

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042714**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.17

(21) Номер заявки
201990541

(22) Дата подачи заявки
2015.06.25

(51) Int. Cl. **A61K 31/7068** (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ ПРОЛЕКАРСТВО ГЕМЦИТАБИНА

(31) 1411253.6; 2050/MUM/2014; 1417646.5

(32) 2014.06.25; 2014.06.25; 2014.10.06

(33) GB; IN; GB

(43) 2020.02.29

(62) 201692422; 2015.06.25

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

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

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

(56) BILIR A. и др., Acetaminophen and DMSO modulate growth and gemcitabine cytotoxicity in FM3A breast cancer cells in vitro, *NEOPLASMA*, 2004, Vol. 51, No. 6, PP. 460-464

SLUSARCZYK M. и др., Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development, *Journal of Medicinal Chemistry*, 27 February 2014, Vol. 57, No. 4, PP. 1531-1542, <doi:10.1021/jm401853a>
WO-A2-2008087488

MOYSAN E. и др., An innovative hydrogel of gemcitabine-loaded lipid when the drug is a key player of the nanomedicine structure, *Soft Matter*, 20 2013, 10(11), PP. 1767-1777, <doi:10.1039/c3sm52781f>

(57) Изобретение относится к фармацевтическому составу гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, монофосфатного производного хорошо известного противоопухолевого лекарственного средства гемцитабина. В частности, изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат; полярный апротонный растворитель, где полярный апротонный растворитель не может представлять собой диметилацетамид; и необязательно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Состав, содержащий указанный растворитель, оказывает терапевтически эффективное лечение гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфатом. Изобретение также относится к способу получения указанного состава.

042714

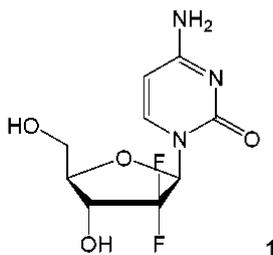
B1

042714
B1

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата (химическое название: 2'-дезоксидифтор-D-цитидин-5'-D-[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат), монофосфатного производного хорошо известного противоопухолевого лекарственного средства гемцитабина. В частности, изобретение относится к составам, которые содержат полярный апротонный растворитель, предпочтительно диметилацетамид (ДМА). Составы, содержащие указанные растворители, способствуют терапевтически эффективному лечению гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфатом. Составы согласно изобретению могут быть разбавлены до нужной концентрации непосредственно перед введением.

Уровень техники

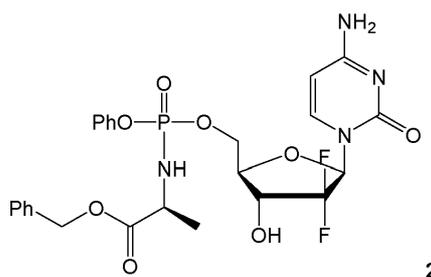
Гемцитабин (1; продаваемый на рынке как Гемзар®) представляет собой эффективный аналог нуклеозида, который в настоящее время разрешен к применению в лечении рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника и рака поджелудочной железы и широко применяется для лечения ряда других видов рака, включающих рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, колоректальный рак и лимфому.



Клиническое применение гемцитабина ограничено наличием ряда механизмов врожденной и приобретенной устойчивости. На клеточном уровне устойчивость зависит от трех параметров:

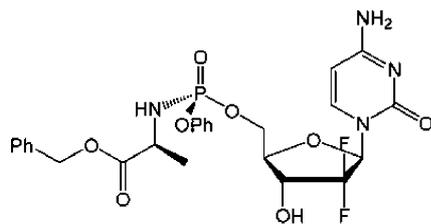
- i) понижающей регуляции дезоксицитидинкиназы, необходимой для превращения в активный фосфорилированный фрагмент;
- (ii) пониженной экспрессии транспортеров нуклеозида, в частности, hENT1, необходимого для потребления раковыми клетками; и
- (iii) повышающей регуляции каталитических ферментов, особенно цитидиндезаминазы, которая деградирует гемцитабин.

Международная публикация WO2005/012327 описывает серию фосфатных производных гемцитабина и родственных молекул нуклеозидов лекарственного средства. Среди них гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат (NUC-1031; 2) идентифицирован как наиболее эффективное соединение. Оказалось, что эти соединения не подвергаются действию многих механизмов врожденной и приобретенной устойчивости, которые ограничивают применимость гемцитабина ("Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development"; Slusarczyk et al.; J. Med. Chem.; 2014, 57, 1531-1542).

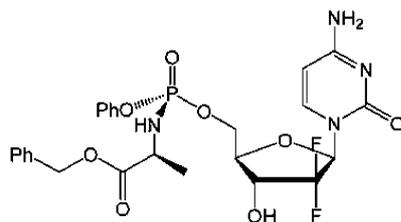


К сожалению, соединение NUC-1031 является крайне липофильным и, следовательно, плохо растворимым в воде (при расчете: <0,1 мг/мл), и ионизируемые фрагменты, азот пиримидина и фенольный гидроксил, имеют рассчитанные величины рКа, которые лежат вне диапазона рН, подходящего для парентерального введения. Оно практически не растворяется в воде, независимо от содержания соли или рН, и это дает серьезные осложнения для разработки клинически приемлемых способов доставки соединения при достаточно высоких дозах для эффективного лечения. В отдельных случаях, доставка молекул лекарственного средства, такого как липофильный NUC-1031, может быть осуществлена, но только с недопустимым уровнем боли, испытываемой больным.

Соединение NUC-1031 существует в виде смеси двух диастереоизомеров, эпимерных по атому фосфора в центре молекулы:



3; (S)-эпимер



4; (R)-эпимер

Целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление фармацевтического состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, который доставляет эффективную дозу.

Целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление стабильного фармацевтического состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата. Для внутривенного введения, подходящие составы для инфузии, как правило, должны быть стабильными в течение более чем 30 мин и вплоть до 48 ч. Как правило, для внутривенного введения, состав должен быть устойчивым как к осаждению гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, так и к деградации гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление фармацевтического состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, который доставляет эффективную дозу внутривенно.

Целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление парентерального состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, который может быть введен либо в периферическую вену, либо через центральный катетер. Таким образом, целью некоторых вариантов осуществления данного изобретения является предоставление состава, осмолярность которого является подходящей для введения состава через периферическую вену.

Определенные варианты осуществления изобретения удовлетворяют некоторым или всем из вышеперечисленных целей.

Краткое описание изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предоставлен фармацевтический состав, содержащий:

- гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат;
- полярный апротонный растворитель; и
- необязательно один или более фармацевтически подходящих эксципиентов.

Полярный апротонный растворитель может быть выбран из диметилацетамида (DMA), диметилсульфоксида (ДМСО) и N-метилпирролидона (NMP). Предпочтительно, полярным апротонным растворителем является DMA. DMA демонстрирует наилучший профиль растворимости из всех испытываемых растворителей.

