или рецептор EGF) в ткани по сравнению с соединением, которое там не сохраняется. Таким образом, эффект, основанный на механизме действия соединения (ингибирующее воздействие на фосфорилирование рецептора VEGF или рецептора EGF), поддерживается в течение более длительного времени. Кроме того, его фармакологические воздействия (ингибирующее воздействие на ангиогенез, подавляющее воздействие на увеличение проницаемости сосудов и другие фармакологические воздействия, основанные на ингибирующем воздействии на фосфорилирование рецептора VEGF или рецептора EGF), проявляются в большей степени. Кроме того, соединение, которое сохраняется в задней ткани глаза, накапливается в ткани при непрерывном (повторяющемся) введении и его воздействие на ткань увеличивается по сравнению с соединением, которое там не сохраняется. В результате этих эффектов фармакологические воздействия соединения сильнее проявляются в задней ткани глаза.

Примеры процедуры системного введения включают, но не ограничиваются только ими, следующие: пероральное введение, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция или подкожная инъекция, сублингвальное введение, назальное введение, закапывание в глаза, ингаляция и чрескожное введение. Пероральное введение, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция, или подкожная инъекция, или закапывание в глаза являются предпочтительными и пероральное введение или внутривенная инъекция является более предпочтительной. На реципиента системного введения не налагаются особые ограничения при условии, что реципиентом является млекопитающее. Человек, обезьяна (например, макак-крабод), кролик (например, Kbl:Dutch), мышь (например, 129SVE) или крыса (например, Brown Norway) являются предпочтительными и человек, обезьяна или крыса являются более предпочтительными.

Обладает или не обладает соединение способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении, можно определить, например, следующим путем: ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) растворяют в органическом растворителе, таком как диметилацетамид (DMA), и затем разбавляли физиологическим раствором, содержащим полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (полисорбат 80 или Tween 80) и т.п. для получения раствора для внутривенного введения. Этот раствор для внутривенного введения вводят крысе Brown Norway. Через определенное время после введения, например через 24, 72 и 168 ч после введения, собирали кровь. Затем крысу умерщвляли и вырезали глазные яблоки. Из них отбирали заднюю ткань глаза, такую как сосудистая оболочка и/или склера, сетчатка или зрительный нерв. Заданное количество водного раствора, содержащего органический растворитель (например, 50 об.% раствора метанола), добавляли к отобранной задней ткани глаза, которую затем гомогенизировали, например, для приготовления образца для анализа. Концентрацию лекарственного средства в этом образце для анализа можно измерить с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS) для измерения концентрации соединения в задней ткани глаза в случае системного введения. Период полувыведения соединения в задней ткани глаза можно дополнительно рассчитать по зависимости от времени изменения концентрации соединения в задней ткани глаза.

Примеры ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который можно использовать в качестве терапевтического средства для глазного заболевания в форме наночастиц, включают соединение формулы (I) или формулы (II), фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) или формулы (II), гидрат соединения формулы (I) или формулы (II), сольват соединения формулы (I) или формулы (II), гидрат фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или формулы (II) и сольват фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или формулы (II). Примеры ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который можно использовать в качестве терапевтического средства для глазного заболевания в форме наночастиц включают акситиниб, карбозантиниб, регорафениб, понатиниб, ленватиниб, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, вандетаниб, нинтеданиб, гинзенозид Rg3 (Jilin Yatai Pharmaceuticals Co., Ltd.), апатиниб, анлотиниб, фруквинтиниб, фамитиниб, сульфатиниб, мупафорстат (Medigen Biotechnology Corp.), ребастиниб, глестиниб, X-82 (Tugenex, Inc.), ODM-203 (Orion Corp.), PAN-90806 (PanOptica, Inc.), луцитаниб, TAS-115 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), ENMD-2076 (CASI Pharmaceuticals Inc.), албендазол, ферретинид, AN-019 (Natco Pharma Ltd.), СТО (Tactical Therapeutics, Inc.), пуквитиниб, их фармацевтически приемлемые соли, и гидраты, и сольваты этих соединений или солей.

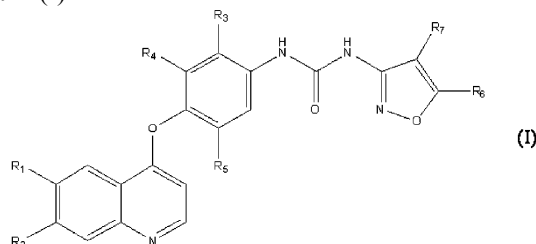
Из них примеры ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), обладающего способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении, включают соединение формулы (I) или формулы (II), фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) или формулы (II), гидрат соединения формулы (I) или формулы (II), сольват соединения формулы (I) или формулы (II), гидрат фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или формулы (II) и

сольват фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или формулы (II). Примеры ингибитора рецептора VEGF, обладающего способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении, включают акситиниб, анлотиниб, карбозантиниб, глесатиниб, сунитиниб, нинтеданиб, фруквинтиниб, ребастиниб, ленватиниб, их фармацевтически приемлемые соли, и гидраты, и сольваты этих соединений или солей.

Примеры ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF), который можно использовать в качестве терапевтического средства для глазного заболевания в форме наночастиц включают осимертиниб, эрлотиниб, лапатиниб, икотиниб, гефитиниб, афатиниб, олмутиниб, AZD-3759 (AstraZeneca plc), аллитиниб, назартиниб, тесеватиниб, позиотиниб, дакомитиниб, варлитиниб, авитиниб, S-222611 (Shionogi & Co., Ltd.), бригагиниб, AP-32788 (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.), нератиниб, наквотиниб, агефафениб, PF-06747775 (Pfizer Inc.), зелиатиниб, SKLB-1028 (Sichuan University), NRC-2694-A (Natco Pharma Ltd.), эпитиниб, Nemaу-020 (Tianjin Nemaу Bio-Tech Co., Ltd.), PB-357 (Puma Biotechnology/Pfizer Inc.), тукатиниб, TAS-121 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), QLNC-120 (Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.), пиротиниб, Nemaу-022 (Tianjin Nemaу Bio-Tech Co., Ltd.), симотиниб, AG-1478, их фармацевтически приемлемые соли, и гидраты, и сольваты этих соединений или солей.

Из них примеры ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF), обладающего способностью сохраняться в задней ткани глаза при системном введении, включают авитиниб, аллитиниб, икотиниб, эрлотиниб, осимертиниб, N-[2-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]-5-[[4-(1H-индол-3-ил)-2-пиримидинил]амино]-4-метоксифенил]-2-пропанамид (AZD-5104), гефитиниб, дакомитиниб, тесеватиниб, назартиниб, варлитиниб, бригагиниб, позиотиниб, лапатиниб, 4-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил (2R)-2,4-диметилпиперазин-1-карбоксилат (AZD-3759), N-(3-хлорфенил)-N-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амин (AG-1478), их фармацевтически приемлемые соли, и гидраты, и сольваты этих соединений или солей.

Примеры ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), содержащегося в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, включают соединение формулы (I)



в которой

R_1 и R_2 являются одинаковыми или разными и каждый означает C_1 - C_6 алкоксигруппу,

R_3 означает атом галогена,

R_4 и R_5 являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена, C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_1 - C_4 алкилтиогруппу, трифторметильную группу, нитрогруппу или аминогруппу, и

R_6 и R_7 являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена, C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_1 - C_4 алкилтиогруппу, трифторметильную группу, нитрогруппу, аминогруппу, аминогруппу, замещенную одной или двумя C_1 - C_4 алкильными группами, C_1 - C_4 алкоксикарбонил- C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкилкарбонильную группу или C_3 - C_5 циклоалкильную группу,

и его фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват соединения или соли.

Ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) представляет собой соединение формулы (I), фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I), гидрат соединения формулы (I), сольват соединения формулы (I), гидрат фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или сольват фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

В формуле (I) R_1 и R_2 являются одинаковыми или разными и каждый означает C_1 - C_6 алкоксигруппу. Каждый R_1 и R_2 предпочтительно означает метоксигруппу.

В формуле (I) R_3 означает атом галогена и предпочтительно означает атом хлора.

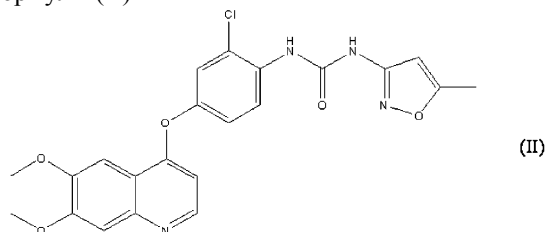
В формуле (I) R_4 и R_5 являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена, C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_1 - C_4 алкилтиогруппу, трифторметильную группу, нитрогруппу или аминогруппу. R_4 и R_5 являются одинаковыми или разными и каждый предпочтительно означает атом водорода или атом галогена, более предпочтительно атом водорода или атом галогена, более предпочтительно атом водорода.

В формуле (I) R_6 и R_7 являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена, C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_1 - C_4 алкилтиогруппу, трифторметильную группу, нитрогруппу, аминогруппу, аминогруппу, замещенную одной или двумя C_1 - C_4 алкильными группами, C_1 - C_4 алкоксикарбонил- C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкилкарбонильную группу или C_3 - C_5

циклоалкильную группу. R₆ и R₇ являются одинаковыми или разными и все предпочтительно означают атом водорода, атом галогена, C₁-C₄ алкильную группу или C₁-C₄ алкоксигруппу. Более предпочтительно, R₆ означает C₁-C₄ алкильную группу и R₇ означает атом водорода. Более предпочтительно R₆ означает метильную группу, и R₇ означает атом водорода.

В комбинации этих заместителей в формуле (I) предпочтительно R₄ и R₅ являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода или атом галогена, и R₆ и R₇ являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена или C₁-C₄ алкильную группу. Более предпочтительно R₃ означает атом хлора, R₄ и R₅ являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода или атом галогена, и R₆ и R₇ являются одинаковыми или разными и каждый означает атом водорода, атом галогена или C₁-C₄ алкильную группу. Более предпочтительно R₃ означает атом хлора, каждый R₄ и R₅ означает атом водорода, R₆ означает C₁-C₄ алкильную группу и R₇ означает атом водорода.

Ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) предпочтительно представляет собой соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват соединения или соли.

Соединение формулы (I) или соединение формулы (II), предлагаемое в настоящем изобретении, можно получить по методике, раскрытой в публикации не прошедшей экспертизу патентной заявки Японии № 2003-12668, или по эквивалентной методике.

Ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), содержащегося в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, является таким, как отмечено выше, и включает соединение, описанное выше (свободную форму), его фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват соединения или соли.

Ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), предлагаемый в настоящем изобретении, можно получить по обычной методике, известной в данной области техники, или по эквивалентной методике.

Если ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) представляет собой соединение формулы (I) или соединение формулы (II), соединение можно получить по методике, раскрытой в публикации не прошедшей экспертизу патентной заявки Японии № 2003-12668, или по эквивалентной методике.

Ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF), предлагаемый в настоящем изобретении, можно получить по обычной методике, известной в данной области техники, или по эквивалентной методике.

Если ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF), использующийся в настоящем изобретении представляет собой фармацевтически приемлемую соль, ее примеры включают: гидрогалогениды, такие как гидрохлорид, гидрофторид, гидробромид и гидройодид; соли неорганической кислоты, такие как сульфат, фосфат, нитрат и перхлорат; соли органической кислоты, такие как ацетат, цитрат, фумарат, сукцинат, тартрат, оксалат, малеат, малат, лактат и аскорбат; низшие алкилсульфонаты, такие как мезилат, трифторметансульфонат и этансульфонат; арилсульфонаты, такие как бензолсульфонат и тозилат; соли аминокислот, такие как глицинат, фенилаланин, глутамат и аспарат; соли щелочных металлов, такие как натриевая соль и калиевая соль; соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевая соль и магниевая соль; и соли органических оснований, такие как соль амина.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, предлагаемая в настоящем изобретении, включает все внутримолекулярные соли и их аддукты, сольваты и гидраты соединения, соли или этих веществ и т.п.

Ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF), использующийся в настоящем изобретении, может представлять собой соединение (свободную форму), или его фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват соединения или соли.

На гидрат соединения или его фармацевтически приемлемую соль не налагаются особые ограничения по количеству молекул воды для гидратации, и он может представлять собой моногидрат, дигидрат или тригидрат.

На сольват соединения или его фармацевтически приемлемую соль не налагаются особые ограничения по количеству молекул растворителя для сольватации, и он может представлять собой моносолеват, дисолеват или трисолеват.

Примеры растворителя для сольватации включают спирты, такие как метанол и этанол. Примеры сольвата соединения или его фармацевтически приемлемой соли включают сольваты со спиртом, такие как сольват с метанолом и сольват с этанолом.

Если ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), используемый в настоящем изобретении, представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или гидрат или сольват соединения, или соли в свободной форме, соль неорганической кислоты, или соль органической кислоты, или гидрат свободной формы, или соли неорганической кислоты, или соли органической кислоты является предпочтительным, и гидрохлорид соединения формулы (I) или гидрат гидрохлорида соединения формулы (I) является более предпочтительным.

В настоящем изобретении ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) более предпочтительно представляет собой гидрохлорид соединения формулы (II) или гидрат гидрохлорида соединения формулы (II).

Терапевтическое средство для глазного заболевания, предлагаемое в настоящем изобретении, которое включает ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц, может включать ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме, не являющейся формой наночастиц.

Примеры формы, не являющейся формой наночастиц, включает форму микрочастицы.

В терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, содержание ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме, не являющейся формой наночастиц, может составлять 20 мас.% или менее от содержания ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц.

Содержание формы наночастиц предпочтительно равно от 60 до 100 мас.%, более предпочтительно от 70 до 100 мас.%, более предпочтительно от 80 до 100 мас.% в пересчете на полное количество ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF).

В настоящем изобретении форма наночастиц означает, что вещество находится в форме частиц нанометрового порядка и обычно означает, что вещество находится в форме частиц, обладающих средним размером, равным от 10 до 1000 нм.

Ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц, содержащийся в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, предпочтительно получают путем размола или кристаллизации.

На средний размер частиц ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц, содержащегося в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения при условии, что средний размер частиц равен 400 нм или менее. Средний размер частиц предпочтительно равен от 10 до 400 нм, более предпочтительно от 10 до 300 нм, более предпочтительно от 10 до 200 нм, еще более предпочтительно от 20 до 180 нм или менее, еще более предпочтительно от 30 до 150 нм или менее, особенно предпочтительно от 50 до 130 нм или менее.

На методику измерения среднего размера частиц ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF), предлагаемого в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения. Для измерения среднего размера частиц можно использовать, например, методику динамического светорассеяния и ее можно провести при условиях, включающих угол рассеяния, равный 173° , и длину волны, равную 633 нм. На методику измерения медианного размера частиц (D50) ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF), предлагаемого в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения. Медианный размер частиц (D50) можно измерить, например, с использованием прибора лазерной дифракции/рассеяния для определения распределения частиц по размерам при условиях, включающих 2 мВ He-Ne лазер (длина волны: 632,8 нм), фокусное расстояние, равное 100 нм.

На содержание ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) не налагаются особые ограничения и оно, например, предпочтительно равно от 0,01 до 20 мас.ч., более предпочтительно от 0,01 до 15 мас.ч., более предпочтительно от 0,01 до 10 мас.ч. на 100 мас.ч. терапевтического средства для глазного заболевания.

Терапевтическое средство для глазного заболевания, предлагаемое в настоящем изобретении, может дополнительно включать один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей загущающий агент, поверхностно-активное вещество и диспергирующую среду или один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей консервант и соединение включения, в дополнение к ингибитору рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитору рецептора эпидермального фактора роста (EGF).

Предпочтительно терапевтическое средство для глазного заболевания, предлагаемое в настоящем изобретении, дополнительно включает один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей загущающий агент, поверхностно-активное вещество и диспергирующую среду, и один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей консервант и соединение включения, в дополнение к ингибитору рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитору рецептора эпидермального фактора роста (EGF).

Каждый используемый загущающий агент, поверхностно-активное вещество, диспергирующая среда, консервант и соединение включения может представлять собой один компонент или может представлять собой два или большее количество компонента.

Примеры загущающего агента, используемого в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, включают карбоксивиниловый полимер, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, повидон (поливинилпирролидон), частично омыленный поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозу, аморфную целлюлозу, метилцеллюлозу, аллюмосиликат магния и триэтанолламин.