Полярный апротонный растворитель (например, DMA, ДМСО или NMP) может иметь фармацевтическую степень чистоты. Полярный апротонный растворитель (например, DMA) может играть роль носителя для введения или может быть так, что состав разбавляют до использования носителем для введения, который обеспечивает желаемые характеристики. Таким образом, состав может быть готовым для инфузии и может содержать полярный апротонный растворитель (например, DMA) в качестве основного компонента; или он может представлять собой состав, который содержит полярный апротонный растворитель (например, DMA) в качестве основного компонента и предназначен для разбавления до введения с получением состава, который готов для инфузии и содержит полярный апротонный растворитель (например, DMA) только как минорный компонент; или он может представлять собой состав, который готов для инфузии, содержит полярный апротонный растворитель (например, DMA) только как минорный компонент и образуется в результате разбавления состава, в котором полярный апротонный растворитель (например, DMA) является основным компонентом. Таким образом, полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять от 0,1 до 100% об./об. состава.

Очень немногие фармацевтически приемлемые растворители растворяют достаточные количества гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, чтобы доставить терапевтически эффективную дозу

внутривенно. Из тех, которые это осуществляют, многие являются нестабильными, т.е. гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат будет осаждаться из раствора. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что растворители, которые образуют стабильный раствор, как правило, представляют собой полярные апротонные растворители, например, ДМА, ДМСО и NMP. Из тех растворителей, которые оказались способными растворять гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат, авторы изобретения обнаружили, что некоторые полярные апротонные растворители, и в частности ДМА, в особенности способны удерживать его в растворе в концентрации, необходимой для доставки требуемой дозы, когда этот раствор разбавляют водным носителем. Таким образом, применение полярных апротонных растворителей, и, в частности, ДМА, предоставляет двукратное преимущество по сравнению с другими растворителями состава, который, на удивление, делает его отличной средой для доставки гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата больным на практике и терапевтически эффективным образом.

Гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат может присутствовать в виде смеси диастереоизомеров по атому фосфора или может быть представлен в виде (S)-эпимера или в виде (R)-эпимера в по существу диастереомерно чистой форме. "По существу диастереомерно чистый" определено в описании настоящего изобретения как диастереомерная степень чистоты, составляющая выше чем приблизительно 90%. Если соединение присутствует в по существу диастереоизомерно чистой форме, гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат может иметь диастереоизомерную чистоту выше чем 95, 98, 99 или даже 99,5%.

Гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат может присутствовать в виде смеси диастереоизомеров по атому фосфора. Таким образом, введение NUC-1031 в виде смеси диастереоизомеров представляет практический и экономный способ осуществления эффективного лечения. Данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что не существует разницы в биологической эффективности между двумя изомерами.

Альтернативно, гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат 2 может присутствовать в виде (S)-эпимера 3 в по существу диастереомерно чистой форме. (S)-эпимер показывает удивительное и заметное увеличение растворимости относительно (R)-эпимера, который способствует приготовлению более подходящего состава, повышает стабильность состава и снижает риск выпадения осадка в инфузионных системах или центральном катетере. Он также способствует тому, что лекарственное средство может быть доставлено таким образом, чтобы снизить дискомфорт у больного, когда средство вводят через периферическую вену в разбавленном составе.

Состав согласно изобретению может быть предназначен для разбавления предварительно определенным количеством незадолго до введения, т.е. вплоть до 48 ч (например, вплоть до 24, 12 или 2 ч) до введения.

Состав может также содержать одно или более фармацевтически приемлемых солюбилизирующих средств, например, фармацевтически приемлемых неионных солюбилизирующих средств. Солюбилизирующие средства могут быть названы поверхностно-активными веществами. Иллюстративные солюбилизирующие средства включают полиэтиоксилированные жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот и их смеси. Подходящие солюбилизирующие средства включают полиэтиоксилированное касторовое масло (например, такое, которое продается под торговым названием Коллифор® ELP); полиэтиоксилированную стеариновую кислоту (например, такую, которая продается под торговыми названиями Solutol® или Коллифор® HS15); или полиэтиоксилированный (например, полиоксиэтилен (20)) сорбитанмоноолеат (например, такой, который продается под торговым названием Твин® 80).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения, состав включает более чем одно фармацевтически приемлемое солюбилизирующее средство.

Состав также может включать водный носитель. Состав согласно изобретению может быть готов для введения, в таком случае он обычно включает водный носитель.

Состав может быть предназначен для парентерального введения, например, для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения. Предпочтительно, состав предназначен для внутривенного введения. Введение может осуществляться через центральную вену, или оно может осуществляться через периферическую вену.

Полная доза гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в составе, подходящая для введения, будет обычно составлять от 250 мг до 3 г, например от 1 до 2 г, например приблизительно 1,5 г.

Вполне может быть, что полярный апротонный растворитель (например, ДМА) составляет 30% или более по объему состава. Таким образом, может быть, что полярный апротонный растворитель (например, ДМА) составляет 50% или более, например, 60% или более по объему состава. Полярный апротонный растворитель (например, ДМА) может составлять 95% или менее по объему состава, например, 90% или менее. Состав может также содержать водный носитель (например, солевой раствор). Водный носитель может присутствовать в количестве 50% или менее по объему состава, например, 30% или менее по объему состава. Обычно водный носитель (например, солевой раствор) будет составлять 5% или более, например 10% или более, по объему состава.

Вполне может быть, что концентрация гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в растворителе(растворителях) состава составляет 500 мг или менее на 1 мл. Вполне может быть, что концентрация составляет 100 мг или более на 1 мл. Предпочтительно, концентрация составляет от 200 до 300 мг, например, от 225 до 275 мг, например, приблизительно 250 мг на 1 мл.

Некоторые предпочтительные составы содержат:

от 30 до 95% по объему ДМА;

от 5 до 50% по объему водного носителя; и

от 100 до 400 мг (например, от 100 до 300 мг) на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Более предпочтительные составы содержат:

от 70 до 90% по объему ДМА;

от 10 до 30% по объему водного носителя (например, солевой раствор); и

от 200 до 300 мг на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Составы, описанные в предыдущих четырех параграфах, в которых полярный апротонный растворитель (например, ДМА) присутствует как основной компонент, могут быть, например, использованы для введения гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в виде смеси диастереоизомеров по атому фосфора. Они также могут быть использованы для введения гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в виде (S)-эпимера фосфата в по существу диастереомерно чистой форме. Составы, описанные в указанных пунктах, могут быть использованы путем введения (например, путем инфузии или инъекции) состава без его разбавления до введения. Они могут быть введены через центральную вену.

Альтернативно, эти составы могут быть разбавлены с получением состава, подходящего для введения через периферическую вену.

Вполне может быть, что полярный апротонный растворитель (например, ДМА) составляет 10% или более, например, 20% или более по объему состава. Таким образом, может быть, что полярный апротонный растворитель (например, ДМА) составляет 80% или менее, например, 60% или менее по объему состава. Полярный апротонный растворитель (например, ДМА) может составлять 40% или менее по объему состава. Состав может также содержать одно или более солибилизирующих средств (например, одну или более полиэтоксилированных жирных кислот). Одно или более солибилизирующих средств могут составлять 90% или менее по объему состава, например, 80% или менее по объему состава. Как правило, одно или более солибилизирующих средств будут составлять 30% или более, например, 50% или более или 60% или более по объему состава. Один предпочтительный состав содержит лекарственное средство в виде раствора в смеси 30%:70% ДМА:солибилизирующее средство.

Вполне может быть, что концентрация гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в растворителе(растворителях) состава составляет 200 мг или менее на 1 мл, например, 150 мг или менее или 120 мг или менее. Вполне может быть, что концентрация составляет 40 мг или более на 1 мл, например, 60 мг или более. Предпочтительно, концентрация составляет от 70 до 110 мг, например, приблизительно 75 мг или приблизительно 100 мг на 1 мл.

Некоторые предпочтительные составы содержат:

от 20 до 80% по объему ДМА;

от 30 до 80% по объему солибилизирующего средства или солибилизирующих средств; и

от 50 до 150 мг на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Состав может также включать водный носитель, например, в количестве от 1 до 15% по объему.

Некоторые наиболее предпочтительные составы содержат:

от 20 до 80% по объему ДМА;

от 20 до 60% по объему первого солибилизирующего средства;

от 5 до 40% по объему второго солибилизирующего средства;

от 2 до 12% водного носителя; и

от 50 до 150 мг на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Первым солибилизирующим средством может быть полиэтоксилированное касторовое масло (например, такое, которое продается под торговым названием Коллифор® ELP). Второе солибилизирующее средство может представлять собой полиэтоксилированный сорбитанмоноолеат (например, такой, который продается под торговым названием Твин® 80). Состав может также включать водный носитель, например, в количестве от 3 до 15% по объему.

Состав может содержать:

от 50 до 60% по объему ДМА;

от 20 до 30% по объему первого солибилизирующего средства;

от 8 до 15% по объему второго солибилизирующего средства;

от 4 до 10% водного носителя; и

от 75 до 125 мг на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Составы, описанные в предыдущих пяти параграфах, в которых полярный апротонный раствори-

тель (например, ДМА) присутствует как основной компонент, могут быть использованы, например, для введения гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в виде (S)-эпимера фосфата в значительной степени в диастеремерно чистой форме. Они могут также быть использованы для введения смеси R- и S-эпимеров или R-эпимера. Составы, описанные в этих параграфах, обычно разбавляют водным носителем перед введением. После разбавления, их можно вводить через периферическую вену.

Эти составы могут быть получены путем разбавления состава, который не содержит какие-либо солюбилизующие средства. Гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат может деградировать в присутствии некоторых солюбилизующих средств.

Вполне может быть, что полярный апротонный растворитель (например, ДМА) составляет 0,1% или более, например, 0,5% или более или 1% или более по объему состава. Таким образом, могут быть случаи, когда ДМА составляет 10% или менее, например, 5% или менее или 3% или менее по объему состава. Полярный апротонный растворитель (например, ДМА) может составлять 8% или менее или 2% или менее по объему состава.

Состав может также включать водный носитель (например, вода для инъекций (WFI)). Водный носитель может присутствовать в количестве 99,5% или менее по объему состава, например, 99 или 98% или менее по объему состава. Обычно водный носитель будет составлять 85% или более, например, 90% или более или 95% или более, по объему состава. Состав может также содержать одно или более солюбилизующих средств (например, одну или более полиэтоксилированных жирных кислот). Одно или более солюбилизующих средств могут присутствовать в количестве 10% или менее по объему состава, например, 7,5% или менее или 5% или менее или 3% или менее по объему состава. Как правило, одно или более солюбилизующих средств будут составлять 0,1% или более, например, 0,5% или более или 1% или более или 2% или более, по объему состава.

Вполне может быть, что концентрация гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в растворителе(растворителях) состава составляет 12,0 мг или менее на 1 мл или 10,0 мг или менее на 1 мл, например, 7,0 мг или менее или 4,5 мг или менее на 1 мл. Вполне возможно, что концентрация составляет 1,0 мг или более на 1 мл, например, 2,0 мг или более. Предпочтительно, концентрация составляет от 2,5 до 11 мг на 1 мл, например, от 3 до 7 мг на 1 мл, например, приблизительно 4,5 мг на 1 мл.

Некоторые предпочтительные составы содержат:

от 0,1 до 15% (например, от 0,5 до 5%) по объему ДМА;

от 0,1 до 15% (например, от 0,1 до 7,5%) по объему солюбилизующего средства или солюбилизующих средств;

от 85 до 99% по объему водного носителя; и

от 2,0 до 12,0 мг (например, от 2,0 до 10,0 мг) на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Некоторые наиболее предпочтительные составы содержат:

от 0,5 до 10% по объему ДМА;

от 0,2 до 4% по объему первого солюбилизующего средства;

от 0,1 до 2% по объему второго солюбилизующего средства;

от 85 до 99% по объему водного носителя; и

от 2,0 до 12,0 мг (например, от 2,0 до 10,0 мг) на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Первым солюбилизующим средством может быть полиэтоксилированное касторовое масло (например, такое, которое продается под торговым названием Коллифор® ELP). Второе солюбилизующее средство может представлять собой полиэтоксилированный сорбитанмоноолеат (например, такой, который продается под торговым названием Твин® 80).

Состав может включать:

от 0,5 до 6% по объему ДМА;

от 0,5 до 6% по объему первого солюбилизующего средства;

от 0,2 до 4% по объему второго солюбилизующего средства;

от 85 до 99% по объему водного носителя; и

от 2,0 до 12,0 мг (например, от 2,0 до 10,0 мг) на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Составы, описанные в предыдущих четырех параграфах, в которых полярный апротонный растворитель (например, ДМА) присутствует как минорный компонент, могут быть использованы, например, для введения гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в виде (S)-эпимера фосфата в значительной степени в диастеремерно чистой форме. Они могут также быть использованы для введения смеси R- и S-эпимеров или R-эпимера. Составы, описанные в этих параграфах, будут получены, как правило, путем разбавления концентрированного состава, содержащего полярный апротонный растворитель (например, ДМА), или концентрированного состава, содержащего полярный апротонный растворитель (например, ДМА) и солюбилизующее средство, водным носителем вплоть до 48 ч до введения. Полученные составы могут быть введены через периферическую вену.

В то время как составы согласно изобретению предназначены предпочтительно для парентерального введения, в некоторых вариантах осуществления изобретения они могут также вводиться перорально.

В соответствии со вторым аспектом изобретения предоставлен фармацевтический состав, содержащий:

гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат;
полярный апротонный растворитель (например, ДМА); и
необязательно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;
при этом состав предназначен для медицинского применения.

В соответствии с третьим аспектом изобретения предоставлен фармацевтический состав, содержащий:

гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат;
полярный апротонный растворитель (например, ДМА); и необязательно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;
при этом состав предназначен для лечения рака.

В соответствии с четвертым аспектом изобретения предоставлен способ лечения рака, способ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтического состава, содержащего:

гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат;
полярный апротонный растворитель (например, ДМА); и
необязательно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Способ может включать стадии:

разбавление раствора, содержащего гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат, полярный апротонный растворитель (например, ДМА) и необязательно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, водным носителем с получением состава для инфузии или инъекции; и
введение состава, предназначенного для инфузии или инъекции, субъекту путем инфузии или инъекции.