Загущающий агент предпочтительно представляет собой поливиниловый спирт, повидон (поливинилпирролидон), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу и т.п.

Один из этих загущающих агентов можно использовать по отдельности или два или большее количество из них можно использовать в комбинации.

На содержание загущающего агента в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения и оно, например, предпочтительно равно от 0,01 до 5 мас.ч., более предпочтительно от 0,05 до 3 мас.ч., более предпочтительно от 0,1 до 2,5 мас.ч. на 100 мас.ч. терапевтического средства для глазного заболевания.

Примеры поверхностно-активного вещества, используемого в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, включают полиоксиэтилен-касторовое масло, полиоксил 40 стеарат, стеарат сахарозы, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленсорбитанмоностеарат, полиоксиэтиленсорбитантристеарат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (полисорбат 80 и Tween (зарегистрированное торговое название) 80), полиоксиэтиленсорбитантриолеат, сорбитанмонолаурат, лаурилсульфат натрия, L- α -фосфатидилхолин (PC), 1,2-дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), олеиновую кислоту, натуральный лецитин, синтетический лецитин, олеилполиоксиэтиленовый эфир, лауриловый эфир полиоксиэтилена, диэтиленгликольдиолеат, тетрагидрофурурилолеат, этилолеат, изопропилмирилат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полиэтиленгликоль, тилоксапол, октилфенолэтоксилат, алкилглюкозид и полоксамер.

Поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат или полоксамер. Из них полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (полисорбат 80) или полоксамер (Pluonic(зарегистрированное торговое название) F-127) является более предпочтительным.

Одно из этих поверхностно-активных веществ можно использовать по отдельности или два или большее количество из них можно использовать в комбинации.

На содержание поверхностно-активного вещества в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения и оно, например, предпочтительно равно от 0 до 5 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 3 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 1,0 мас.ч. на 100 мас.ч. терапевтического средства для глазного заболевания.

В случае использования загущающего агента и поверхностно-активного вещества в комбинации примеры комбинации загущающего агента и поверхностно-активного вещества включают, но не ограничиваются только ими, следующие: комбинации, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, гидроксипропилцеллюлоза и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, гидроксипропилцеллюлоза и тилоксапол, повидон и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, поливиниловый спирт и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат и полоксамер и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Комбинация загущающего агента и поверхностно-активного вещества предпочтительно представляет собой комбинацию гидроксипропилцеллюлоза и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, повидон и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, поливиниловый спирт и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат или полоксамер и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, более предпочтительно комбинацию гидроксипропилцеллюлоза и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, повидон и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат или полоксамер и полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

В случае использования загущающего агента и поверхностно-активного вещества в комбинации на отношение масс загущающего агента и поверхностно-активного вещества не налагаются особые ограничения. Отношение масс поверхностно-активное вещество/загущающий агент равно, например, от 0 до 500, предпочтительно от 0 до 60, более предпочтительно от 0 до 10.

Примеры диспергирующей среды, используемой в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, включают воду, спирт, жидкий парафин, воду, содер-

жащую растворенное вещество, спирт, содержащий растворенное вещество, и жидкий парафин, содержащий растворенное вещество.

Диспергирующая среда предпочтительно представляет собой воду, жидкий парафин или воду, содержащую растворенное вещество, более предпочтительно воду или воду, содержащую растворенное вещество.

Одну из этих диспергирующих сред можно использовать по отдельности или две или большее количество из них можно использовать в комбинации.

На содержание диспергирующей среды в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения. Терапевтическое средство для глазного заболевания может включать диспергирующую среду, так чтобы путем регулирования содержания компонентов, не являющихся диспергирующей средой, содержащихся в терапевтическом средстве для глазного заболевания, устанавливалось необходимое содержание в пересчете на 100 мас.ч. терапевтического средства для глазного заболевания. Точнее, терапевтическое средство для глазного заболевания может включать диспергирующую среду, так чтобы содержание диспергирующей среды и сумма содержаний компонентов, не являющихся диспергирующей средой, содержащихся в терапевтическом средстве для глазного заболевания, добавлялось до 100 мас.ч. терапевтического средства для глазного заболевания. Содержание диспергирующей среды, например, предпочтительно равно от 68 до 99,9 мас.ч., более предпочтительно от 78 до 99,9 мас.ч., более предпочтительно от 85 до 99,9 мас.ч. на 100 мас.ч. терапевтического средства для глазного заболевания.

На растворенное вещество, содержащееся в диспергирующей среде, не налагаются особые ограничения и оно, например, предпочтительно представляет собой агент, регулирующий тоничность для применения в медицине.

Примеры агента, регулирующего тоничность, включают хлорид натрия, глюкозу (виноградный сахар), глицерин, маннит, дигидрофосфат натрия, гидрат гидрофосфата натрия, бикарбонат натрия, трис-гидроксиметиламинометан, гидрат лимонной кислоты, борную кислоту, тетраборат натрия и фосфорную кислоту.

Агент, регулирующий тоничность, предпочтительно представляет собой хлорид натрия, глюкозу (виноградный сахар), глицерин или маннит.

Один из этих агентов, регулирующих тоничность, можно использовать по отдельности или два или большее количество из них можно использовать в комбинации.

На содержание растворенного вещества в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения и оно предпочтительно равно от 0 до 50 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 25 мас.ч. на 100 мас.ч. воды, спирта или жидкого парафина.

Примеры консерванта, используемого в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, включают бензалконийхлорид, метилпарагидроксибензоат, пропилапарагидроксибензоат, хлорбутанол, гидрат динатрийэтилендиаминтетраацетата, хлоргексидинглюконат и сорбиновую кислоту. консервантом предпочтительно является бензалконийхлорид.

Один из этих консервантов можно использовать по отдельности или два или большее количество из них можно использовать в комбинации.

На содержание консерванта в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения и оно, например, предпочтительно равно от 0 до 1 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 0,75 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 0,5 мас.ч. на 100 мас.ч. терапевтического средства для глазного заболевания. Альтернативно, на содержание консерванта не налагаются особые ограничения и оно, например, предпочтительно равно от 0 до 100 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 75 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 50 мас.ч. на 100 мас.ч. ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF).

На соединение включения, используемое в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения при условии, что соединение включения обладает способностью включать молекулу. Их примеры включают α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β -CD) и γ -циклодекстрин.

Соединением включения предпочтительно является β -циклодекстрин или 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, более предпочтительно 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β -CD).

Одно из этих соединений включения можно использовать по отдельности или два или большее количество из них можно использовать в комбинации.

На содержание соединения включения в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения и оно, например, предпочтительно равно от 0 до 1 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 0,75 мас.ч., более предпочтительно от 0 до 0,5 мас.ч. на 100 мас.ч. терапевтического средства для глазного заболевания.

Терапевтическое средство для глазного заболевания, предлагаемое в настоящем изобретении, вво-

дят путем местного введения в глаза. Примеры местного введения в глаза включают закапывание в глаза, подконъюнктивальное введение, субтеноновое введение, введение в стекловидное тело, супрахориоидальное введение, периокулярное введение и введение с помощью внутриглазного имплантата и введение с помощью других устройств доставки лекарственного средства. Закапывание в глаза является предпочтительным.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить млекопитающему и т.п. и тем самым использовать для предупреждения, лечения и т.п. заболевания, связанного с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), или заболевания, связанного с эпидермальным фактором роста (EGF).

Примеры заболевания, связанного с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), включают следующие: влажная форма (неоваскулярная или экссудативная) возрастной макулярной дегенерации сетчатки (wet-AMD), сухая форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, хориоидальная неоваскуляризация, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, окклюзия ветки вены сетчатки, отек желтого пятна, отек желтого пятна, сопровождающийся окклюзией центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, обусловленная ревазуляризацией глаукома, ангиоидные полосы сетчатки, ретролентальная фиброплазия, болезнь Коатса, окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, кистозный отек желтого пятна, кровоизлияние в стекловидное тело, вызванное диабетической ретинопатией, болезнь Илза, центральная серозная хориопатия, эпиретинальная мембрана, увеит, мультифокальный хориоидит, передняя ишемическая невропатия зрительного нерва, ревазуляризация роговицы, птеригий, внутриглазная меланома, вазопротролиферативная опухоль сетчатки, лучевая ретинопатия, туберозный склероз, вазопротролиферативная опухоль сетчатки, конъюнктивальная плоскоклеточная карцинома и глазная гипертензия.

Заболеванием, связанным с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), предпочтительно является экссудативная возрастная дегенерация желтого пятна, хориоидальная неоваскуляризация при патологической миопии, окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, отек желтого пятна, сопровождающийся окклюзией центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия или обусловленная ревазуляризацией глаукома.

Примеры заболевания, связанного с эпидермальным фактором роста (EGF), включают следующие: влажная форма (неоваскулярная или экссудативная) возрастной макулярной дегенерации сетчатки (wet-AMD), сухая форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, хориоидальная неоваскуляризация, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, отек желтого пятна, отек желтого пятна, сопровождающийся окклюзией центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, глаукома, обусловленная ревазуляризацией глаукома, воспаление глаз, ретинобласт, окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, ретролентальная фиброплазия, ангиоидные полосы сетчатки, обструкция артерии сетчатки, ревазуляризация роговицы, птеригий, увеальная меланома, увеит, эпиретинальная мембрана, субэпителиальный фиброз роговицы, сухой кератит и дисфункция мейбомиевой железы.

Заболеванием, связанным с эпидермальным фактором роста (EGF), предпочтительно является влажная форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, отек желтого пятна, сопровождающийся окклюзией центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия или обусловленная ревазуляризацией глаукома.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать для предупреждения, лечения и т.п. заболевания, связанного с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), или заболевания, связанного с эпидермальным фактором роста (EGF), и, в частности, предпочтительно используют для предупреждения, лечения и т.п. глазных заболеваний, таких как мокрая форма (неоваскулярная или экссудативная) возрастной дегенерации желтого пятна (wet-AMD), отек желтого пятна, сопровождающийся окклюзией центральной вены сетчатки, миопическая хориоидальная неоваскуляризация и диабетический отек желтого пятна, для которых установлены показания для применения имеющихся ингибиторов VEGF (инъекции в стекловидное тело), и пролиферативная диабетическая ретинопатия, обусловленная ревазуляризацией глаукома, увеит и ретролентальная фиброплазия, для которых клинически описаны терапевтические воздействия ингибиторов VEGF (инъекции в стекловидное тело), хотя показания и не зарегистрированы.

При заболевании, связанном с эпидермальным фактором роста (EGF), патологическое состояние, вероятно, вызвано ангиогенезом или увеличением проницаемости сосудов глаз. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать для предупреждения, лечения и т.п. заболевания, связанного с эпидермальным фактором роста (EGF), и, в частности, предпочтительно используют для предупреждения, лечения и т.п. глазных заболеваний, таких как мокрая форма (неоваскулярная или экссудативная) возрастной дегенерации желтого пятна (wet-AMD), отек желтого пятна, сопровождающийся окклюзией центральной вены сетчатки, миопическая хориоидальная неоваскуляризация и диабетический отек желтого пятна, для которых подтверждены эффективность, приписываемая ингибирующему воздействию на ангиогенез, или подавление увеличения проницаемости сосудов глаз.

Для глазных заболеваний, описанных выше, например, благоприятные терапевтические эффекты (восстановление наилучшей скорректированной остроты зрения, улучшения гистологических характеристик, такие как утоньшение сетчатки, утолщенной вследствие патологического состояния и т.п.) были клинически подтверждены для инъекции в стекловидное тело ингибиторов VEGF, и ингибирование ангиогенеза или подавление увеличения проницаемости сосудов сетчатки или сосудистой оболочки были неклинически подтверждены для введения ингибиторов EGF. Следовательно, предполагается клиническая эффективность этих лекарственных средств. Однако, например, имеющиеся ингибиторы VEGF (инъекции в стекловидное тело) обеспечивают значительные терапевтические эффекты, но приводят к чрезмерной нагрузке на самих пациентов, их семьи и специалистов-медиков, что является социальной проблемой, поскольку путем их введения является инъекция в стекловидное тело и необходимо продолжительное лечение вследствие большой частоты рецидивов и т.п. С учетом этих обстоятельств необходима разработка лекарственных средств (пероральные средства, глазные капли и т.п.) для глазных заболеваний, описанных выше, которые можно вводить неинвазивным и простым путем, а не инъекцией в стекловидное тело, для уменьшения нагрузки на самих пациентов, их семьи и специалистов-медиков и т.п. В этом отношении терапевтическое средство для глазного заболевания, предлагаемое в настоящем изобретении, полезно, поскольку активный ингредиент можно вводить пациенту таким путем, как закапывание в глаза.

На дозированную форму терапевтического средства для глазного заболевания, предлагаемого в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения и она предпочтительно является жидким составом (раствором). Раствор более предпочтительно является препаратом суспензии или препаратом раствора.

Часть или все компоненты терапевтического средства для глазного заболевания, предлагаемого в настоящем изобретении, или высушенный вымораживанием их порошок можно растворить или диспергировать в воде и т.п. для получения терапевтического средства для глазного заболевания, предлагаемого в настоящем изобретении.

На способ получения ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц в терапевтическом средстве для глазного заболевания, предлагаемом в настоящем изобретении, не налагаются особые ограничения. Ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц можно получить по методике наноизмельчения, такой как размол, который обычно используют в фармацевтике.

Методика наноизмельчения может включать, например, размол ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) с использованием имеющегося в продаже оборудования (контейнер из диоксида циркония, шарики из диоксида циркония и т.п.), имеющегося в продаже наноизмельчителя и т.п., с последующей очисткой и т.п. с использованием имеющейся в продаже центрифуги и т.п. с получением ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц. Альтернативно, раствор ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) можно кристаллизовать путем стимулирования в жидкой фазе или паровой фазе с получением ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF) в форме наночастиц.

На стадии размола можно добавить ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGF) а также один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей загущающий агент, поверхностно-активное вещество, диспергирующую среду, консервант и соединение включения и провести размол.

На стадии размола можно добавить один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей загущающий агент, поверхностно-активное вещество и диспергирующую среду, и можно дополнительно добавить один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей консервант и соединение включения, с последующим размолом.

Примеры методик размола включают, но не ограничиваются только ими, следующие: сухой размол и мокрый размол. Мокрый размол является предпочтительным.

Мокрый размол более предпочтительно включает добавление диспергирующей среды к ингибитору рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитору рецептора эпидермального фактора роста (EGF) с последующим размолом.

Примеры методик очистки включают, но не ограничиваются только ими, следующие: очистка с использованием имеющейся в продаже центрифуги и т.п.

Примеры

Ниже настоящее изобретение описано подробнее со ссылкой на эталонные примеры, примеры и примеры исследования. Однако настоящее изобретение не ограничивается этими примерами.

Эталонный пример 1.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-

ил)мочевины получали по методике, раскрытой в публикации не прошедшей экспертизу патентной заявки Японии № 2003-12668.

Пример 1.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (гидроксипропилцеллюлоза (НРС), Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; это относится к последующему описанию), полисорбата 80 (Junsei Chemical Co., Ltd.; это относится к последующему описанию), бензалконийхлорида (бензалконийхлорид (ВАС), Nacalai Tesque, Inc.; это относится к последующему описанию), D-маннита (Junsei Chemical Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы (5 мас.%; это относится к последующему описанию) и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (13200 об/мин, 28 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил) мочевины, равной 1,28 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 114 нм в композиции наночастиц.

Пример 2.

Композицию наночастиц, содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 5,36 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 169 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что условия очистки заменяли на включающие 13200 об/мин и 5,5 мин.

Пример 3.

Композицию наночастиц, содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 6,50 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 151 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что условия очистки заменяли на включающие 13200 об/мин и 2 мин.

Пример 4.

Композицию наночастиц, содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 0,54 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 122 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что условия очистки заменяли на включающие 13200 об/мин и 20 мин.

Таблица 1

1	1/0,5/0,1/0,001/0,1	1,28	114
2	1/0,5/0,1/0,001/0,1	5,36	169
3	1/0,5/0,1/0,001/0,1	6,50	151
4	1/0,5/0,1/0,001/0,1	0,54	122

Пример 5.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,75/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,49 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 198 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-

N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,17 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 105 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что полисорбат 80 исключали из композиции.

Таблица 3

9	1/0,5/1,0/0,001/0,1	1,36	179
10	1/0,5/0,001/0,001/0,1	1,51	117
11	1/0,5/0/0,001/0,1	1,17	105

Пример 12.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/1,0 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,13 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 140 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что содержание D-маннита изменяли от 0,1 до 1,0 мас.ч.