Способ может включать стадии:

разбавление раствора, содержащего гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат и полярный апротонный растворитель (например, ДМА) и необязательно водный носитель, вторым раствором, содержащим полярный апротонный растворитель (например, ДМА) и одно или более солюбилизирующих средств, с получением третьего раствора;

разбавление третьего раствора водным носителем с получением состава для инфузии или инъекции;

и

введение состава, предназначенного для инфузии или инъекции, субъекту путем инфузии или инъекции.

Второй состав может включать более одного солюбилизирующего средства. Обычно, второй состав не будет включать активное вещество.

Разбавление может быть осуществлено предварительно определенным количеством.

Исходный раствор может представлять собой состав согласно первому аспекту. Аналогичным образом, состав для инфузии или инъекции может быть составом согласно первому аспекту. Вполне может быть, что стадию введения осуществляют вплоть до 48 ч (например, вплоть до 12 или 2 ч) после стадии разбавления, например, первой или второй стадии разбавления.

Рак может представлять собой рак, выбранный из: рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака легкого, рака простаты, холангиокарциномы, рака почки, рака шейки матки, рака вилочковой железы, рака неизвестного первичного происхождения, лимфомы или лейкоза.

Способ может включать:

промывку устройства для внутривенного введения в виде центрального венозного катетера первой порцией первого состава, причем первый состав содержит:

от 30 до 95% по объему ДМА;

от 5 до 50% по объему водного носителя; и

введение второго состава больному через устройство для введения, причем второй состав содержит:

от 30 до 95% по объему ДМА;

от 5 до 50% по объему водного носителя; и

от 100 до 400 мг (например, от 100 до 300 мг) на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата; и

необязательно промывку устройства для введения второй порцией первого состава.

Обычно, первый состав не будет содержать активное вещество. В пятом аспекте изобретения предоставлен способ получения фармацевтического состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата для инфузии или инъекции, способ, включающий: разбавление раствора, содержащего гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат, полярный апротонный растворитель (например, ДМА) и необязательно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, водным носителем

с получением состава для инфузии или инъекции.

Разбавление может быть осуществлено предварительно определенным количеством.

Исходный раствор может представлять собой состав согласно первому аспекту. Аналогичным образом, состав для инфузии или инъекции может быть составом согласно первому аспекту. Вполне может быть, что стадию введения осуществляют вплоть до 48 ч (например, вплоть до 12 или 2 ч) после стадии разбавления.

Водный носитель может быть выбран из солевого раствора (например, 0,9% солевой раствор или 0,45% солевой раствор), раствора глюкозы и воды для инъекции (WFI). Предпочтительно, водный носитель представляет собой WFI. Применение WFI приводит к получению состава, который является в значительной степени изотоничным крови.

Водный носитель может содержать одно или более фармацевтически приемлемых солюбилизующих средств (также известные как поверхностно-активные вещества), например, фармацевтически приемлемое неионное солюбилизующее средство. Типичным солюбилизующим средством является полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат (продаваемый на рынке под торговым названием Твин® 80).

В соответствии с шестым аспектом изобретения предоставлен способ получения фармацевтического состава, содержащего гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат, способ, включающий:

растворение гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в полярном апротонном растворителе (например, ДМА) с получением раствора;

добавление одного или более дополнительных фармацевтических эксципиентов к раствору с получением фармацевтического состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Авторы изобретения обнаружили, что более эффективный способ выявляется в результате предварительного растворения гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в полярном апротонном растворителе (например, ДМА) и затем добавления требуемых эксципиентов, например, солюбилизующих средств.

Один или более фармацевтических эксципиентов могут включать солюбилизующее средство.

В соответствии с седьмым аспектом настоящего изобретения предоставлен фармацевтический состав, содержащий гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]-(S)-фосфат, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент. Предпочтительно, гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]-(S)-фосфат представляет собой в значительной степени диастереоизомерно чистую форму.

Состав может быть предназначен для парентерального, например, внутривенного, подкожного или внутримышечного введения. Предпочтительно, состав предназначен для внутривенного введения.

Состав может представлять собой водный состав, который необязательно также содержит полярный органический растворитель. В случае парентерального (например, внутривенного) введения, состав предпочтительно также содержит полярный органический растворитель. Состав может включать ДМСО или NMP.

Состав может также содержать циклодекстрин.

В соответствии с восьмым аспектом настоящего изобретения предоставлен фармацевтический состав, содержащий гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]-(R)-фосфат, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент. Предпочтительно, гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]-(R)-фосфат представляет собой в значительной степени диастереоизомерно чистую форму.

В соответствии с девятым аспектом изобретения предоставлен набор, который содержит:

первый состав, содержащий:

от 30 до 95% по объему ДМА;

от 5 до 50% по объему водного носителя; и

второй состав, содержащий:

от 30 до 95% по объему ДМА;

от 5 до 50% по объему водного носителя; и

от 100 до 400 мг (например, от 100 до 300 мг) на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

Первый состав, как правило, не будет содержать активное вещество. Следовательно, он, как правило, не будет содержать гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат. Первый состав может быть предоставлен в двух отдельных сосудах или в одном сосуде.

Набор согласно девятому аспекту изобретения пригоден для внутривенного введения гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата через центральный катетер. Центральный катетер промывают первым составом перед введением второго состава. Эта процедура снижает риск выпадения в осадок гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в самом устройстве для внутривенного введения или на входе в него, т.е. центральный катетер, устраняя прямой контакт активного состава с водной средой (например, промывочным солевым раствором). Центральный катетер можно также промывать первым составом после введения второго состава. Эта процедура дополнительно предотвращает осаждение.

В соответствии с десятым аспектом изобретения предоставлен набор, который включает:

первый состав, содержащий:
от 30 до 95% по объему ДМА;
от 5 до 50% по объему водного носителя; и
от 100 до 400 мг (например, от 100 до 300 мг) на 1 мл гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата; и
второй состав, содержащий:
от 20 до 80% по объему ДМА;
от 20 до 60% по объему первого солюбилизирующего средства;
от 10 до 40% по объему второго солюбилизирующего средства.

Как правило, второй состав не будет содержать какое-либо активное вещество. Набор является пригодным для приготовления составов, подходящих для периферического введения. Первый состав разбавляют вторым составом за 48 ч, например, за 24 ч до введения с образованием третьего состава. Третий состав дополнительно разбавляют водным носителем перед введением до желаемой концентрации с получением состава, который используют для введения больному путем инфузии или инъекции. Для получения составов, пригодных для периферического введения, которые являются стабильными в отношении выпадения в осадок гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, как правило, желательно включить в состав солюбилизирующие средства. Однако гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат может подвергаться деградации в присутствии таких солюбилизирующих средств. Таким образом, двухстадийный способ разбавления, в некоторых вариантах осуществления изобретения, является предпочтительным средством, с помощью которого можно получить составы для периферического введения.

Подробное описание изобретения

По всему описанию, термин S-эпимер или S-диастереоизомер относится к гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]-(S)-фосфату. Аналогично, по всему описанию, термин R-эпимер или R-диастереоизомер относится к гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]-(R)-фосфату.