Пример 13.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,5 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,53 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 124 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что содержание D-маннита изменяли от 0,1 до 0,5 мас.ч.

Пример 14.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)=1/0,5/0,1/0,001 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 0,50 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 138 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС) и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что D-маннит исключали из композиции.

Таблица 4

Пример	Отношение содержаний (мас. част.)	Концентрация (мг/мл)	Средний размер частиц (нм)
	гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил) мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС) /полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС) /D-маннит		
12	1/0,5/0,1/0,001/1,0	1,36	179
13	1/0,5/0,1/0,001/0,5	1,51	117
14	1/0,5/0,1/0,001/0	1,17	105

Пример 15.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размолы из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,05 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного nanoизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый

продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (10000 об/мин, 1 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, равной 0,65 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 426 нм в композиции наночастиц.

Пример 16.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 1,0 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного nanoизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, равной 1,35 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 154 нм в композиции наночастиц.

Пример 17.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 3,0 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного nanoизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, равной 1,17 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 155 нм в композиции наночастиц.

Таблица 5

15	0,05	0,65	426
16	1,0	1,35	154
17	3,0	1,17	155

Пример 18.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 4,09 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 164 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глицерина в соответствии с примером 1 с тем отличием, что водный раствор глюкозы заменяли на водный раствор глицерина (8,2 мас.%; это относится к последующему описанию).

Таблица 6

18	1/0,5/0,1/0,001 /0,1		4,09	164
19	1/0,5/0,1/0,001 /1,0		0,49	133
20	1/0,5/0,1/0,001 /0		0,76	148
21	1/0,5/0,1/0,001 /0		0,18	119
22	1/0,5/0,1/0,001 /0,1		3,21	266
23	1/0,5/0,1/0,001 /1,0		0,24	252

Пример 24.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 0,54 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 153 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилметилцеллюлозы (гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; это относится к последующему описанию), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (HPC) заменяли на гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

Пример 25.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (HPC)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит/гидроксипропил-β-циклодекстрин (HP-β-CD)=1/0,5/0,1/0,001/0,1/0,5 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 0,27 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 32 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита, гидроксипропил-β-циклодекстрина (гидроксипропил-β-циклодекстрин (HP-β-CD), Sigma-Aldrich Co. LLC; это относится к последующему описанию) и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что соединение включения (гидроксипропил-β-циклодекстрин (HP-β-CD)) добавляли к композиции.

Пример 26.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливиниловый спирт (PVA)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,53 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 139 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилового спирта (поливиниловый спирт (PVA), Sigma-Aldrich Co. LLC; это относится к последующему описанию), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (HPC) заменяли на поливиниловый спирт (PVA).

Пример 27.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливинилпирролидон-(PVP)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,44 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 89 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилпирролидон (поливинилпирролидон (PVP), Junsei Chemical Co., Ltd.; это относится к последующему описанию), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (HPC) заменяли на поливинилпирролидон (PVP).

Пример 28.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония и затем превращали в суспензию путем до-

бавления полиоксиэтилена (196) полиоксипропилен (67) гликоля (Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127, Sigma-Aldrich Co. LLC; это относится к последующему описанию) и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления воды и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127=1/0,15 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (13200 об/мин, 60 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, равной 8,13 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 147 нм в композиции наночастиц.

Пример 29.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/Pluronic(R) F-127=1/0,5 мас.ч., и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,00 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 86 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127 и воды в соответствии с примером 28 с тем отличием, что количество Pluronic(R) F-127 изменяли от 0,15 до 0,5 мас.ч.

Таблица 7

24	1/0,5/0/0,1/0,001/0,1	HPMC		0,54	153
26	1/0,5/0/0,1/0,001/0,1	PVA		1,53	139
27	1/0,5/0/0,1/0,001/0,1	PVP		1,44	89
28	1/0,15/0/0/0/0	Pluronic F127		8,13	147
29	1/0,5/0/0/0/0	Pluronic F127		1,00	86

Пример 30.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (HPC)/Solutol(зарегистрированное торговое название) HS15/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,52 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 132 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), Solutol(зарегистрированное торговое название) HS15, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора в соответствии с примером 1 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на полимер 12-гидроксиоктадекановой кислоты с α -гидро- ω -гидроксиполи(окси-1,2-этандиолом) (Solutol (зарегистрированное торговое название) HS15, BASF SE; это относится к последующему описанию).

Пример 31.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (HPC)/тилоксапол/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,51 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 114 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), тилоксапола, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на полимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола (содержащий формальдегид и оксиран) (тилоксапол, Sigma-Aldrich Co. LLC; это относится к последующему описанию).

Пример 32.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-

диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/Triton (зарегистрированное торговое название) X100/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,04 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 132 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), Triton (зарегистрированное торговое название) X100 (Nacalai Tesque, Inc.; это относится к последующему описанию), бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на полиэтиленгликольмоно-п-изооктилфениловый эфир (Triton (зарегистрированное торговое название) X100, Nacalai Tesque, Inc.; это относится к последующему описанию).

Пример 33.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/Cremophor (зарегистрированное торговое название) EL/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,12 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 125 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), Cremophor (зарегистрированное торговое название) EL, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на полиоксиэтилен-касторовое масло (Cremophor(R) EL, Sigma-Aldrich Co. LLC; это относится к последующему описанию).

Пример 34.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/н-октил-β-D-глюкозид/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил) мочевины в концентрации, равной 1,23 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 120 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), н-октил-β-D-глюкозида (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; это относится к последующему описанию), бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на н-октил-β-D-глюкозид.

Пример 35.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лаурилсульфат натрия/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,25/0,0005/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 3,57 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 70 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лаурилсульфата натрия (Nacalai Tesque, Inc.; это относится к последующему описанию), бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия и количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,25 мас.ч.

Пример 36.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лаурилсульфат натрия=1/0,1/0,0025 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 2,74 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 66 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лаурилсульфата натрия и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,1 мас.ч.; поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 37.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лаурилсульфат натрия/D-маннит=1/0,1/0,0025/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-

хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 2,47 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 97 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лаурилсульфата натрия, D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,1 мас.ч.; поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия и бензалконийхлорид (ВАС) исключали из композиции.

Таблица 8

		X		
30	1/0,5/0,1/0,001 /0,1	Solutol HS15	1,52	132
31	1/0,5/0,1/0,001 /0,1	Тилоксапол	1,51	114
32	1/0,5/0,1/0,001 /0,1	Triton X100	1,04	132
33	1/0,5/0,1/0,001 /0,1	Cromophor EL	1,12	125
34	1/0,5/0,1/0,001 /0,1		1,23	120
35	1/0,25/0,0005/0 ,001/0,1		3,57	70
36	1/0,1/0,0025/0/ 0		2,74	66
37	1/0,1/0,0025/0/ 0,1		2,47	97

Пример 38.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/D-маннит=1/0,5/0,1/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,23 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 121 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что бензалконийхлорид (ВАС) исключали из композиции.

Пример 39.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,01/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,57 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 111 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что количество бензалконийхлорида (ВАС) изменяли от 0,001 до 0,01 мас.ч.

Пример 40.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=1/0,3 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,25 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 81 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что содержание гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,3 мас.ч. и полисорбат 80, бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 41.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80=1/0,3/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 2,04 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 89 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием,

до 0,02 мас.ч.; количество бензалконийхлорида (ВАС) изменяли от 0,001 до 0,0002 мас.ч. и количество D-маннита изменяли от 0,1 до 0,02 мас.ч.

Пример 48.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,1/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,75 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 82 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,1 мас.ч.

Пример 49.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=1/0,05 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 2,00 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 66 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,05 мас.ч. и полисорбат 80, бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 50.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (13200 об/мин, 25 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) и затем устанавливали pH, равным 3, до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, равной 1,31 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 133 нм в композиции наночастиц.

Пример 51.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)=1/0,5/0,1/0,001 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,49 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 98 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС) и водного раствора D-маннита в соответствии с примером 1 с тем отличием, что водный раствор глюкозы заменяли на водный раствор D-маннита (10 мас.%; это относится к последующему описанию).

Пример 52.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,35 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 137 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС) D-маннита и водного раствора гидрата лимонной кислоты в соответствии с примером 1 с тем отличием, что

водный раствор глюкозы заменяли на водный раствор лимонной кислоты (1 мас.%).

Пример 53.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 0,75 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 227 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора фосфорной кислоты в соответствии с примером 1 с тем отличием, что водный раствор глюкозы заменяли на водный раствор фосфорной кислоты (6,2 мас.%; это относится к последующему описанию).

Пример 54.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водный раствор глицерина и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц разбавляли водным раствором глюкозы. По данным измерения концентрации гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал концентрацией, равной 1,30 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 203 нм в композиции наночастиц.

Таблица 9

38	1/0,5/0,1/0/0,1		1,23	121
39	1/0,5/0,1/0,01/0,1		1,57	111
40	1/0,3/0/0/0		1,25	81
41	1/0,3/0,1/0/0		2,04	89
42	1/0,3/0,01/0/0		1,74	73
43	1/0,15/0,1/0/0		4,89	111
44	1/0,15/0,01/0/0		3,52	67
45	1/0,1/0/0/0		2,51	69
46	1/0,1/0/0/0,1		2,23	60
47	1/0,1/0,02/0,0002/0,02		2,51	67
48	1/0,1/0,1/0,001/0,1		1,75	82
49	1/0,05/0/0/0		2,00	66
50	1/0,5/0,1/0,001/0,1		1,31	133
51	1/0,5/0,1/0,001		1,49	98
52	1/0,5/0,1/0,001/0,1		1,35	137
53	1/0,5/0,1/0,001/0,1		0,75	227
54	1/0,5/0,1/0,001/0,1		1,30	203

Пример 55.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/поливинилпирролидон (PVP)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,23 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 149 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), поливинилпирролидона (PVP), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что поливинилпирролидон (PVP) использовали в качестве дополнительного загущающего агента.

Пример 56.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лецитин/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,35 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 144 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лецитина (Nacalai Tesque, Inc.), полисорбата80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что лецитин использовали в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества.

Пример 57.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полиэтиленгликоль/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,01/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,62 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 128 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полиэтиленгликоля (Sigma-Aldrich Co. LLC; это относится к последующему описанию), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что полиэтиленгликоль использовали в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества.

Пример 58.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливинилпирролидон (PVP)/полиэтиленгликоль/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,01/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 2,86 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 65 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилпирролидона (PVP), полиэтиленгликоля, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что полиэтиленгликоль использовали в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества.

Пример 59.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливинилпирролидон (PVP)/лаурилсульфат натрия=1/0,1/0,0025 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 2,44 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 89 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилпирролидона (PVP), лаурилсульфата натрия и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на поливинилпирролидон (PVP); поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Таблица 10

		X	Y		
55	1/0,5/0,5/0,1/0,001/0,1	НРС	PVP	1,23	149
56	1/0,5/0,5/0,1/0,001/0,1	НРС		1,35	144
57	1/0,5/0,01/0,1/0,001/0,1	НРС	PEG	1,62	128
58	1/0,5/0,5/0,1/0,001/0,1	PVP	PEG	2,86	65
59	1/0,1/0,0025/0/0/0	PVP		2,44	89

Пример 60.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-68=1/0,5 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,24 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 94 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-68 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличии-

ем, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на полиоксиэтилен (160) полиоксипропилен (30) гликоль (Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-68, Sigma-Aldrich Co. LLC; это относится к последующему описанию) и полисорбат 80, бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 61.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127/полисорбат 80=1/0,1/0,02 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 2,19 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 84 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127, полисорбата 80 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127; количество полисорбата 80 изменяли от 0,1 до 0,02 мас.ч. и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 62.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливинилпирролидон (PVP)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,25/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,56 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 176 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилпирролидона (PVP), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на поливинилпирролидон (PVP).

Пример 63.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливинилпирролидон (PVP)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/1,0/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,35 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 149 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилпирролидона (PVP), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на поливинилпирролидон (PVP).

Пример 64.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропил-β-циклодекстрин (HP-β-CD)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,61 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 85 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропил-β-циклодекстрина (HP-β-CD), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на гидроксипропил-β-циклодекстрин (HP-β-CD).

Пример 65.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)=1/0,5/0,1/0,001 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,44 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 119 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127, полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС) и водного раствора D-маннита в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на Pluronic (зарегистрированное торговое название) F-127 и водный раствор глюкозы заменяли на водный раствор D-маннита.

Пример 66.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливинилпирролидон (PVP)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)=1/0,5/0,1/0,001 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохло-

рида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,43 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 137 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилпирролидона (PVP), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC) и водного раствора D-маннита в соответствии с примером 1 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (HPC) заменяли на поливинилпирролидон (PVP) и водный раствор глюкозы заменяли на водный раствор D-маннита.

Пример 67.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127, полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водный раствор глицерина и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц разбавляли водным раствором глицерина. По данным измерения концентрации гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал концентрацией, равной 1,31 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 432 нм в композиции наночастиц.

Таблица 11

		X			
60	1/0,5/0/0/0	Pluroni с F68		1,24	94
61	1/0,1/0,02/0/0	Pluroni с F127		2,19	84
62	1/0,25/0,1/0,001/0,1	PVP		1,56	176
63	1/1,0/0,1/0,001/0,1	PVP		1,35	149
64	1/0,5/0,1/0,001/0,1	HPCD		1,61	85
65	1/0,5/0,1/0,001	Pluroni с F127		1,44	119
66	1/0,5/0,1/0,001	PVP		1,43	137
67	1/0,5/0,1/0,001/0,1	Pluroni с F127		1,31	432

Пример 68.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (HPC) и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 1700 об/мин, 1 мин, цикл/10 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (HPC)=1./0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (13200 об/мин, 60 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины равной 2,37 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 76 нм в композиции наночастиц.

Пример 69.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-

диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=1/0,3 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,90 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 90 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 68 с тем отличием, что содержание гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,1 до 0,3 мас.ч..

Пример 70.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/10 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=1/0,3 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (13200 об/мин, 100 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил) мочевины равной 1,90 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 75 нм в композиции наночастиц.

Пример 71.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 1700 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=1/0,3 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (13200 об/мин, 40 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) до установления концентрации гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил) мочевины равной 1,33 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 105 нм в композиции наночастиц.

Пример 72.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливинилпирролидон (PVP)=1/0,3 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,91 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 62 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилпирролидона (PVP) и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 71 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на поливинилпирролидон (PVP).

Пример 73.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/поливинилпирролидон (PVP)=1/0,3 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,21 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 77 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, поливинилпирролидона (PVP) и водного раство-

Таблица 12

		X			
68	1/0,1/0	НРС	1700 об/мин	2,37	76
69	1/0,3/0	НРС	1700 об/мин	1,90	90
70	1/0,3/0	НРС	2000 об/мин	1,90	75
71	1/0,3/0	НРС	1700 об/мин	1,33	105
72	1/0,3/0	PVP	1700 об/мин	1,91	62
73	1/0,3/0	PVP	1700 об/мин	1,21	77
74	1/0,3/0,1	PVP	1700 об/мин	1,75	81
75	1/0,3/0,01	PVP	1700 об/мин	1,65	60
76	1/0,15/0,1	PVP	1700 об/мин	1,95	70
77	1/0,15/0,01	PVP	1700 об/мин	1,97	57
78	1/0,3/0	Pluroni с F127	1700 об/мин	2,59	96
79	1/0,3/0	Pluroni с F127	1700 об/мин	1,48	133

Пример 80.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарика из диоксида циркония (шарики для размолла из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарика из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал концентрацией, равной 0,90 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 400 нм в композиции наночастиц.

Пример 81.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,1/0,05/0,01/0,0001/0,01 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 1,12 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 226 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 80 с тем отличием, что количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,05 мас.ч.; количество полисорбата 80 изменяли от 0,1 до 0,01 мас.ч.; количество бензалконийхлорида (ВАС) изменяли от 0,001 до 0,0001 мас.ч.; и количество D-маннита изменяли от 0,1 до 0,01 мас.ч.

Пример 82.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,1/0,05/0,01/0,0001/0,01 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 0,77 мг/мл, и со средним размером частиц, рав-

ным 268 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 80 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС); количество полисорбата 80 изменяли от 0,1 до 0,01 мас.ч.; количество бензалконийхлорида (ВАС) изменяли от 0,001 до 0,0001 мас.ч. и количество D-маннита изменяли от 0,1 до 0,01 мас.ч.