Термин "солевой раствор" предназначен для обозначения водного раствора хлорида натрия. Солевые растворы согласно настоящему изобретению обычно стерильные, и концентрация, как правило, является подходящей для использования при парентеральном введении. Подходящие концентрации составляют вплоть до 2% мас./об. или вплоть до 1% мас./об. Для оптимизации осмолярности, различные концентрации солевого раствора можно использовать в составах согласно изобретению, например, 0,9 или 0,45%.

Составы согласно настоящему изобретению могут быть использованы в лечении человеческого организма. Они могут быть использованы в лечении организма животных. В частности, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения сельскохозяйственных животных, таких как домашний скот. Альтернативно, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения домашних животных, таких как кошки, собаки и т.д.

Соединения в составах согласно изобретению могут быть получены, сохранены и/или введены в виде фармацевтически приемлемой соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, аминосульфоновая и бромистоводородная кислоты, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, слизевая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, этилендиаминтетрауксусная, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, таниновая, аскорбиновая и валериановая кислоты. Подходящие соли оснований образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Полусоли кислот и оснований могут также быть образованы, например, полусульфатные, полуюксалатные и полуюксалатные соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения, особенно таких, которые используют S-эпимер, соединение представлено в виде HCl-соли или полуюксалатной соли. Предпочтительно, соединения согласно изобретению не представлены в виде соли, т.е. они представлены в виде свободного основания/свободной кислоты.

Относительно указанных выше составов согласно изобретению, вводимые дозировки будут, конечно, изменяться в зависимости от используемого соединения, точного способа введения, желаемого лечения и указанного нарушения. Уровни дозировки, частота дозирования и продолжительность лечения соединениями согласно изобретению, как полагают, отличаются в зависимости от состава и клинического показания, возраста и сопутствующих медицинских состояний больного. Размер дозы для терапевтических целей соединений согласно изобретению будет, естественно, изменяться в соответствии с природой и тяжестью состояний, возрастом и полом животного или больного и способом введения, по хорошо известным принципам медицины.

Фармацевтический состав обычно принимает форму композиции, в которой активные соединения или их фармацевтически приемлемые соли находятся в комбинации с фармацевтически приемлемым

адьювантом, разбавителем или носителем. Одним таким фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем в составах согласно изобретению является полярный апротонный растворитель. Соответствующие процедуры для выбора и приготовления подходящих фармацевтических составов описаны, например, в "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Составы могут быть подходящими для местного применения (например, к коже или мочевому пузырю), для перорального введения или для парентерального (например, внутривенного введения).

Любые растворители, используемые в фармацевтических составах согласно изобретению, должны быть фармацевтической степени чистоты, под которой подразумевают, что они имеют спектр примеси, который оказывается подходящим для введения (например, внутривенного введения) людям.

Для перорального введения, составы согласно изобретению могут содержать активное соединение, смешанное с адьювантом или носителем, например, лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом; крахмалом, например, картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производным целлюлозы; связующим веществом, например, желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим веществом, например, стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и тому подобное, и затем могут быть прессованы в таблетки. Если требуется получить покрытые оболочкой таблетки, сердцевинки, приготовленные как описано выше, могут быть покрыты концентрированным раствором глюкозы, который может включать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк и двуокись титана. Альтернативно, таблетка может быть покрыта подходящим полимером, растворенным в легко улетучиваемом органическом растворителе.

Для получения мягких желатиновых капсул, активное соединение может быть смешано, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с использованием любого из описанных выше эксципиентов для таблеток. Кроме того, жидкие или полутвердые составы, содержащие активные соединения, могут быть заключены в твердые желатиновые капсулы.

Жидкие препараты для перорального применения могут быть в виде сиропов или суспензий, например, растворов, содержащих соединение согласно изобретению, равновесие в которых устанавливается добавлением сахара и смеси этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необязательно такие жидкие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, подсластители (такие как сахарин), консерванты и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя или другие эксципиенты, известные специалистам в данной области техники.

Предпочтительно, тем не менее, составы согласно изобретению предназначены для парентерального (например, внутривенного) введения или для разбавления с образованием состава для парентерального (например, внутривенного) введения. Для парентерального (например, внутривенного) введения, активные соединения могут быть введены в виде стерилизованного водного или масляного раствора. Предпочтительно, активные соединения вводят в виде стерилизованного водного раствора.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 мас.%, (процентное отношение по массе) гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, более предпочтительно от 0,05 до 80 мас.%. гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, еще более предпочтительно от 0,10 до 70 мас.%, гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, и даже более предпочтительно от 0,10 до 50 мас.%. гемцитабин[фенилбензокси-L-аланинил)]фосфата, все проценты по массе от веса всей композиции.

Было показано, что циклодекстрины находят широкое применение в доставке лекарственного средства (Rasheed et al., Sci. Pharm., 2008, 76, 567-598). Циклодекстрины представляют собой семейство циклических олигосахаридов. Они действуют как "молекулярная клетка", которая инкапсулирует молекулы лекарственного средства и изменяет свойства этих молекул лекарственного средства, такие как растворимость. Циклодекстрины включают (α -1,4)-связанные α -D-глюкопиранозные единицы.

Циклодекстрины могут включать 6, 7 или 8 глюкопиранозных единиц (обозначенные, как α -, β - и γ -циклодекстрины, соответственно). Циклодекстрины, используемые в фармацевтических составах, часто представляют собой β -циклодекстрины. Боковые гидроксильные группы могут быть алкилированы C₁-C₆ замещенной или незамещенной алкильной группой. Примерами циклодекстринов являются α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β -CD), натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, частично метилированный β -циклодекстрин. Составы согласно изобретению могут также включать по меньшей мере один циклодекстрин.

Настоящее изобретение также включает составы всех фармацевтически приемлемых меченных изотопами форм соединения, где один или более атомов заменены атомами, имеющими одинаковый атомный номер, но атомная масса или массовое число которых отличаются от атомной массы или массового числа преобладающего изотопа, обычно встречаемого в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения согласно изобретению, включают изотопы водорода, такие как ²H и ³H, углерода, такие как ¹¹C, ¹³C и ¹⁴C, хлора, такие как ³⁶Cl, фтора, такие как ¹⁸F, йода, такие как ¹²³I и ¹²⁵I, азота, такие как ¹³N и ¹⁵N, кислорода, такие как ¹⁵O, ¹⁷O и ¹⁸O, фос-

фора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые изотопно меченные соединения, например, такие, которые включают радиоактивный изотоп, являются пригодными в лекарственных средствах и/или в исследованиях распределения субстрата в тканях. Радиоактивный изотоп водорода тритий, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , являются наиболее пригодными изотопами для этой цели, исходя из легкости их включения и доступных средств определения.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может привести к определенным терапевтическим преимуществам, возникающим в результате более высокой метаболической устойчивости, например, повышения времени полужизни *in vivo* или снижения требований к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах.

Обычно, меченные изотопами соединения могут быть приготовлены соответствующими способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способам, описанным с использованием соответствующего меченного изотопом реагента вместо ранее используемого немеченного изотопом реагента.

Способ лечения или состав, предназначенный для лечения рака, лимфомы или лейкоза, может включать, в дополнение к составам согласно изобретению, общепринятые операцию или радиотерапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать введение одного или более других активных средств.

В случаях, когда дополнительное активное средство вводят как часть способа лечения согласно изобретению, такое комбинированное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного дозирования индивидуальных компонентов лечения. Такие комбинированные лекарственные средства включают соединения согласно данному изобретению в терапевтически эффективном диапазоне дозирования, описанном выше, и одно или более другое фармацевтически активное средство(средства) в рамках утвержденного диапазона дозирования.

Таким образом, фармацевтические составы согласно изобретению могут включать другое активное средство.

Одно или более другие активные средства могут представлять собой одну или более из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативные/антинеопластические лекарственные средства и их комбинации, такие как алкилирующие средства (например, циклофосфамид, азотистый иприт, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоломид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, подобные 5-фторурацилу и тегафуру, ралтитрексид, метотрексат, пеметрексед, цитозина арабинозид и гидроксимочевина); антибиотики (например, антрациклины, подобные адриаамицину, блеомицину, доксорубицину, дауномицину, эпирубицину, идарубицину, митомицину-С, дактиномицину и митрамицину); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, подобные винкристину, винбластину, виндезину и винорелбину, и таксоиды, подобные таксолу и таксотеру, и ингибиторы полокиназы); протеасомные ингибиторы, например, карфилзомиб и бортезомиб; терапия интерфероном; и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, подобные этопозиду и тенипозиду, амсакрин, топотекан, митоксантрон и камптотецин);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например, такие как анастрозол, летрозол, воразол и экземестан) и ингибиторы 5α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) средства против инвазии, например, дазатиниб и босутиниб (SKI-606), и ингибиторы металлопротеиназ, ингибиторы функции рецепторов активатора плазминогена урокиназного типа или антитела к гепараназе;

(iv) ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста, например, анти-erbB2 антитело трастузумаб [герцептинTM], анти-EGFR антитело панитумумаб, анти-erbB1 антитело цетуксимаб, ингибиторы тирозинкиназы, например, ингибиторы семейства рецепторов эпидермального фактора роста (например, ингибиторы семейства EGFR с тирозинкиназной активностью, такие как гефинитиб, эрлотиниб и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы erbB2 тирозинкиназы, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы семейства факторов роста инсулина; модуляторы белков-регуляторов клеточного апоптоза (например, ингибиторы Bcl-2); ингибиторы семейства факторов роста тромбоцитов, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонин протеинкиназ (например, ингибиторы сигнального пути по Ras/Raf-каскаду, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например, сорафениб, типифарниб и лонафарниб), ингибиторы системы клеточных сигналов через MEK и/или АКТ киназы, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы CSF-1R киназы,

рецептор IGF, ингибиторы киназ; ингибиторы киназы Аврора и ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(v) антиангиогенные средства, такие как средства, которые ингибируют действие фактора роста эндотелия сосудов, [например, антитело против фактора роста эндотелия сосудов бевацизумаб (авастин™); талидомид; леналидомид; и, например, ингибитор рецептора VEGF с тирозинкиназной активностью, такой как вандетаниб, ваталаниб, сунитиниб, акситиниб и пазопаниб;

(vi) методы генной терапии, включающие, например, методы замены аномальных генов, таких как p53 или аномальный ген BRCA1 или BRCA2;

(vii) методы иммунотерапии, включающие, например, терапию антителами, такими как алемтузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан (зевалин®) и офтатумумаб; интерфероны, такие как интерферон α ; интерлейкины, такие как IL-2 (альдеслейкин); ингибиторы интерлейкина, например, ингибиторы IRAK4; противораковые вакцины, включающие вакцины для профилактики и лечения, такие как вакцины против HPV, например, гардасил, церварикс, онкофаг и сипулейцел-Т (Provenge); и модуляторы толл-подобного рецептора, например, агонисты TLR-7 или TLR-9;

(viii) цитотоксические средства, например, флударабин (флудара), кладрибин, пентостатин (Nipent™);

(ix) стероиды, такие как кортикостероиды, включающие глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например, аклометазон, аклометазона дипропионат, альдостерон, амцинонид, беклометазон, беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, бетаметазона натрия фосфат, бетаметазона валерат, будесонид, клобетазон, клобетазона бутират, клобетазона пропионат, клопреднол, кортизон, кортизона ацетат, кортивазол, дезоксикортон, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, дексаметазона изоникотинат, дифторкортолон, флуоклоролон, флуметазон, флунизолид, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортина бутил, флуорокортизон, флуорокортолон, флуорокортолона капроат, флуорокортолона пивалат, флуорометолон, флупредниден, флупреднидена ацетат, флурандренолон, флутиказон, флутиказона пропионат, галцинонид, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона бутират, гидрокортизона ацепонат, гидрокортизона бутепрат, гидрокортизона валерат, икометазон, икометазона энбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон, параметазон, мометазона фууроата моногидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортола пивалат, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолоновый спирт и их соответствующие фармацевтически приемлемые производные. Можно использовать комбинацию стероидов, например, комбинацию двух или более стероидов, описанных в этом параграфе;

(x) направленная терапия, например, ингибиторами PI3Kd, например, иделалисибом и перифозинном; или соединениями, которые ингибируют PD-1, PD-L1 и CAR T.

Одним или более другими активными средствами может также быть антибиотик.

В качестве иллюстративного примера, диастереомерная смесь гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата может быть получена согласно способам синтеза, описанным в международной публикации WO2005/012327, или они описаны в "Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development", Slusarczyk et al.; J. Med. Chem.; 2014, 57, 1531-1542.

(R)- и (S)-изомеры гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата можно разделить посредством ВЭЖХ при следующих условиях:

Оборудование: серия хроматографов Agilent 1200™ с детектором DAD.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Chiralpak AD™ 250×4,6 мм ID (нормальная фаза).

Температура: температура окружающей среды.

Размер частицы: 20 мкм.

Подаваемый материал: растворен в MeOH; 10 г/л.

Растворитель: n-гептан/ИПС 10->50% ИПС.

(S)-эпимер элюируется за 8,6 мин, и (R)-эпимер элюируется за 10,3 мин.

Индивидуальные изомеры могут быть охарактеризованы при использовании следующих методов характеристики: спектры ЯМР протонный (^1H), углеродный (^{13}C), фосфорный (^{31}P) и фторный (^{19}F) записывали на спектрометре Bruker Avance 500 при 25°C. Спектры автоматически калибруются по пику дейтерированного растворителя, и все спектры ^{13}C ЯМР и ^{31}P ЯМР показали подавление спин-спинового взаимодействия с протонами. Было показано, что чистота конечных соединений составляет >95%, исходя из анализа ВЭЖХ с использованием Varian Polaris C18-A (10 мкм) в качестве аналитической колонки с градиентом элюирования $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ от 100/0 до 0/100 за 35 мин. Анализ ВЭЖХ проводили с помощью жидкостного хроматографа Varian Prostar (LC Workstation-Varian prostar 335 LC детектор).

2'-Дезокси-2',2'-дифтор-D-цитидин-5'-O-[фенил(бензилокси-L-аланинил)]-(S)-фосфат 3.

(ES+) m/z, найдено: (M+Na⁺) 603,14. C₂₅H₂₇F₂N₄O₈NaP рассчитано: (M⁺) 580,47.

^{31}P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_{P} 3,66.