Пример 83.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,2/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 2,07 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 258 нм, получали из гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 80 с тем отличием, что количество гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины изменяли от 0,1 до 0,2 мас.ч.

Пример 84.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 1,0 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,2/0,5/0,1 /0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал концентрацией, равной 2,05 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 365 нм в композиции наночастиц.

Таблица 13

		X			
80	0,1/0,5/0,1/0,001/0,1	НРС	0,1	0,90	400
81	0,1/0,05/0,01/0,0001/0,01	НРС	0,1	1,12	226
82	0,1/0,05/0,01/0,0001/0,01	НРМС	0,1	0,77	268
83	0,2/0,5/0,1/0,001/0,1	НРС	0,1	2,07	258
84	0,2/0,5/0,1/0,001/0,1	НРС	1,0	2,05	365

Эталонный пример 2.

1-(2-(трет-Бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевину получали по методике, раскрытой в публикации непрошедшей экспертизы патентной заявки Японии № 2003-12668.

Пример 85.

1-(2-(трет-Бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевину отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц. Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3-(4-

((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевина/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-мочевина обладала концентрацией, равной 7,80 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевина обладала средним размером частиц, равным 211 нм в композиции наночастиц.

Пример 86.

Композицию наночастиц, полученную в примере 85, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-мочевины, равной 0,77 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевина обладала средним размером частиц, равным 133 нм в композиции наночастиц.

Эталонный пример 3.

Гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-2-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины получали по методике, раскрытой в публикации не прошедшей экспертизу патентной заявки Японии № 2003-12668.

Пример 87.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-2-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-2-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 13,27 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 368 нм, получали из гидрохлорида 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-2-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 85 с тем отличием, что 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевину заменяли на гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-2-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины.

Пример 88.

Композицию наночастиц, полученную в примере 87, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации гидрохлорида 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-2-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины, равной 3,75 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-2-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 617 нм в композиции наночастиц.

Эталонный пример 4.

Гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины получали по методике, раскрытой в публикации не прошедшей экспертизу патентной заявки Японии № 2003-12668.

Пример 89.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 6,98 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 260 нм, получали из гидрохлорида 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 85 с тем отличием, что 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевину заменяли на гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевины.

Эталонный пример 5.

1-(4-((6,7-Диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-изопропиллоксазол-3-ил)мочевину получали по методике, раскрытой в публикации не прошедшей экспертизу патентной заявки Японии № 2003-12668.

Пример 90.

Композицию наночастиц, обладающую составом 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-изопропиллоксазол-3-ил)мочевина/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(1,5,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-3-ил)мочевину в концентрации, равной 5,22 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 169 нм, получали из 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-изопропиллоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 85 с тем отличием, что 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевину заменяли на 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-изопропиллоксазол-3-ил)мочевину.

Пример 91

Композицию наночастиц, полученную в примере 90, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-изопропиллоксазол-3-ил)мочевины равной 1,34 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-изопропиллоксазол-3-ил) мочевины обладала средним размером частиц, равным 145 нм в композиции наночастиц.

Эталонный пример 6.

Гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины получали по методике, раскрытой в публикации не прошедшей экспертизу патентной заявки в выложенном патенте Японии № 2003-12668.

Пример 92.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 10,69 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 269 нм, получали из гидрохлорида 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 85 с тем отличием, что 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевину заменяли на гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины.

Пример 93.

Композицию наночастиц, полученную в примере 92, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации гидрохлорида 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, равной 1,34 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрохлорид 1-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 169 нм в композиции наночастиц.

Эталонный пример 7.

Гидрохлорид 1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)мочевины получали по методике, раскрытой в публикации не прошедшей экспертизу патентной заявки Японии № 2003-12668.

Пример 94.

Композицию наночастиц, обладающую составом гидрохлорид 1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую гидрохлорид 1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)мочевины в концентрации, равной 10,86 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 163 нм, получали из гидрохлорида 1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)мочевины, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 85 с тем отличием, что 1-(2-(трет-бутил)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-фторфенил)мочевину заменяли на гидрохлорид 1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)мочевины.

Пример 95.

Композицию наночастиц, полученную в примере 94, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации гидрохлорида 1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)мочевины, равной 1,54 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидроксид 1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-((6,7-диметоксифинолин-4-ил)окси)-3-метоксифенил)-мочевины обладал средним размером частиц, равным 83 нм в композиции наночастиц.

Таблица 14

		X		
85	1/0,5/0,1/0,001/0,1		7,80	211
86	1/0,5/0,1/0,001/0,1		0,77	133
87	1/0,5/0,1/0,001/0,1		13,27	368
88	1/0,5/0,1/0,001/0,1		3,75	617
89	1/0,5/0,1/0,001/0,1		6,98	260
90	1/0,5/0,1/0,001/0,1		5,22	169
91	1/0,5/0,1/0,001/0,1		1,34	145
92	1/0,5/0,1/0,001/0,1		10,69	269
93	1/0,5/0,1/0,001/0,1		1,34	169
94	1/0,5/0,1/0,001/0,1		10,86	163
95	1/0,5/0,1/0,001/0,1		1,54	83

Пример 96.

Гидрат гидроксид N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидроксид N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц разбавляли глицерином. Устанавливали следующий состав композиции наночастиц гидрат гидроксид N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,25/0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц гидрат гидроксид N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал концентрацией, равной 2,06 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) гидрат гидроксид N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксифинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал средним размером частиц, равным 206 нм в композиции наночастиц.

Таблица 15

96	0,25/0,125/0,025 /0,00025/0,025	2,06	206	Водный раствор глицерина
----	------------------------------------	------	-----	-----------------------------

Эталонный пример 8.

Гидроксид [4-[N-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-N-метиламино]пиримидин-2-иламино]-2-метилбензолсульфонамида (Synkinase; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС, D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали суспензию.

Устанавливали следующий состав суспензии гидроксид [4-[N-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-N-метиламино]пиримидин-2-иламино]-2-метилбензолсульфонамида/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1,0/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным определения концентрации этой суспензии гидроксид [4-[N-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-N-метиламино]пиримидин-2-иламино]-2-метилбензолсульфонамида обладал концентрацией, равной 3,97 мг/мл.

Суспензию очищали (13200 об/мин, 3 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.). В результате надосадочная жидкость становилась прозрачной жидкостью. Точнее, с помощью методики не была получена композиция наночастиц и получен раствор, содержащий гидрохлорид [4-[N-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-N-метиламино]пиримидин-2-иламино]-2-метилбензолсульфонамида в концентрации, равной 2,94 мг/мл.

Пример 98.

1-[[4-[(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин (Shanghai Lollane Biological Technology Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвеивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НПС), полисорбата 80, бензалконийхлорида ВАС, D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размолы из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/60 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-го/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НПС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин обладал концентрацией, равной 9,69 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин обладал средним размером частиц, равным 164 нм в композиции наночастиц.

Пример 99.

Композицию наночастиц, полученную в примере 98, очищали (17000 об/мин, 5 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин, равной 6,67 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин обладал средним размером частиц, равным 188 нм в композиции наночастиц.

Пример 100.

Композицию наночастиц, полученную в примере 98, очищали (17000 об/мин, 15 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин, равной 4,78 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин обладал средним размером частиц, равным 165 нм в композиции наночастиц.

Пример 101.

Композицию наночастиц, полученную таким же образом, как в примере 98, очищали (17000 об/мин, 100 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин, равной 2,34 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин обладал средним размером частиц, равным 106 нм в композиции наночастиц.

Пример 102.

Композицию наночастиц, полученную в примере 98, очищали (17000 об/мин, 75 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин, равной 1,77 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин обладал средним размером частиц, равным 118 нм в композиции наночастиц.

Таблица 16

98	1/0,5/1,0/0,001/0,1	9,69	164
99	1/0,5/0,001/0,001/0,1	6,67	186
100	1/0,5/1,0/0,001/0,1	4,78	165
101	1/0,5/0,001/0,001/0,1	2,34	106
102	1/0,5/0/0,001/0,1	1,77	118

Эталонный пример 9.

4-[3-Хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид (Shanghai Lollane Biological Technology Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размола из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/10 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/Tween 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (17000 об/мин, 10 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид, равной 2,39 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид обладал средним размером частиц, равным 228 нм в композиции наночастиц.

Таблица 17

98	1/0,5/0,1/0,001/0,1	2,39	228
----	---------------------	------	-----

Эталонный пример 10.

Метил-(3Z)-3-[(4-[N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетиамидо]фенил)амино](фенил)метилен]-2-оксо-2-3-дигидро-1H-индол-6-карбоксилат (RennoTech Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС, D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размола из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц Метил-(3Z)-3-[(4-[N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетиамидо]фенил)амино](фенил)метилен]-2-оксо-2-3-дигидро-1H-индол-6-карбоксилат/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (17000 об/мин, 20 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации метил-(3Z)-3-[(4-[N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетиамидо]фенил)амино](фенил)метилен]-2-оксо-2-3-дигидро-1H-индол-6-карбоксилата, равной 1,60 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) метил-(3Z)-3-[(4-[N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетиамидо]фенил)амино](фенил)метилен]-2-оксо-2-3-дигидро-1H-индол-6-карбоксилат обладал средним размером частиц, равным 147 нм в композиции наночастиц.

Таблица 18

98	1/0,5/0,1/0,001/0,1	1,60	147
----	---------------------	------	-----

Пример 105.

(E)-N-[4-(3-Хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид (RennoTech Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размола из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид обладал концентрацией, равной 8,32 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид обладал средним размером частиц, равным 170 нм в композиции наночастиц.

Пример 106.

Композицию наночастиц, полученную в примере 105, очищали (17000 об/мин, 5 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамида, равной 6,10 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид обладал средним размером частиц, равным 152 нм в композиции наночастиц.

Пример 107.

Композицию наночастиц, полученную в примере 105, очищали (17000 об/мин, 10 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамида, равной 4,66 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид обладал средним размером частиц, равным 138 нм в композиции наночастиц.

Пример 108.

Композицию наночастиц, полученную таким же образом, как в примере 105, очищали (17000 об/мин, 60 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамида, равной 2,39 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид обладал средним размером частиц, равным 94 нм в композиции наночастиц.

Пример 109.

Композицию наночастиц, полученную в примере 105, очищали (17000 об/мин, 30 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамида, равной 1,35 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид обладал средним размером частиц, равным 93 нм в композиции наночастиц.

Таблица 19

105	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	8, 32	170
106	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	6, 10	152
107	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	4,66	138
108	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	2,39	94
109	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	1,35	93

Пример 110.

N-[4-[[3-Хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид (Shanghai Lollane Biological Technology Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/60 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид/гидроксипропилцеллюлоза (НПС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид обладал концентрацией, равной 8,93 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид обладал средним размером частиц, равным 334 нм в композиции наночастиц.

Пример 111.

Композицию наночастиц, полученную в примере 110, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламида равной 4,25 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид обладал средним размером частиц, равным 252 нм в композиции наночастиц.

Пример 112.

Композицию наночастиц, полученную таким же образом, как в примере 110, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламида, равной 2,45 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид обладал средним размером частиц, равным 204 нм в композиции наночастиц.

Пример 113.

Композицию наночастиц, полученную в примере 110, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламида, равной 1,40 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид обладал средним размером частиц, равным 185 нм в композиции наночастиц.

Таблица 20

110	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	8,93	334
111	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	4,25	252
112	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	2,45	204
113	1/0,5/0,1/0,001/ 0,1	1,40	185
	0,1		

Пример 114.

1-N-[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида (Shanghai Lollane Biological Technology Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НПС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарик из диоксида циркония (шарик для размолот из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарик из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида/гидроксипропилцеллюлоза (НПС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал концентрацией, равной 10,77 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 432 нм в композиции наночастиц.

Пример 115.

Композицию наночастиц, полученную в примере 114, очищали с помощью микроцентрифуги с ох-

лаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида, равной 2,00 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 266 нм в композиции наночастиц.

Пример 116.

1-N-[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарик из диоксида циркония (шарик для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 1,0 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/10 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарик из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал концентрацией, равной 9,62 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 642 нм в композиции наночастиц.

Пример 117.

Композицию наночастиц, полученную в примере 116, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида, равной 0,97 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 314 нм в композиции наночастиц.

Пример 118.

1-N-[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (гидроксипропилцеллюлоза (НРС)) и воды. Шарик из диоксида циркония (шарик для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарик из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=1/0,3 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал концентрацией, равной 8,94 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 271 нм в композиции наночастиц.

Пример 119.

Композицию наночастиц, полученную в примере 118, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида равной 2,31 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 338 нм в композиции наночастиц.

Пример 120.

Композицию наночастиц, полученную в примере 118, очищали с помощью микроцентрифуги с ох-

лаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида, равной 1,06 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 326 нм в композиции наночастиц.

Пример 121.

1-N-[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления полисорбата 80 и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C, размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-5°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида/полисорбат 80=0,5/0,5 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал концентрацией, равной 4,97 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 273 нм в композиции наночастиц.

Пример 122.

1-N-[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления полисорбата 80 и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). После добавления водного раствора полисорбата 80 проводили мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-5°C). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида/полисорбат 80=0,5/0,5 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал концентрацией, равной 5,11 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 184 нм в композиции наночастиц.

Пример 123.

Композицию наночастиц, полученную в примере 122, очищали (17000 об/мин, 1 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида, равной 4,77 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 187 нм в композиции наночастиц.

Пример 124.

Композицию наночастиц, полученную в примере 122, очищали (17000 об/мин, 10 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида, равной 2,21 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида обладал средним размером частиц, равным 158 нм в композиции наночастиц.

Таблица 21

114	1/0,5/0,1/0,001/0,1	10,77	432
115	1/0,5/0,1/0,001/0,1	2,00	266
116	1/0,5/0,1/0,001/0,1	9,62	642
117	1/0,5/0,1/0,001/0,1	0,97	314
118	1/0,3/0/0/0	8,94	271
119	1/0,3/0/0/0	2,31	338
120	1/0,3/0/0/0	1,06	326
121	0,5/0/0,5/0/0	4,97	273
122	0,5/0/0,5/0/0	5,11	184
123	0,5/0/0,5/0/0	4,77	187
124	0,5/0/0,5/0/0	2,21	158

Пример 125.

6-(6,7-Диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид (Shanghai Lollane Biological Technology Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления полисорбата 80 и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид/полисорбат 80=0,5/0,5 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид обладал концентрацией, равной 0,48 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид обладал средним размером частиц, равным 264 нм в композиции наночастиц.

Пример 126.

6-(6,7-Диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления полисорбата 80 и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид/полисорбат 80=0,5/0,25 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид обладал концентрацией, равной 0,44 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид обладал средним размером частиц, равным 174 нм в композиции наночастиц.

Пример 127.

6-(6,7-Диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления полисорбата 80 и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/60 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид/полисорбат 80=0,5/0,25 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид обладал концентрацией, равной 5,22 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид обладал средним размером частиц, равным 281 нм в композиции наночастиц.

Пример 128.

Композицию наночастиц, полученную в примере 127, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид, равной 1,18 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид обладал средним размером частиц, равным 218 нм в композиции наночастиц.

Таблица 22

125	0,5/0,5	0,48	264
126	0,5/0,25	0,44	174
127	0,5/0,25	5,22	281
128	0,5/0,25	1,18	218

Пример 129.

N-(3-Этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин (Shanghai Lollane Biological Technology Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размолы из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/1/0,2/0,002/0,2 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин обладал концентрацией, равной 5,32 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин обладал средним размером частиц, равным 197 нм в композиции наночастиц.

Пример 130.

Композицию наночастиц, полученную в примере 129, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин, равной 2,20 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин обладал средним размером частиц, равным 196 нм в композиции наночастиц.

Пример 131.

N-(3-Этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размолы из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,25/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклодецино[2,3-g]хиназолин-4-амин обладал концентрацией, равной 2,66 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series)

N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклододецино[2,3-g]хиназолин-4-амин обладал средним размером частиц, равным 196 нм в композиции наночастиц.

Таблица 23

129	0,5/1/0,2/0,002/0,2	5,32	197
130	0,5/1/0,2/0,002/0,2	2,20	179
131	0,25/0,5/0,1/0,001/0,1	2,66	196

Пример 132.