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ_{H} 7,58 (д, J=7,5 Гц, 1H, H-6), 7,38-7,32 (м, 7H, ArH), 7,26-7,20 (м, 3H,

ArH), 6,24 (т, J=7,5 Гц, 1H, H-1'), 5,84 (д, J=7,5 Гц, 1H, H-5), 5,20 (AB система, Jab=12,0 Гц, 2H, OCH₂Ph), 4,46-4,43 (м, 1H, H-5'), 4,36-4,31 (м, 1H, H-5'), 4,25-4,19 (м, 1H, H-3'), 4,07-4,00 (м, 2H, H-4', CHCH₃), 1,38 (д, J=7,2 Гц, 3H, CHCH₃).

¹⁹F ЯМР (470 МГц, MeOD): δ_F-118,0 (д, J=241 Гц, F), 120,24 (уш.д, J=241 Гц, F).

¹³C ЯМР (125 МГц, MeOD): δ_C 174,61 д d, ³J_{C-P}=5,0 Гц, C=O, сложный эфир), 167,63 (C-NH₂), 157,74 (C=O основание), 152,10 (д, ²J_{C-P}=7,0 Гц, C-Ar), 142,40 (CH-основание), 137,22 (C-Ar), 130,90, 129,63, 129,39, 129,32, 126,32 (CH-Ar), 124,51 (д, ¹J_{C-F}=257 Гц, CF₂), 121,47, 121,43 (CH-Ar), 96,67 (CH-основание), 85,92 (уш. сигнал, C-1'), 80,31 (C-4'), 71,27 (кажущийся т, ²J_{C-F}=23,7 Гц, C-3'), 68,03 (OCH₂Ph), 65,73 (д, ²J_{C-P}=5,30 Гц, C-5'), 51,66 (CHCH₃), 20,42 (д, ³J_{C-P}=6,25 Гц, CHCH₃).

ВЭЖХ с обращенной фазой, элюирование H₂O/MeOH от 100/0 до 0/100 в течение 35 мин, показан один пик диастереоизомера с t_R=22,53 мин.

2'-Дезокси-2',2'-дифтор-D-цитидин-5'-O-[фенил(бензилокси-L-аланинил)]-(R)-фосфат 4.

(ES⁺) m/z, найдено: (M+Na⁺) 603,14. C₂₅H₂₇F₂N₄O₈NaP рассчитано: (M⁺) 580,47.

³¹P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_P 3,83.

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ_H 7,56 (д, J=7,5 Гц, 1H, H-6), 7,38-7,31 (м, 7H, ArH), 7,23-7,19 (м, 3H, ArH), 6,26 (т, J=7,5 Гц, 1H, H-1'), 5,88 (д, J=7,5 Гц, 1H, H-5), 5,20 (с, 2H, OCH₂Ph), 4,49-4,46 (м, 1H, H-5'), 4,38-4,34 (м, 1H, H-5'), 4,23-4,17 (м, 1H, H-3'), 4,07-4,01 (м, 2H, H-4', CHCH₃), 1,38 (д, J=7,2 Гц, 3H, CHCH₃).

¹⁹F ЯМР (470 МГц, MeOD) : δ_F-118,3 (д, J=241 Гц, F), -120,38 (уш.д, J=241 Гц, F).

¹³C ЯМР (125 МГц, MeOD): δ_C 174,65 (д, ³J_{C-P}=5,0 Гц, C=O, сложный эфир), 167,65 (C-NH₂), 157,75 (C=O основание), 152,10 (д, ²J_{C-P}=7,0 Гц, C-Ar), 142,28 (CH-основание), 137,50 (C-Ar), 130,86, 129,63, 129,40, 129,32, 126,31 (CH-Ar), 124,50 (д, ¹J_{C-F}=257 Гц, CF₂), 121,44, 121,40 (CH-Ar), 96,67 (CH-основание), 85,90 (уш. сигнал, C-1'), 80,27 (C-4'), 71,30 (кажущийся т, ²J_{C-F}=23,7 Гц, C-3'), 68,02 (OCH₂Ph), 65,50 (C-5'), 51,83 (CHCH₃), 20,22 (д, ³J_{C-P}=7, 5 Гц, CHCH₃).

ВЭЖХ в обращенной фазе, элюирование H₂O/MeOH от 100/0 до 0/100 в течение 35 мин, показан один пик диастереоизомера с t_R=21,87 мин.

По всему описанию и формуле настоящего изобретения слова "содержать" и "содержит" и их вариации означают "включая, но не ограничиваясь", и они не предназначены (и не) исключать другие фрагменты, добавки, компоненты, целые числа или стадии. По всему описанию и формуле настоящего изобретения, форма единственного числа охватывает множественное число, если контекст не требует иного.

Отличительные признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с определенным аспектом, вариант осуществления изобретения или примером изобретения следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту осуществления изобретения или примеру, описанным в данном документе, за исключением случаев несовместимости с ними. Все из характеристик, раскрытых в данном описании (включая прилагаемую формулу изобретения, реферат и чертежи), и/или все из стадий любого способа или процесса, раскрываемые таким образом, могут быть объединены в любую комбинацию, за исключением тех комбинаций, где, по меньшей мере, некоторые из таких характеристик и/или стадий, являются взаимоисключающими. Изобретение не ограничивается деталями любого из вышеуказанных вариантов осуществления изобретения. Изобретение распространяется на любое новое изобретение или любую новую комбинацию характеристик, раскрытых в данном описании (включая любую прилагаемую формулу изобретения, реферат или чертежи), или на любое новое изобретение или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, раскрытых таким образом.

Внимание читателя направлено на все публикации и документы, которые поданы одновременно с или до этого описания в связи с этой заявкой, и которые открыты для публичного ознакомления с этим описанием, и содержание всех таких публикаций и документов включено в данное описание посредством ссылки.

Следующие сокращения использованы в данном описании:

АФИ - активный фармацевтический ингредиент, т.е. гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат.

ДМА - диметилацетамид.

ДМФА - N,N-диметилформамид.

ДМСО - диметилсульфоксид.

ИПС - изопропиловый спирт.

NMP - N-метилпирролидон.

ПЭГ - полиэтиленгликоль.

Пример 1. Разработка состава первого поколения.

Гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат (NUC-1031; 2) был получен в виде смеси диастереоизомеров фосфата способом, описанным в Международной публикации WO2005/012327.

Все эксперименты примера 1 осуществляли с использованием NUC-1031 в виде смеси диастереоизомеров фосфата.

Растворимость NUC-1031 определяли в диапазоне фармацевтически приемлемых систем растворителей. Принятый протокол был следующий:

небольшой объем, 1-2 мл, каждой системы растворителей был приготовлен, и масса изучаемого соединения была добавлена. Растворы перемешивали в течение приблизительно 4 ч, и затем 0,45 мкл раствора фильтровали через мембранный фильтр. Затем, концентрацию изучаемого соединения определяли в фильтрате методом ВЭЖХ.

На основании режима дозирования гемцитабина, используемого в лечении рака поджелудочной железы, скорректированная доза NUC-1031 должна составлять приблизительно 3200 мг, доставляемая в виде инфузии раз в неделю. В качестве показателя требуемого уровня растворимости, приняв расчетное значение объема инфузионного раствора за 500 мл, требуемая растворимость NUC-1031 должна составлять >6 мг/мл в инфузионной жидкости. Однако этот уровень растворимости является только указанием, и более низкие уровни растворимости могут все же обеспечить эффективные терапии.