3-(2-Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид (PharmaBlock Sciences (Nanjing), Inc.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц 3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=1/0,3 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (17000 об/мин, 19 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации 3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамида, равной 2,43 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) 3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид обладал средним размером частиц, равным 194 нм в композиции наночастиц.

Таблица 24

132	1/0,3/0/0/0	2,43	194
-----	-------------	------	-----

Пример 133.

N-Метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид (Sun-Shine Chemical Technology Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1,0/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид обладал концентрацией, равной 9,46 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид обладал средним размером частиц, равным 127 нм в композиции наночастиц.

Пример 134.

Композицию наночастиц, полученную в примере 133, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, равной 1,84 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид обладал средним размером частиц, равным 125 нм в композиции наночастиц.

Пример 135.

N-Метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС) и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помо-

шью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=1/0,3 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид обладал концентрацией, равной 9,23 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид обладал средним размером частиц, равным 159 нм в композиции наночастиц.

Пример 136.

Композицию наночастиц, полученную в примере 134, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, равной 2,42 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид обладал средним размером частиц, равным 84 нм в композиции наночастиц.

Таблица 25

129	1/0,5/0,1/0,001/0,1	9,46	127
130	1/0,5/0,1/0,001/0,1	1,84	125
131	1/0,3/0/0/0	9,23	159
132	1/0,3/0/0/0	2,42	84

Пример 137.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 1,44 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 225 нм, получали из N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 133 с тем отличием, что загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС).

Пример 138.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/поливиниловый спирт (PVA)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 2,19 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 166 нм, получали из N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, поливинилового спирта (PVA), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 133 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на поливиниловый спирт (PVA).

Пример 139.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/Pluronic(зарегистрированное торговое название) F-127/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 3,94 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 111 нм, получали из N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, Pluronic(R) F-127, полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 133 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на Pluronic (зарегистрированное торговое название) F-127.

Таблица 26

		X		
137	1/0,5/0,1/0,001/0,1	НРМС	1,44	225
138	1/0,5/0,1/0,001/0,1	PVA	2,19	166
139	1/0,5/0,1/0,001/0,1	Pluronic F127	3,94	111

Пример 140.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/Solutol(зарегистрированное торговое название) HЭ15/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 0,85 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 129 нм, получали из N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), Solutol (зарегистрированное торговое название) HS15, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора в соответствии с примером 133 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на Solutol (зарегистрированное торговое название) HS15.

Пример 141.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/тилоксапол/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 1,17 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 128 нм, получали из N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), тилоксапола, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 133 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на тилоксапол.

Пример 142.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/Stemophor (зарегистрированное торговое название) EL/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 1,03 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 127 нм, получали из N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), Stemophor (зарегистрированное торговое название) EL, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 133 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на Stemophor (зарегистрированное торговое название) EL.

Пример 143.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/н-октил-β-D-глюкозид/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 0,90 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 131 нм, получали из N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), н-октил-β-D-глюкозида, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 133 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на н-октил-β-6-глюкозид.

Пример 144.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лаурилсульфат натрия/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 3,24 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 116 нм, получали из N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамида, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лаурилсульфата натрия, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 133 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия.

Таблица 27

		X		
140	1/0,5/0,1/0,001/0,1	Solutol HS15	0,85	129
141	1/0,5/0,1/0,001/0,1	Тилоксапол	1,17	128
142	1/0,5/0,1/0,001/0,1	Stemophor EL	1,03	127
143	1/0,5/0,1/0,001/0,1		0,90	131
144	1/0,5/0,1/0,001/0,1		3,24	116

Пример 145.

N-(3-Этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид (LC Laboratories, Inc.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.)

и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размол из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного нанозмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид обладал концентрацией, равной 10,10 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид обладал средним размером частиц, равным 109 нм в композиции наночастиц.

Таблица 28

145	1/0,125/0,025/0,00025/0,025	10,10	109
-----	-----------------------------	-------	-----

Пример 146.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лаурилсульфат натрия=1/0,125/0,01 мас.ч. и содержащую N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид в концентрации, равной 10,23 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 111 нм, получали из N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорида, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лаурилсульфата натрия и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 145 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 147.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лаурилсульфат натрия=1/0,125/0,001 мас.ч. и содержащую N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид в концентрации, равной 9,87 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 114 нм, получали из N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорида, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лаурилсульфата натрия и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 145 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Таблица 29

146	1/0,125/0,01	10,23	111
147	1/0,125/0,001	9,87	114

Пример 148.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин/карбоксиметилцеллюлоза (СМС Na)/полисорбат 80=1/0,05/0,001 мас.ч. и содержащую N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 8,18 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 205 нм, получали из N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин, карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na), полисорбата 80 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 145 с тем отличием, что N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид заменяли на N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (Combi-Blocks, Inc.; это относится к последующему описанию); загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на карбоксиметилцеллюлозу (СМС Na); количество полисорбата 80 изменяли от 0,025 до 0,001 мас.ч. и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Таблица 30

148	1/0,05/0,001	8,18	205
-----	--------------	------	-----

Пример 149.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид/карбоксиметилцеллюлоза (СМС Na)/полисорбат 80=1/0,05/0,125 мас.ч. и содержащую N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид в концентрации, равной 6,76 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 258 нм, получали из N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорида, карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na), полисорбата 80 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 145 с

тем отличием, что N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид заменяли на N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин; загущающий агент гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на карбоксиметилцеллюлозу (СМС Na); количество полисорбата 80 изменяли от 0,025 до 0,125 мас.ч. и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Таблица 31

149	1/0,05/0,125	6,76	258
-----	--------------	------	-----

Пример 150.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и содержащую N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 9,33 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 114 нм, получали из N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 145 с тем отличием, что N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид заменяли на N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин; количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,125 до 0,5 мас.ч.; количество полисорбата 80 изменяли от 0,05 до 0,1 мас.ч.; количество бензалконийхлорида (ВАС) изменяли от 0,00025 до 0,001 мас.ч. и количество D-маннита изменяли от 0,025 до 0,1 мас.ч.

Пример 151.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч. и содержащую N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 10,34 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 76 нм, получали из N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 145 с тем отличием, что N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид заменяли на N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин.

Таблица 32

150	1/0,5/0,01/0,001 /0,1	9,33	114
151	1/0,125/0,025/0, 00025/0,025	10,34	76

Пример 152.

N-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин (LC Laboratories, Inc.; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и воды. Шарики из диоксида циркония (шарики для размолки из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин обладал концентрацией, равной 11,20 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин обладал средним размером частиц, равным 123 нм в композиции наночастиц.

Пример 153.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч. и содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 11,31 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 147 нм, получали из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (ВАС), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 152 с тем отличием, что содержание гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,125 мас.ч.; количество

полисорбата 80 изменяли от 0,1 до 0,025 мас.ч.; количество бензалконийхлорида (ВАС) изменяли от 0,001 до 0,00025 мас.ч. и количество D-маннита изменяли от 0,1 до 0,025 мас.ч.

Таблица 33

152	1/0,5/0,1/0,001/0,1	11,20	123
153	1/0,125/0,025/0,00025/0,025	11,31	147

Пример 154.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лаурилсульфат натрия=1/0,125/0,01 мас.ч. и содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 11,11 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 214 нм, получали из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амина, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лаурилсульфата натрия и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 152 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия; количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,125 мас.ч.; и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 155.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/лаурилсульфат натрия=1/0,125/0,001 мас.ч. и содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 11,03 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 432 нм, получали из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амина, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), лаурилсульфата натрия и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 152 с тем отличием, что поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия; количество гидроксипропилцеллюлозы (НРС) изменяли от 0,5 до 0,125 мас.ч.; и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Таблица 34

154	1/0,125/0,01/0/0	11,11	214
155	1/0,125/0,001/0/0	11,03	432

Пример 156.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na)/полисорбат 80=1/0,05/0,1 мас.ч. и содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 13,47 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 264 нм, получали из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амина, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na), полисорбата 80 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 152 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na) и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 157.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na)/полисорбат 80=1/0,05/0,001 мас.ч. и содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 12,77 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 252 нм, получали из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амина, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na), полисорбата 80 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 152 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na); количество полисорбата изменяли от 0,1 до 0,001 мас.ч. и бензалконийхлорид (ВАС) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 158.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na)/полисорбат 80=1/0,025/0,1 мас.ч. и содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 13,16 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 220 нм, получали из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амина, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na), полисорбата 80 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 152 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na) и бен-

залконийхлорид (BAC) и D-маннит исключали из композиции.

Пример 159.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na)/полисорбат 80=1/0,025/0,001 мас.ч. и содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 12,47 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 187 нм, получали из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na), полисорбата 80 и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 152 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na); количество полисорбата изменяли от 0,1 до 0,001 мас.ч. и бензалконийхлорид (BAC) и D-маннит исключали из композиции.

Таблица 35

156	1/0,05/0,01/0/0	13,47	264
157	1/0,05/0,001/0/0	12,77	252
158	1/0,025/0,01/0/0	13,16	220
159	1/0,025/0,001/0/0	12,47	187

Пример 160.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин/натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na)/лаурилсульфат натрия=1/0,05/0,001 мас.ч. и содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 10,70 мг/мл, и со средним размером частиц, равным 255 нм, получали из N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na), лаурилсульфата натрия и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 152 с тем отличием, что загущающий агент - гидроксипропилцеллюлозу (НРС) заменяли на натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС Na); поверхностно-активное вещество полисорбат 80 заменяли на лаурилсульфат натрия и бензалконийхлорид (BAC) и D-маннит исключали из композиции.

Таблица 36

160	1/0,05/0,001/0/0	10,70	255
-----	------------------	-------	-----

Пример 161.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-(3-хлорфенил)-N-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амин/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч., и со средним размером частиц, равным 1000 нм или менее, получали из N-(3-хлорфенил)-N-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амин, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины заменяли на N-(3-хлорфенил)-N-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амин.

Пример 162.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-[2-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]-5-[[4-(1Н-индол-3-ил)-2-пиримидинил]амино]-4-метоксифенил]-2-пропанамид/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и со средним размером частиц, равным 1000 нм или менее, получали из N-[2-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]-5-[[4-(1Н-индол-3-ил)-2-пиримидинил]амино]-4-метоксифенил]-2-пропанамид, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины заменяли на N-[2-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]-5-[[4-(1Н-индол-3-ил)-2-пиримидинил]амино]-4-метоксифенил]-2-пропанамид.

Пример 163.

Композицию наночастиц, обладающую составом N4-[3-хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-[4(R)-метил-4,5-дигидроксиоксазол-2-ил]хиназолин-4,6-диаминдитолуолсульфонат/гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и со средним размером частиц, равным 1000 нм или менее, получали из N4-[3-хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-[4(R)-метил-4,5-дигидроксиоксазол-2-ил]хиназолин-4,6-диаминдитолуолсульфоната, гидроксипропилцеллюлозы (НРС), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины заменяли на N4-[3-хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил]-N6-[4(R)-метил-4,5-дигидроксиоксазол-2-ил]хиназолин-4,6-диаминдитолуолсульфонат.

Пример 164.

Композицию наночастиц, обладающую составом N-[3-([2-[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]-1H-пирроло[2, 3-d]пиримидин-4-ил]окси)фенил]проп-2-енамид (2Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты/гидроксипропилцеллюлоза (HPC)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. и со средним размером частиц, равным 1000 нм или менее, получали из N-[3-([2-[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси)фенил]-проп-2-енамид (2Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты, гидроксипропилцеллюлозы (HPC), полисорбата 80, бензалконийхлорида (BAC), D-маннита и водного раствора глюкозы в соответствии с примером 1 с тем отличием, что гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины заменяли на N-[3-([2-[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси)фенил]проп-2-енамид (2Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты.

Эталонный пример 11.

Метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты (Active Bio; это относится к последующему описанию) отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (гидроксипропилцеллюлоза (HPC), Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; это относится к последующему описанию), Tween 80 (Junsei Chemical Co., Ltd.; это относится к последующему описанию), бензалконийхлорида (бензалконийхлорид (BAC), Nacalai Tesque, Inc.; это относится к последующему описанию), D-маннита (Junsei Chemical Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) и водного раствора глюкозы. Шарики из диоксида циркония (шарики для размолы из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 0,1 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/30 раз/-10°C) проводили с помощью ротационно-вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты/гидроксипропилцеллюлоза (HPC)/Tween 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч.

Эту композицию наночастиц очищали (13200 об/мин, 15 мин) с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации метиламида 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты, равной 1,72 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты обладал средним размером частиц, равным 97 нм в композиции наночастиц.

Эталонный пример 12.

Метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты отвешивали в контейнер из диоксида циркония (Thinky Corp.) и затем превращали в суспензию путем добавления гидроксипропилцеллюлозы (гидроксипропилцеллюлоза (HPC), Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; это относится к последующему описанию), Tween 80 (Junsei Chemical Co., Ltd.; это относится к последующему описанию), бензалконийхлорида (бензалконийхлорид (BAC), Nacalai Tesque, Inc.; это относится к последующему описанию), D-маннита (Junsei Chemical Co., Ltd.; это относится к последующему описанию) и водного раствора глюкозы. Шарики из диоксида циркония (шарики для размолы из диоксида циркония, YTZ, диаметр: 1,0 мм, Nikkato Corp.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол (размол/перемешивание 2000 об/мин, 1 мин, цикл/10 раз/-10°C) проводили с помощью ротационного/вращательного наноизмельчителя (NP-100, Thinky Corp.). Затем размолотый продукт разбавляли (размол/перемешивание 400 об/мин, 5 мин) путем добавления водного раствора глюкозы и шарики из диоксида циркония удаляли с помощью сита (Clean Media 2000 об/мин, 1 мин, размол/перемешивание 400 об/мин, 1 мин) и получали композицию наночастиц.

Устанавливали следующий состав композиции наночастиц метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты/гидроксипропилцеллюлоза (HPC)/Tween 80/бензалконийхлорид (BAC)/D-маннит=1/0,5/0,01/0,001/0,01 мас.ч.

По данным измерения концентрации этой композиции наночастиц метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты обладал концентрацией, равной 12,90 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты обладал средним размером частиц, равным 451 нм в композиции наночастиц.

Эталонный пример 13.

Композицию наночастиц, полученную в эталонном примере 12, очищали с помощью микроцентрифуги с охлаждением (3740, Kubota Corp.) для установления концентрации метиламида 4-{4-[3-(4-хлор-3-

трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты равной 2,06 мг/мл.

По данным анализа композиции наночастиц с помощью Zeta Sizer (Malvern instruments Nano series) метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты обладал средним размером частиц, равным 234 нм в композиции наночастиц.

Сравнительный пример 1.

Метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты (Active Bio; это относится к последующему описанию) отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления светлого жидкого парафина (Nacalai Tesque, Inc.; это относится к последующему описанию). Шарик из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310, Thinky Corp.; это относится к последующему описанию). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления светлого жидкого парафина. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления светлого жидкого парафина и получали микросуспензию, содержащую метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты в концентрации, равной 21,1 мг/мл.

Посредством анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) подтверждали, что получали композицию микрочастиц, содержащую метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты размером частиц, равным 5,15 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 2.

[4-[N-(2,3-Диметил-2Н-индазол-6-ил)-N-метиламино]пиримидин-2-иламино]-2-метилбензолсульфонамидгидрохлорид отвешивали в контейнер и затем к нему добавляли водный раствор Captisol (CYDEX; это относится к последующему описанию), дигидрофосфат натрия (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; это относится к последующему описанию) и хлорид натрия (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; это относится к последующему описанию). pH смеси устанавливали равным 5,0 гидроксидом натрия и получали композицию в виде раствора (водный раствор пазопаниба). Устанавливали следующий состав композиции в виде раствора [4-[N-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-N-метиламино]пиримидин-2-иламино]-2-метилбензолсульфонамидгидрохлорид/Captisol/фосфат/хлорид натрия=5/70/3,45/1,45 мг/мл.

Сравнительный пример 3.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевина отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Шарик из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевина в концентрации, равной 0,46 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевина обладал размером частиц, равным 8,56 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 4.

Композицию микрочастиц, содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевина в концентрации, равной 0,17 мг/мл и D50, равным 6,83 мкм, получали в соответствии со сравнительным примером 1 с тем отличием, что гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил) мочевина использовали вместо метиламида 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты.

Таблица 37

	(D50, мкм)
3	8,56
4	6,83

Сравнительный пример 5.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины отвешивали в полипропиленовый контейнер и превращали в суспензию путем добавления водного раствора забуференного фосфатом физиологического раствора. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора забуференного фосфатом физиологического раствора. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора забуференного фосфатом физиологического раствора и получали микросуспензию, содержащую гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины в концентрации, равной 5,27 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины обладал размером частиц, равным 4,80 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 6.

1-[[4-[(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин в концентрации, равной 2,01 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) 1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин обладал размером частиц, равным 4,84 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 7.

4-[3-Хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид в концентрации, равной 1,92 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид обладал размером частиц, равным 4,59 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 8.

Метил-(3Z)-3-[(4-[N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетидами]фенил)амино](фенил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-карбоксилат отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат

80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и получали микросуспензию, содержащую метил-(3Z)-3-[(4-[N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетиамидо]фенил)амино](фенил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-карбоксилат в концентрации, равной 1,13 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) метил-(3Z)-3-[(4-[N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетиамидо]фенил)амино](фенил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-карбоксилат обладал размером частиц, равным 5,37 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 9.

(E)-N-[4-(3-Хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид в концентрации, равной 2,01 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) (E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид обладал размером частиц, равным 4,43 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 10.

N-[4-[[3-Хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид в концентрации, равной 2,14 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид обладал размером частиц, равным 4,87 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 11.

1-N-[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом полисорбат 80=0,5 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом полисорбат 80=0,5 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом полисорбат 80=0,5 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид в концентрации, равной 2,20 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам

с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) 1-N-[4-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)оксифенил]-1-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид обладал размером частиц, равным 2,61 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 12.

6-(6,7-Диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом полисорбат 80=0,5 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом полисорбат 80=0,5 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом полисорбат 80=0,5 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид в концентрации, равной 2,00 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) 6-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси-N,2-диметил-1-бензофуран-3-карбоксамид обладал размером частиц, равным 2,73 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 13.

N-(3-Этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклододецино[2,3-g]хиназолин-4-амин отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,2/0,002/0,2 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,2/0,002/0,2 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=1/0,2/0,002/0,2 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклододецино[2,3-g]хиназолин-4-амин в концентрации, равной 2,12 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) N-(3-этинилфенил)-7,8,10,11,13,14-гексагидро-[1,4,7,10]тетраоксациклододецино[2,3-g]хиназолин-4-амин обладал размером частиц, равным 11,44 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 14.

3-(2-Имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=0,3 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=0,3 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)=0,3 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую 3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид в концентрации, равной 2,59 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) 3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид обладал размером частиц, равным 4,42 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 15.

N-Метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтинил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1 /0,001/0,1 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый про-

дукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,5/0,1/0,001/0,1 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид в концентрации, равной 2,32 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид обладал размером частиц, равным 6,83 мкм в представлении посредством D50.

Сравнительный пример 16.

N-(3-Этилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую N-(3-этилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид в концентрации, равной 10,24 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) N-(3-этилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид обладал размером частиц, равным 7,20 мкм в представлении посредством D50 в композиции микрочастиц.

Сравнительный пример 17.

N-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин отвешивали в полипропиленовый контейнер и затем превращали в суспензию путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч. Шарики из нержавеющей стали (диаметр: 3,0 мм, Bio-Medical Science Co., Ltd.) помещали в контейнер, который затем закрывали крышкой. Мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя (Awatori-Rentaro ARE-310). Затем размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч. Затем мокрый размол проводили с помощью ротационного/вращательного смесителя и размолотый продукт разбавляли путем добавления водного раствора глюкозы, обладающего составом гидроксипропилцеллюлоза (НРС)/полисорбат 80/бензалконийхлорид (ВАС)/D-маннит=0,125/0,025/0,00025/0,025 мас.ч., и получали микросуспензию, содержащую N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин в концентрации, равной 11,85 мг/мл.

По данным анализа с использованием аппарата для определения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции/рассеяния (Microtrac, Nikkiso Co., Ltd.) N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин обладал размером частиц, равным 7,07 мкм в представлении посредством D50 в композиции микрочастиц.

Пример исследования 1. Фармакокинетика композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, и композиции микрочастиц сравнительного примера, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза крысе.

Композиции наночастиц, предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в примерах 19 и 24, и композиции микрочастиц, полученные в сравнительных примерах 3 и 4, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза (от 4 до 12 мкг/глаз, n=2 для каждой группы) крысам. Каждую композицию наночастиц вводили в разовой дозе путем закапывания в правые глаза самцов крыс Brown Norway. Через 4-7 ч после закапывания в глаза каждую крысу умерщвляли и вырезали правое глазное яблоко. Глазное яблоко промывали и затем отбирали образец ткани глазного яблока (сосудистая оболочка/склера).

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу ткани глазного яблока, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К нему добавляли 10 ммоль/л раствор ацетата аммония для приготовления образца для анализа.

Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 38 и на фиг. 1.

Таблица 38

	II	0,49	133	435	888
	II	0,54	153	378	700
	II	0,46	8560	69,8	152
	II	0,17	6830	32,5	191

Концентрация в сосудистой оболочке и склере и концентрация в сосудистой оболочке и склере/концентрация препарата указаны в виде средних значений (n=2);
соединение II - гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины.

Табл. 38 показывает, что соединение II в форме композиции наночастиц, обладающее средним размером частиц, равным 1000 нм или менее, характеризуется резко усиленным переносом в сосудистую оболочку и/или склеру.

Пример исследования 2. Фармакокинетика композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза крысы.

Композиции наночастиц, предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в соответствии с примерами 1, 7, 9, 15, 27, 29 и 39, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в правые глаза самцов крыс Brown Norway (5 мкг/глаз, n=2 для каждой группы). Через 4 ч после закапывания в глаза каждую крысу умерщвляли и вырезали правое глазное яблоко. Глазное яблоко промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/склеры.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/склеры, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К нему добавляли 10 ммоль/л раствор ацетата аммония для приготовления образца для анализа.

Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 39.

Таблица 39

	II	1,26	130	1330	1060
	II	1,65	189	1320	800
	II	1,51	167	1580	1050
	II	0,410	421	400	976
	II	1,59	94	1020	642
	II	1,58	96	1440	911
	II	1,57	111	1130	920

Концентрация в сосудистой оболочке и склере и концентрация в сосудистой оболочке и склере/концентрация препарата указаны в виде средних значений (n=3);
соединение II - гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины.

Табл. 39 показывает, что соединение II в форме композиции наночастиц, обладающее средним размером частиц, равным менее 400 нм, является предпочтительным для переноса в сосудистую оболочку и/или склеру; соединение II, обладающее средним размером частиц, равным менее 200 нм, является более предпочтительным для переноса в сосудистую оболочку и/или склеру; и соединение II, обладающее средним размером частиц, равным менее 120 нм, также является предпочтительным для переноса в сосудистую оболочку и/или склеру.

Пример исследования 3. Фармакокинетика композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза крысы.

Композиции наночастиц, предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в соответствии с примерами 1 и 26, и композиции наночастиц, предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в примерах 50, 52, 53, 54, 57 и 96, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза крыс. Каждую композицию наночастиц вводили в разовой дозе путем закапывания в правые глаза самцов крыс Brown Norway (5 мкг/глаз, n=2 для каждой группы). Через 4 ч после закапывания в глаза каждую крысу умерщвляли и вырезали правое глазное яблоко. Глазное яблоко промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/склеры.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/склеры, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К нему добавляли 10 ммоль/л раствор ацетата аммония для приготовления образца для анализа.

Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 40.

Таблица 40

	II	1,26	130	1110	881
	II	1,61	145	1130	702
	II	1,31	133	1170	893
	II	1,35	137	654	484
	II	0,75	227	573	764
	II	1,30	203	1020	785
	II	1,62	128	1130	698
	II	2,05	206	460	223

Концентрация в сосудистой оболочке и склере и концентрация в сосудистой оболочке и склере/концентрация препарата указаны в виде средних значений (n=3); соединение II - гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины.

Как видно из табл. 40, соединение II в форме наночастиц характеризуется значительным переносом в сосудистую оболочку и/или склеру независимо от состава его препарата. С другой стороны, только композиция примера 96, которая является глазной мазью, приготовленной с глицерином в качестве диспергирующей среды, характеризуется уменьшенным переносом в сосудистую оболочку и/или склеру.

Пример исследования 4. Фармакокинетика композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, и композиции микрочастиц сравнительного примера, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза кролику.

Композиции наночастиц, предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в соответствии с примерами 1 и 40, композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в примере 84, и композицию микрочастиц, полученную в соответствии со сравнительным примером 5, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза (20 мкг/глаз) кроликам Kbl:Dutch. Каждую композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в виде композиции наночастиц, полученную в соответствии с примером 1, композицию наночастиц, полученную в соответствии с примером 40, и композицию наночастиц, полученную в соответствии с примером 84, или композицию микрочастиц, полученную в соответствии со сравнительным примером 5, вводили в разовой дозе путем закапывания в правые глаза животных (n=3 для каждого состояния). Через 1,5 ч после закапывания в глаза каждое животное умерщвляли и вырезали глазные яблоки. Глазные яблоки промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/сетчатки.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/сетчатки, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К нему добавляли 10 ммоль/л раствор ацетата аммония для приготовления образца для анализа.

Концентрацию соединения II в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 41 и 42.

Таблица 41

1,72	2,02	2,05	5,49
64	139	365	7530
194	130	94,7	65,5
71	57	42,4	39,5
14,8	22,8	6,90	4,30
8	13,1	0,77	1,53

Среднее значение (n=3).

Соединение II - гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины.

Таблица 42

1,72	2,02	2,05	5,49
64	139	365	7530
113	64,3	46,2	11,9
41	28,4	20,7	7,2

Среднее значение (n=3).

Табл. 41 и 42 показывает, что соединение II в форме композиции наночастиц, обладающее средним размером частиц, равным менее 400 нм, является предпочтительным для переноса в сосудистую оболочку и/или сетчатку; соединение II, обладающее средним размером частиц, равным менее 150 нм, является более предпочтительным для переноса в сосудистую оболочку и/или сетчатку; и соединение II, обладающее средним размером частиц, равным менее 70 нм, также является предпочтительным для переноса в сосудистую оболочку и/или сетчатку.

Табл. 41 и 42 показывают, что если композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, и композицию микрочастиц сравнительного примера вводили в разовой дозе путем закапывания в глаза кроликам, соединение II, обладающее меньшим размером частиц, характеризуется более значи-

тельным переносом в сосудистую оболочку и/или сетчатку.

Пример исследования 5. Фармакокинетика композиции наночастиц, полученной в эталонном примере, и композиции микрочастиц сравнительного примера, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза кролику.

Композиции наночастиц, полученные в эталонных примерах 11-13, и композицию микрочастиц, полученную в соответствии со сравнительным примером 1, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза (20 мкг/глаз) кроликам Kbl:Dutch. Каждую из композиций наночастиц, полученных в эталонных примерах 11-13, и композицию микрочастиц, полученную в соответствии со сравнительным примером 1, вводили в разовой дозе путем закапывания в левые глаза животных (n=3 для каждого состояния). Через 1,5 ч после закапывания в глаза каждое животное умерщвляли и вырезали глазные яблоки. Глазные яблоки промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/сетчатки.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/сетчатки, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К нему добавляли 10 ммоль/л раствор ацетата аммония для приготовления образца для анализа.

Концентрацию соединения III в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 43.

Таблица 43

		Концентрация соединения III в сосудистой оболочке и сетчатке (нг/г)			
Эталонный пример № или сравнительный пример № для ссылки		Эталонный пример 11	Эталонный пример 13	Сравнительный пример 1	
Ткань	Концентрация препарата (мг/мл)	1,72	12,90	2,06	24,13
	Средний размер частиц (нм)	97	451	234	6400
Левый глаз	Среднее значение	3,73	1,84	1,24	Меньше нижнего предела количественного определения
	Стандартное отклонение	0,56	0,74	1,35	Рассчитать невозможно

Среднее значение (n=3);
меньше нижнего предела количественного определения: менее 1 нг/г;
соединение III - метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-уреидо]-3-фторфенокси} пиридин-2-карбоновой кислоты (регорафениб).

Табл. 43 показывает, что если композицию наночастиц, полученную в эталонном примере, и композицию микрочастиц сравнительного примера вводили в разовой дозе путем закапывания в глаза кроликам, перенос соединения III в сосудистую оболочку был очень низким для всех рассмотренных размеров частиц.

Пример исследования 6. Фармакокинетика композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, полученной в соответствии с примером 1, и композиции микрочастиц, полученной в соответствии со сравнительным примером 1, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза макаку-крабю.

Композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, и композицию микрочастиц, полученную в соответствии со сравнительным примером 1, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза самцам макаку-крабю. Композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, вводили путем закапывания (50 мкг/глаз) в правый глаз каждого животного, а композицию микрочастиц, полученную в соответствии со сравнительным примером 1, вводили путем закапывания (50 мкг/глаз) в их правый глаз. Через 4 или 48 ч (n=2 для каждого момента времени) после закапывания в глаза собирали кровь. Затем сосудистое умерщвляли и вырезали глазные яблоки. Глазные яблоки промывали и затем собирали ткань сосудистой оболочки.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К нему добавляли 10

ммоль/л раствор ацетата аммония для приготовления образца для анализа. Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS) и рассчитывали концентрацию лекарственного средства в образце ткани глаза. Результаты приведены в табл. 44.

Таблица 44

Пример № для ссылки или сравнительный пример № для ссылки (глаз для введения)	Соединение	Концентрация препарата (мг/мл)	Средний размер частиц (нм)	(нг/г)	
				4 ч	48 ч
Пример 1 (правый глаз)	II	1, 14	108	51, 8	69, 3
Пример 1 (правый глаз)	III	17, 1	4620	1, 98	6, 2

Среднее значение (n=2);

соединение II - гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины;

соединение III - регорафениб (метиламид 4-{4-[3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-уреидо]-3-фторфенокси}пиридин-2-карбоновой кислоты).

Если композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, или композицию микрочастиц, полученную в соответствии со сравнительным примером 1, вводили в разовой дозе путем закапывания в глаза самцам макака-крабоеда, концентрация в сосудистой оболочке гидрата гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины (соединение II), содержащегося в композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, полученной в соответствии с примером 1, была намного больше, чем для регорафениба (соединение III), содержащегося в композиции микрочастиц, полученной в соответствии со сравнительным примером 1.

Пример исследования 7. Антиангиогенное воздействие композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, для вызванной лазером модели хориоидальной неоваскуляризации на крысе.

Задачей этого исследования являлось определение того, обладает ли композиция наночастиц, предлагаемая в настоящем изобретении, антиангиогенным воздействием для вызванной лазером модели хориоидальной неоваскуляризации на крысе, которая является типичной моделью влажной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки.

Мидриаз глазных яблок каждого самца крысы Brown Norway (n=12 или 13 для каждой группы) для исследования вызывали мидриатическими глазными каплями. Смешанный раствор кетамингидрохлорид/силазингидрохлорид (7:1 об./об.) внутримышечно вводили (1 мл/кг) в бедро для общей анестезии. Затем правое глазное дно осматривали с помощью щелевой лампы и 8 участков в сетчатке облучали лазером (длина волны: 532 нм, размер пятна: 80 мкм, время облучения: 0,05 с, мощность: 120 мВт) с использованием многоцветного лазерного фотокоагулятора для получения вызванной лазером модели хориоидальной неоваскуляризации на животных.

Разбавитель примера 1 или композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в каждом из примеров 1 и 2, вводили два раза в день путем закапывания в глаза (5 мкг/глаз, интервал 6 ч:18 ч) каждому модельному животному от момента времени сразу после облучения лазером до 14 дней после облучения лазером. Раствор афлиберцепта (EYLEA(зарегистрированное торговое название) для инъекции в стекловидное тело, Bayer Corp.) вводили путем инъекции в стекловидное тело (5 мкг/глаз, один раз) в него сразу после облучения лазером.

Через 40 дней после облучения лазером 4% (об./об.) раствор FITC-декстран вводили (1 мл/животное) в хвостовую вену при общей анестезии. Животное умерщвляли с помощью избыточной анестезии путем ингаляции изофлурана (Mylan N.V.) и вырезали глазные яблоки. Вырезанные глазные яблоки фиксировали в течение 24 ч в 0,1 моль/л фосфатном буферном растворе, содержащем 4% параформальдегида (PFA).

Для приготовления плоского закрепленного препарата сосудистой оболочки на краю роговицы глазных яблок делали отверстие и фиксировали с помощью инъекционной иглы в стереоскопическом микроскопе (EZ-4, Leica Microsystems GmbH), и всю роговицу, радужку и хрусталик иссекали, начиная с отверстия, и получали глазной бокал. Отделяли ткани сетчатки кроме эпителиальных клеток ретинального пигмента и разделяли глазной бокал. К нему по каплям добавляли Fluogomount (Diagnostic BioSystems (DBS)). Препарат готовили путем закрывания покровным стеклом и сушили при 4°C в течение 24 ч в темноте.

Хориоидальный неоваскулярный участок фотографировали с помощью конфокального микроскопа (Nikon ECLIPSE TE 2000-U). Для исследования хориоидальной неоваскуляризации участок (единица: пиксели), который содержал вновь образовавшийся кровеносный сосуд и находился с внутренней стороны от наивысшего поднятого участка, обсчитывали с помощью программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health). Затем среднюю площадь неоваскуляризации 3 или большего количества участков, за исключением затемненных лазерным облучением участков, из числа данных для 8 участков на

глаз использовали в качестве индивидуального значения для расчета средней площади для каждой группы. Для статистической обработки критерий Бартлетта использовали для группы введения раствора афлиберцепта (EYLEA (зарегистрированное торговое название) для инъекции в стекловидное тело, Bayer Corp.), группы введения примера 1 и примера 2 при сопоставлении с группой, которой вводили разбавитель. В случае одинаковых отклонений использовали критерий Даннета. Для критериев использовали программное обеспечение для статистического анализа (Stat Light, Yukms Co. Ltd.) и во всех исследованиях доверительный уровень устанавливали равным 5% (двусторонний критерий). Результаты приведены на фиг. 2 и в табл. 45. [табл. 45].

Таблица 45

Вводимое вещество или пример №	Разбавитель примера 1	Афлиберцепт (EYLEA)	Пример 1	Пример 2
Среднее значение	127002,7	102931,7*	106577,7 *	93936,9*
Стандартное отклонение	12460,8	18761,7	14207,9	12632,9
Стандартная погрешность	3456,0	5416,0	3940,5	3503,7

Среднее значение (n=12 или 13);

* - $p < 0,05$, разбавитель по сравнению с афлиберцептом, примером 1 и примером 2.

Если композиции наночастиц, предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в примерах 1 и 2, вводили путем закапывания в глаза модельным крысам с вызванной лазером хориоидальной неоваскуляризацией, было подтверждено антиангиогенное воздействие, эквивалентное или большее, чем для афлиберцепта (EYLEA, инъекция в стекловидное тело).

Пример исследования 8. Фармакологические воздействия композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, и раствора сравнительного примера для получения вызванной лазером модели хориоидальной неоваскуляризации на макаке-крабоеде.

Задачей этого исследования являлось определение того, обладает ли композиция наночастиц, предлагаемая в настоящем изобретении, фармакологическим воздействием для вызванной лазером модели хориоидальной неоваскуляризации на макаке-крабоеде, которая является типичной моделью влажной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки.

За 21 день до начала введения лекарственного средства оба глаза каждого животного (во всех случаях) облучали лазером для получения моделей на животных. Капли мидриатического средства помещали в глаза животных, подлежащих облучению. После подтверждения мидриаза смешанный раствор кетамингидрохлорида (50 мг/мл) и водного раствора ксилазина (20 мг/мл) [7:1 (об./об.)] внутримышечно вводили (0,2 мл/кг или 10 мг/кг) каждому животному. Подходящее количество специального средства для контактных линз для нанесения на роговицу (Scopisol Solution for Eye) по каплям наносили на поверхность ретинальной лазерной линзы. Ретинальную лазерную линзу придавливали к подлежащему облучению глазу и подтверждали наличие желтого пятна. После подтверждения наличия желтого пятна 8 участков вокруг желтого пятна, за исключением центральной ямки сетчатки облучали зеленым лазером (длина волны: 532 нм, размер пятна облучения: 80 мкм, время облучения: 0,1 с, мощность: 1000 мВт) с использованием многоцветного лазерного фотокоагулятора (MC-500, Nidek Co., Ltd.).

В соответствии со схемой исследования, представленной в табл. 46, разбавитель, композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, и композицию в виде раствора, полученную в сравнительном примере 2, вводили четыре раза в день путем закапывания в глаза животному в течение 35 дней. Раствор афлиберцепта (EYLEA (зарегистрированное торговое название) для инъекции в стекловидное тело, Bayer Corp.) вводили путем инъекции в стекловидное тело (один раз) животному.

Таблица 46

Исследуемое вещество Пример № для ссылки или сравнительный пример № для ссылки	Путь введения*	Доза (мг/глаз)	Концентрация вводимого раствора (мг/мл)	Вводимый объем (мкл/глаз)	Количество животных
Разбавитель примера 1	Закапывание в глаза	-	-	20	6
Пример 1		0,04	2	20	6
Сравнительный пример 2		0,15	5	30	6
Афлиберцепт	Инъекция в стекловидное тело	0,5	10	30	6

Офтальмоскопическое обследование проводили в период акклиматизации (день -1) и в период введения (дни введения 7, 14, 21, 28 и 34). Макроскопическое обследование и исследование зрачкового рефлекса на свет проводили с помощью переносной щелевой лампы (SL-15, Kowa Co., Ltd.). В глаза животного вводили каплю мидриатического средства. После подтверждения мидриаза кетамингидрохлорид (50 мг/мл) внутримышечно вводили (0,2 мл/кг или 10 мг/кг) каждому животному. Передний сегмент глаза и глазные среды обследовали с помощью переносной щелевой лампы, а глазное дно обследовали с помощью наголовного бинокулярного обратного офтальмоскопа (IO- α Small Pupil, Neitz Instruments Co., Ltd.). Глазное дно фотографировали камерой для глазного дна (VX-10 α , Kowa Co., Ltd.) во всех случаях.

Флуоресцеиновую ангиографию глазного дна проводили в период акклиматизации (день -1) и в период введения (дни введения 7, 14, 21, 28 и 34). Для исследования контрастную среду (Fluorescite для внутривенной инъекции 500 мг, Alcon Japan Ltd.) вводили (0,1 мл/кг или 0,1 мл/с) в подкожную латеральную вену предплечья при мидриазе и анестезии для макроскопического обследования и офтальмоскопического обследования. Примерно через 1, 3 и 5 мин после введения контрастной среды фотографировали камерой для глазного дна. Оценку хориоидальной неоваскуляризации проводили на основе пятен облучения. Изображения глазного дна с помощью флуоресцеиновой ангиографии наблюдали и оценивали на основе пятен облучения по критериям табл. 47.

Таблица 47

Показатель 1	Нет гиперфлуоресценции
Показатель 2	Гиперфлуоресценция без ослабления
Показатель 3	Гиперфлуоресценция на первой ^{а)} или средней ^{б)} стадии ангиографии и ослабление флуоресценции на последней стадии ^{в)} ангиографии
Показатель 4	Явная гиперфлуоресценция на первой ^{а)} или средней ^{б)} стадии ангиографии и ослабление флуоресценции на последней стадии ^{в)} за исключением пораженного участка

а) Флуоресцеиновое изображение глазного дна получают примерно через 1 мин после введения контрастной среды;

б) флуоресцеиновое изображение глазного дна получают примерно через 3 мин после введения контрастной среды;

в) флуоресцеиновое изображение глазного дна получают примерно через 5 мин после введения контрастной среды.

Частоту показателей 1-4 для каждого глаза в каждый момент времени исследования рассчитывали по следующему уравнению:

Частота показателя (%) = $\frac{\text{Количество пятен облучения}}{8} \times 100$.

Результаты для частоты показателя 4 приведены в табл. 48 и на фиг. 3.

Таблица 48

Группа		День					
		-1	7	14	21	28	34
Разбавитель примера 1	Среднее значение	31,3	22,9	18,8	20,8	20,8	20,8
	Стандартная погрешность	13,2	13,1	12,0	11,5	11,5	11,5
Пример 1	Среднее значение	52,1	8,3	6,3	6,3	6,3	4,2
	Стандартная погрешность	14,2	6,2	6,3	6,3	6,3	4,2
Сравнительный пример 2	Среднее значение	50,0	47,9	43,8	45,8	43,8	43,8
	Стандартная погрешность	10,7	15,9	15,7	15,0	15,1	15,1
Афлиберцепт	Среднее значение	43,8	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
	Стандартная погрешность	11,5	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
	сть						

Среднее значение (n=6);

стандартная погрешность (n=6).

Когда композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в примере 1, вводили путем закапывания в глаза модельным макакам-крабоедам с вызванной лазером хориоидальной неоваскуляризацией, подтверждали антиангиогенное воздействие, эквивалентное наблюдаемому для афлиберцепта (EYLEA, инъекция в стекловидное тело), и воздействие было намного сильнее, чем для композиции в виде раствора, полученной в сравнительном примере 2.

Пример исследования 9. Фармакологическое воздействие композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, на вызванную кислородом модель ретинопатии на мыши.

Задачей этого исследования являлось определение того, обладает ли композиция наночастиц, предлагаемая в настоящем изобретении, фармакологическим воздействием на вызванную кислородом модель ретинопатии на мыши, которая является моделью типичной диабетической ретинопатии.

Каждую незрелую (в возрасте 1 недели) мышь 129SVE (n=от 10 до 12 для каждой группы) подвергали лечению кислородом с большим содержанием (75% кислорода, 5 дней). Затем разбавитель или композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, вводили два раза в день (один раз в период от 8 ч утра до 9 ч утра и один раз в период от 4 ч вечера до 5 ч вечера) путем закапывания (2 мкг/глаз) в правый глаз в течение 5 дней в атмосфере с нормальным содержанием кислорода. После завершения периода введения кетамин/ксиллазин внутривентриально вводили для анестезии, и животное умерщвляли путем внутривентриального введения Euthasol. Глазные яблоки вырезали и фиксировали путем обработки с помощью 4%-го параформальдегида при комнатной температуре в течение 1 ч. Ткани сетчатки выделяли из фиксированных глазных яблок и окрашивали буферным раствором хлорида кальция, содержащим Isolectin-B4. Глазные яблоки промывали и затем получали плоский закрепленный препарат. Площади неоваскуляризации (отношение площади неоваскуляризации к полной площади ткани сетчатки) в сетчатке определяли под микроскопом.

Для статистической обработки достоверное отклонение определяли с помощью непарного t-критерия для группы введения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, полученной в соответствии с примером 1, по сравнению с группой, которой вводили разбавитель. Для исследования использовали Graphpad Prism в качестве программного обеспечения для статистического анализа и доверительный уровень устанавливали равным 5% во всех исследованиях.

Результаты приведены в табл. 49 и на фиг. 4.

Таблица 49

	Отношение площади неоваскуляризации к полной площади сетчатки (% от полной площади сетчатки)	
	Разбавитель	Пример 1
Среднее значение	18,88	11,30
Медианное значение	19,68	10,13
Максимальное значение	22,35	14,88
Минимальное значение	11,34	9,60
Стандартное отклонение	3,76	1,91
Стандартная погрешность	1,19	0,60

Когда фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в соответствии с примером 1, вводили два раза в день путем закапывания в глаза модельным мышам с вызванной кислородом ретинопатией, было подтверждено статистически значимое антиангиогенное воздействие ($p < 0,001$; непарный t-критерий Стьюдента) в сетчатке в отличие от группы, получающей разбавитель.

Пример исследования 10. Фармакокинетика композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, и композиции микрочастиц сравнительного примера, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза крысе.

Композиции наночастиц, предлагаемые в настоящем изобретении, полученные в примере 101, примере 108, примере 112, эталонном примере 9 и эталонном примере 10 и композиции микрочастиц сравнительных примеров 6-10, исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза крысам Brown-Norway. Каждую из композиций наночастиц, предлагаемых в настоящем изобретении, полученных в примере 101, примере 108, примере 112, эталонном примере 9 и эталонном примере 10, и композиции микрочастиц сравнительных примеров 6, 7, 8, 9 и 11 вводили в разовой дозе путем закапывания в глаза в правый глаз каждого животного (n=2 для каждого состояния). Через 1,5 ч после закапывания в глаза собирали кровь. Затем животное умерщвляли и вырезали оба глазных яблока. Глазные яблоки промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/склеры.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/сетчатки, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и

смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К ней добавляли 0,1 об.% раствор муравьиной кислоты для приготовления образца для анализа.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К ней добавляли 0,1 об.% раствор муравьиной кислоты для приготовления образца для анализа.

Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 50 и на фиг. 5.

Таблица 50

Пример для ссылки, эталонный пример №, пример № или сравнительный пример №	Соединение	Концентрация препарата (мг/мл)	Средний размер частиц или D50 (нм)	Концентрация в сосудистой оболочке и склере (нг/г)	Концентрация в сосудистой оболочке и склере (нг/г) / концентрация препарата (мг/мл)
Пример 101	IV	2,34	106	132	56,4
Эталонный пример 9	V	2,39	228	36,0	15,1
Эталонный пример 10	VI	1,60	147	21,2	13,2
Пример 108	VII	2,39	94	249	104
Пример 112	VIII	2,45	204	106	43,3
Сравнительный пример 6	IV	2,01	4840	75,8	37,7
Сравнительный пример 7	V	1,92	4590	31,0	16,1
Сравнительный пример 8	VI	1,13	5370	15,4	13,6
Сравнительный пример 9	VII	2,01	4430	27,8	13,8
Сравнительный пример 10	VIII	2,14	4870	28,0	13,1

Соединение IV - анлотиниб (1-[[4-[(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-ил)окси]-6-метоксихинолин-7-ил]оксиметил]циклопропан-1-амин);
соединение V - ленватиниб (4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид);
соединение VI - нинтеданиб (метил-(3Z)-3-[(4-[N-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамидо]фенил)амино](фенил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-6-карбоксилат);
соединение VII - дакомитиниб ((E)-N-[4-(3-хлор-4-фторанилино)-7-метоксихиназолин-6-ил]-4-пиперидин-1-илбут-2-енамид);
соединение VIII - аллитиниб (N-[4-[[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил]амино]хиназолин-6-ил]акриламид).

Табл. 50 показывает, что по данным сопоставления композиции микрочастиц и композиции наночастиц соединение V и соединение VI не различаются по переносу в сосудистую оболочку и/или склеру, а соединение IV в форме композиции наночастиц характеризуется умеренно улучшенным переносом и соединение VII и соединение VIII в форме композиции наночастиц характеризуется резко улучшенным переносом.

Пример исследования 11. Фармакокинетика композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, и композиции микрочастиц сравнительного примера, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза крысе.

Композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в примере 145, и композицию микрочастиц сравнительного примера 16 исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза крысам Brown-Norway. Композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в примере 145, и композицию микрочастиц сравнительного примера 16 вводили в разовой дозе путем закапывания в глаза в правый глаз каждого животного (n=2 для каждого состояния). Через 1,5 ч после закапывания в глаза собирали кровь. Затем животное умерщвляли и вырезали оба глазных яблока. Глазные яблоки промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/склеры.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/склеры, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь

перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К ней добавляли 0,1 об.% раствор муравьиной кислоты для приготовления образца для анализа. Образец крови центрифугировали для отбора образца плазмы. К образцу плазмы добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Затем образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К ней добавляли 0,1 об.% раствор муравьиной кислоты для приготовления образца для анализа.

Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 51 и на фиг. 6.

Таблица 51

Пример № или сравнительный пример №	Соединение	Концентрация препарата (мг/мл)	Средний размер частиц или D50 (нм)	Концентрация в сосудистой оболочке и склере (нг/г)	Концентрация в сосудистой оболочке и склере (нг/г) / концентрация препарата (мг/мл)
Пример 145	IX	10,10	109	3590	355
Сравнительный пример 16	IX	10,24	7200	1960	191

Соединение IX - эрлотинибгидрохлорид (N-(3-этилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амингидрохлорид).

Табл. 51 показывает, что по данным сопоставления композиции микрочастиц и композиции наночастиц композиция наночастиц характеризуется резко улучшенным переносом в сосудистую оболочку и/или склеру.

Пример исследования 12. Фармакокинетика композиции наночастиц, предлагаемой в настоящем изобретении, и композиции микрочастиц сравнительного примера, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза крысе.

Композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в примере 153, и композицию микрочастиц сравнительного примера 17 исследовали для определения их фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза крысам Brown-Norway. Композицию наночастиц, предлагаемую в настоящем изобретении, полученную в примере 153, и композицию микрочастиц сравнительного примера 17 вводили в разовой дозе путем закапывания в глаза в правый глаз каждого животного (n=2 для каждого состояния). Через 4 ч после закапывания в глаза собирали кровь. Затем животное умерщвляли и вырезали оба глазных яблока. Глазные яблоки промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/склеры.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/склеры, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К ней добавляли 0,1 об.% раствор муравьиной кислоты для приготовления образца для анализа. Образец крови центрифугировали для отбора образца плазмы. К образцу плазмы добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Затем образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К ней добавляли 0,1 об.% раствор муравьиной кислоты для приготовления образца для анализа.

Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 52 и на фиг. 7.

Таблица 52

Пример № или сравнительный пример № для ссылки	Соединение	Концентрация препарата (мг/мл)	Средний размер частиц или D50 (нм)	Концентрация в сосудистой оболочке и склере (нг/г)	Концентрация в сосудистой оболочке и склере (нг/г) / концентрация препарата (мг/мл)
Пример 153	X	11,31	147	88,3	7,81
Сравнительный пример 17	X	11,85	7070	22,7	1,92

Соединение X - gefitinib (N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-амин).

Табл. 52 показывает, что по данным сопоставления композиции микрочастиц и композиции наночастиц композиция наночастиц характеризуется резко улучшенным переносом в сосудистую оболочку и/или склеру.

Пример исследования 13. Фармакокинетика ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального

фактора роста (VEGF) или ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGF), вводимого крысе внутривенно в разовой дозе.

Гидрат гидрохлорида N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, икотиниб, аллитиниб, назартиниб, бригаиниб, карбозантиниб, глесатиниб, 4-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-7-метоксихиназолин-6-ил (2R)-2,4-диметилпиперазин-1-карбоксилат (AZD-3759), эрлотиниб, анлотиниб, фруквинтиниб, дакомитиниб, ленватиниб, ребастиниб, нинтеданиб, позиотиниб, сунитиниб, лапатиниб, тесеватиниб, гефитиниб, N-(3-хлорфенил)-N-(6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амин (AG-1478), N-[2-[[2-(диметиламино)этил]метиламино]-5-[[4-(1H-индол-3-ил)-2-пиримидинил]амино]-4-метоксифенил]-2-пропанамид (AZD-5104), акситиниб, варлитиниб и авитиниб (все соединения исследовали в группах, как это описано) исследовали для определения их фармакокинетики при внутривенном введении в разовой дозе крысам. Каждое соединение растворяли в DMA. Соединение II смешивали с растворами в DMA 4 соединений и смесь разбавляли физиологическим раствором, содержащим 3,3 (мас./об.) % Tween 80, и получали 7 типов растворов для внутривенного введения. Каждый раствор для внутривенного введения вводили (0,5 мл/кг) в хвостовую вену каждой крысы Brown Norway. Через 24, 72 и 168 ч после введения собирали кровь. Затем животное умерщвляли и вырезали глазные яблоки. Глазные яблоки промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/склеры.

Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/склеры, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К ней добавляли 0,1 об.% раствор муравьиной кислоты для приготовления образца для анализа. Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Результаты приведены в табл. 53 и 54.

В табл. 53 приведены периоды полувыведения из сосудистой оболочки из сосудистой оболочки и/или склеры ингибиторов рецептора VEGF при внутривенном введении крысам.

Таблица 53

Соединение	Доза (мг/кг)	Период полувыведения из сосудистой оболочки и склеры (ч)
Акситиниб	0,2	57,4
Анлотиниб	0,2	141
Карбозантиниб	0,2	65,8
Глесатиниб	0,2	132
Сунитиниб	0,2	187
Нинтеданиб	0,2	194
Понатиниб	0,1	191
Фруквинтиниб	0,2	32,5
Ленватиниб	0,2	42,3
Ребастиниб	0,2	не рассчитано
Гидрат гидрохлорида	0,2	52,2, 60,1, 40,7,
N-[2-хлор-4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]-N'-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины		60,3, 79,3, 103, 69,8

В табл. 54 приведены периоды полувыведения из сосудистой оболочки из сосудистой оболочки и/или склеры ингибиторов EGFR при внутривенном введении крысам.

Таблица 54

Соединение	Доза (мг/кг)	Период полувыведения из сосудистой оболочки и склеры (ч)
Авитиниб	0,2	85,5
Алпитиниб	0,2	52,9, 40,1
Икотиниб	0,2	64,8
Эрлотиниб	0,05	56,7, 71,2
N-[2-[[2-(Диметиламино)этил] метиламино]-5-[[4-(1H-индол-3-ил)-2-пириимидинил]амино]-4-метоксифенил]-2-пропанамида (AZD-5104)	0,2	195
Гефитиниб	0,2	161
Дакомитиниб	0,1	918, 486
Тесеватиниб	0,2	305
Назартиниб	0,2	65,4
Варлитиниб	0,2	46,1
Вригатиниб	0,1	137
Лапатиниб	0,2	246
4-[[3-Хлор-2-фторфенил]амино]-7-метоксиназолин-6-ил (2R)-2,4-диметилпиперазин-1-карбоксилат (AZD-3759)	0,2	120
Позитиниб	0,2	31,9
N-(3-Хлорфенил)-N-(6,7-диметоксиназолин-4-ил)амин (AG-1478)	0,05	42,8

Пример исследования 14. Фармакокинетика композиции микрочастиц сравнительного примера 1, вводимой в разовой дозе путем закапывания в глаза крысы.

Композицию микрочастиц, полученную в сравнительном примере 1, исследовали для определения ее фармакокинетики при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза (10 мкг/глаз, n=2 для каждого момента времени) крысам. Композицию микрочастиц вводили путем закапывания в правый глаз каждого самца крысы Brown Norway. Через 0,5-96 ч после закапывания в глаза крысу умерщвляли и вырезали правое глазное яблоко. Глазное яблоко промывали и затем отбирали образец сосудистой оболочки/склеры.

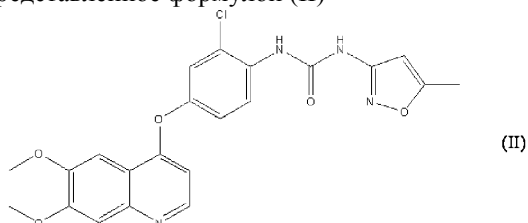
Заданное количество 50 об.% раствора метанола добавляли к отобранному образцу сосудистой оболочки/склеры, который затем гомогенизировали. К нему дополнительно добавляли ацетонитрил и смесь перемешивали. Образец центрифугировали и собирали надосадочную жидкость. К нему добавляли 10 ммоль/л раствор ацетата аммония для приготовления образца для анализа.

Концентрацию лекарственного средства в образце для анализа измеряли с помощью жидкостного хроматографа-тандемного масс-спектрометра (LC/MS/MS). Кроме того, период полувыведения соединения III в сосудистой оболочке и/или склере рассчитывали по изменению концентрации соединения III в сосудистой оболочке и/или склере.

Композиция микрочастиц, полученная в сравнительном примере 1, обладала периодом полувыведения, равным 29,7 ч в сосудистой оболочке и/или склере при введении в разовой дозе путем закапывания в глаза крысам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Терапевтическое средство для глазного заболевания, включающее ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в форме наночастиц, где ингибитор рецептора VEGF представляет собой соединение, представленное формулой (II)



или его фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват соединения или соли, и терапевтическое средство для глазного заболевания представляет собой глазные капли.

2. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.1, в котором ингибитор рецептора VEGF обладает средним размером частиц, равным 400 нм или менее.

3. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.1 или 2, дополнительно включающее один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей загущающий агент, поверхностно-активное вещество и диспергирующие среды.

4. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.3, в котором загущающий агент представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей карбоксиметилцеллюлозу, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, повидон, частично гидролизованный поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, аморфную целлюлозу, метилцеллюлозу, алюмосиликат магния и триэтаноламин.

5. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.3 или 4, в котором поверхностно-активное вещество представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей полиоксиэтилен-касторовое масло, полиоксил 40 стеарат, стеарат сахарозы, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленсорбитанмоностеарат, полиоксиэтиленсорбитантристеарат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитантриолеат, сорбитанмонолаурат, лаурилсульфат натрия, L- α -фосфатидилхолин (PC), 1,2-дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), олеиновую кислоту, натуральный лецитин, синтетический лецитин, олеилполиоксиэтиленовый эфир, лауриловый эфир полиоксиэтилена, диэтиленгликольдиолеат, тетрагидрофурудиолеат, этилолеат, изопропилмирилат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полиэтиленгликоль, тилоксапол, октилфенолэтоксилат, алкилглюкозид и полоксамер.

6. Терапевтическое средство для глазного заболевания по пп.3-5, в котором диспергирующими средами являются вода, спирт, жидкий парафин, вода, содержащая растворенное вещество, спирт, содержащий растворенное вещество, или жидкий парафин, содержащий растворенное вещество.

7. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.3-5, в котором диспергирующей средой является вода, содержащая растворенное вещество.

8. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.6 или 7, в котором растворенное вещество представляет собой одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей хлорид натрия, глюкозу, глицерин, маннит, дигидрофосфат натрия, гидрат гидрофосфата натрия, бикарбонат натрия, трисгидроксиметиламинометан, гидрат лимонной кислоты, борную кислоту, тетраборат натрия и фосфорную кислоту.

9. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-8, дополнительно включающее один или большее количество компонентов, выбранных из группы, включающей консервант и соединения включения.

10. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.18, в котором консервантом является одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей бензалконийхлорид, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат, хлорбутанол, гидрат динатрийэтилендиаминтетраацетата, хлоргексидинглюконат и сорбиновую кислоту.

11. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.9 или 10, в котором соединением включения является одно или большее количество веществ, выбранных из группы, включающей α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин и γ -циклодекстрин.

12. Терапевтическое средство для глазного заболевания по любому из пп.1-11, где глазным заболеванием является заболевание, связанное с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF).

13. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.12, в котором связанным с VEGF заболеванием является влажная форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, сухая форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, хориоидальная неоваскуляризация, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, окклюзия ветки вены сетчатки, отек желтого пятна, отек желтого пятна после окклю-

зии центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, обусловленная ревазуляризацией глаукома, ангиоидные полосы сетчатки, ретролентальная фиброплазия, болезнь Коатса, окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, кистозный отек желтого пятна, кровоизлияние в стекловидную полость глаза, вызванное диабетической ретинопатией, болезнь Илза, центральная серозная хориопатия, эпиретинальная мембрана, увеит, мультифокальный хориоидит, передняя ишемическая невралгия зрительного нерва, ревазуляризация роговицы, птеригий, внутриглазная меланома, вазопрлиферативная опухоль сетчатки, лучевая ретинопатия, туберозный склероз, вазопрлиферативная опухоль сетчатки, конъюнктивальная плоскоклеточная карцинома или глазная гипертензия.

14. Терапевтическое средство для глазного заболевания по п.12 или 13, в котором связанным с VEGF заболеванием является влажная форма возрастной макулярной дегенерации сетчатки, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, окклюзия ветки вены сетчатки, окклюзия центральной вены сетчатки, отек желтого пятна после окклюзии центральной вены сетчатки, диабетический отек желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия или обусловленная неоваскуляризацией глаукома.

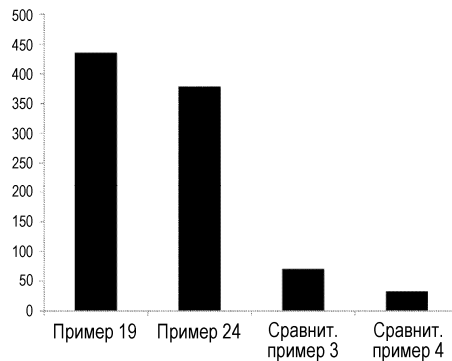
15. Способ получения терапевтического средства для глазного заболевания по любому из пп.1-14, включающий стадию размола ингибитора рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с получением формы наночастиц.

16. Способ по п.15, в котором стадия размола дополнительно включает добавление одного или большего количества компонентов, выбранных из группы, включающей загущающий агент, поверхностно-активное вещество и диспергирующие среды, с последующим размолом.

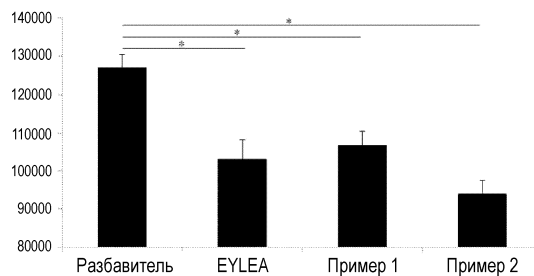
17. Способ по п.15 или 16, в котором стадия размола дополнительно включает добавление одного или большего количества компонентов, выбранных из группы, включающей консервант и соединение включения, с последующим размолом.

18. Способ по любому из пп.15-17, в котором размолом является мокрый размол.

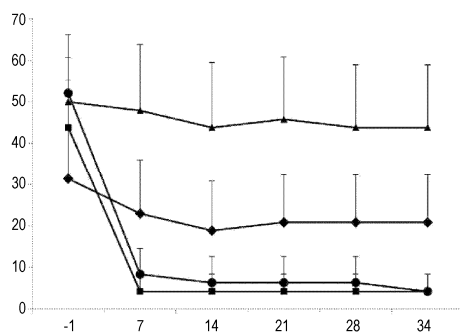
19. Способ по п.18, в котором мокрый размол включает стадию добавления диспергирующих сред к ингибитору рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с последующим размолом.



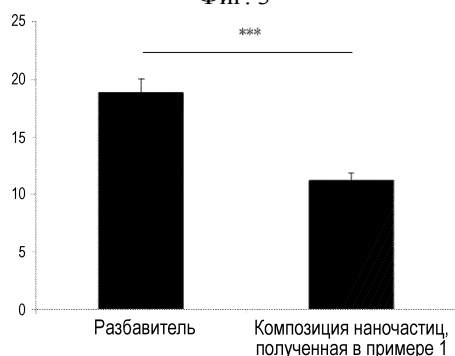
Фиг. 1



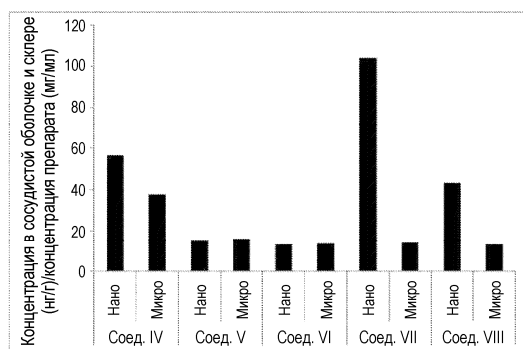
Фиг. 2



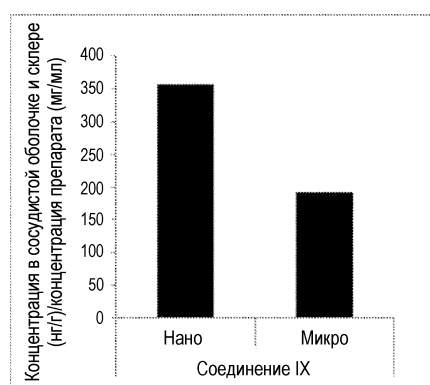
Фиг. 3



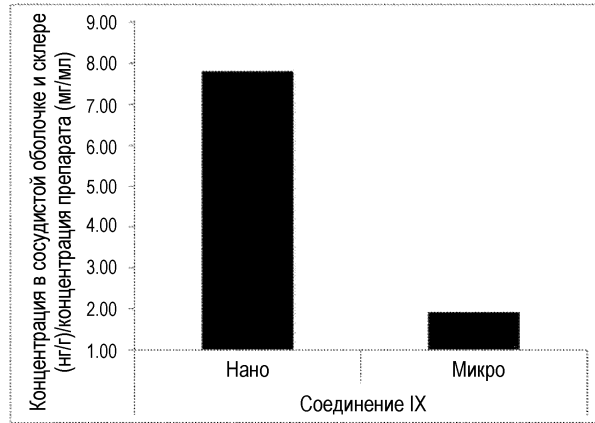
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