Табл. 1 демонстрирует уровень растворимости гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата 2 в ряде растворителей, подходящих для внутривенного введения.

Таблица 1

Растворитель	Внешний вид	Анализ (мг/мл)
Этанол	Быстро сольбилизируется, после 30 минут осаждается с образованием белой пасты	
Глицерин	АФИ очевидный	
Пропиленгликоль	Осадок появляется после 30 минут	371
ПЭГ 400	Осадок появляется после 30 минут	385
NMP	Прозрачный раствор	>207
ДМСО	Прозрачный раствор	>217
ДМА	Прозрачный раствор	>656

ДМСО, ДМА и NMP, которые все являются полярными апротонными растворителями, способствуют стабильности растворов.

После разбавления 1:1 водой или солевым раствором, составы с NMP и ДМА не проявляют каких-либо признаков осаждения. В табл. 2 приведена растворимость NUC-1031 в ряде растворителей при разбавлении. ДМА способствует достижению достаточной растворимости для введения требуемой дозы.

Табл. 2 демонстрирует уровень растворимости NUC-1031 в ряде растворителей при разбавлении.

Таблица 2

Растворитель количество NUC-1031	Растворитель Солевой раствор (0,9%)	Внешний вид	NUC-1031 мг/мл, анализ фильтрата ВЭЖХ	Выход от теоретического	Появление добавочного осадка при хранении фильтрата при КТ ≥24 ч
ПЭГ 400, 91,2 мг/мл	1:1	Прозрачный раствор	Нет данных	Нет данных	Да
ПЭГ 400, 91,2 мг/мл	1:2	Осадок выражен	16,2	53%	Да
ПЭГ 400, 91,2 мг/мл	1:2*	Слегка мутный раствор	18,8	62%	Да
ПЭГ 400, 45,6 мг/мл	1:1,5*	Прозрачный раствор	Нет данных	Нет данных	Да
ПЭГ 400, 45,6 мг/мл	1:2*	Прозрачный раствор	Нет данных	Нет анализа	Да
ПЭГ 400, 45,6 мг/мл	1:2,5*	Осадок, из раствора также выпал осадок после фильтрации	10,5	80%	Да

ДМА 92,5 мг/мл	1:1 глюкоза	Прозрачный раствор	47,3	102%	Нет
ДМА 92,5 мг/мл	1:2 глюкоза	Слегка мутный раствор	29,7	96%	Да
ПЭГ 400, 87,7 мг/мл	1:1 глюкоза	Слегка мутный раствор	46,1	105%	Да
ПЭГ 400, 87,7 мг/мл	1:2 глюкоза	Мутный раствор/осадок	17,4	60%	Нет
НМР 115,0 мг/мл	1:1 солевой раствор	Слегка мутный раствор	60,0	104%	Нет
НМР 115,0 мг/мл	1:2 солевой раствор	Слегка мутный раствор	40,5	106%	Да
НМР 115,0 мг/мл	1:1 глюкоза	Слегка мутный раствор	58,5	102%	Нет
НМР 115,0 мг/мл	1:2 глюкоза	Слегка мутный раствор	39,6	103%	Да
ДМА 91,6 мг/мл	1:1	Прозрачный раствор	47,0	103%	
ДМА 91,6 мг/мл	1:2	Слегка мутный раствор	30,2	99%	
ДМА 91,6 мг/мл	1:3	Осаждение выражено	14,8	65%	
ДМА 91,6 мг/мл	1:2*	Вначале прозрачный раствор ≥30 мин легкий осадок	30,9	101%	
ДМА 91,6 мг/мл	1:3*	Осаждение выражено	15,2	66%	
ДМА 73,3 мг/мл	1:3*	Осаждение выражено	14,7	80%	
ДМА 55,0 мг/мл	1:3*	Слегка мутный раствор	13,9	101%	
ДМА 45,8 мг/мл	1:3*	Прозрачный раствор	11,5	100%	
ДМА 45,8 мг/мл	1:3,5*	Прозрачный раствор	Нет данных	Нет данных	
ДМА 45,8 мг/мл	1:4*	Вначале прозрачный раствор, осаждается ≥30 мин, при перемешивании осадок растворяется	8,4	92%	
ДМА 45,8 мг/мл	1:4,5*	Слегка мутный раствор	7,2	87%	

* 0,9% солевой раствор, содержащий 0,13% Твин 80.

Влияние разбавления на растворимость в ДМА.

Табл. 2.1 демонстрирует влияние разбавления водным раствором на растворимость в ДМА.

Таблица 2.1

Раствор	Анализ (мг/мл)	Осаждение >24 часов
100% ДМА	592	Нет
95:5 ДМА:0,9% солевой раствор	518	Нет
90:10 ДМА:0,9% солевой раствор	483	Нет
80:20 ДМА:0,9% солевой раствор	386	Да
70:30 ДМА:0,9% солевой раствор	339	Да
60:40 ДМА:0,9% солевой раствор	293	Да
50:50 ДМА:0,9% солевой раствор	66	Да

Указанные выше составы в растворах с ДМА также оценивали в отношении физической стабильно-

сти в течение более длительного времени, и результаты представлены в табл. 2а.

Таблица 2а

Раствор в 0,9% солевом растворе	Анализ (мг/мл)	Осаждение (2 недели)
80:20 ДМА	304	Да
80:20 ДМА	272	Нет
80:20 ДМА	315	Да
80:20 ДМА	270	Да
85:15 ДМФ	338	Нет

После экспериментов, описанных выше, состав, содержащий 250 мг NUC-1031 в 80:20 ДМА:0,9% солевом растворе в 5-мл сосудах, использовали в клинических испытаниях. Состав, оказавший благоприятное лечение в клиническом испытании, необходимо было вводить лишь посредством центрального катетера из-за боли при инъекции.

Далее выявляли состав, допускающий введение через периферические вены.

Пример 2.

Эксперименты примеров 2-6 осуществляли, используя (S)-эпимер NUC-1031.

Смешивание компонентов.

NUC-1031 использовали для приготовления девяти различных составов с ДМА и ко-эксципиентом, как описано в табл. 3.

Таблица 3
Составы, содержащие NUC-1031

Состав	Масса NUC-1031	ДМА Объем	Ко-эксципиент	Ко-эксципиент Объем
А	1 г	3 мл	Коллифор® EL	7 мл
В	1 г	4 мл	Коллифор® EL	6 мл
С	1 г	3 мл	Коллифор® ELP	7 мл
Д	1 г	4 мл	Коллифор® ELP	6 мл
Е	1 г	3 мл	Коллифор® HS15	7 мл
Ф	1 г	4 мл	Коллифор® HS15	6 мл
Г	1 г	4 мл	ПЭГ 400	6 мл
Н	1 г	4 мл	ПЭГ 300	6 мл
Т	1 г	4 мл	Полиэтиленгликоль	6 мл

АФИ использовали для приготовления состава следующим способом.

1. ДМА добавляли к NUC-1031 в стеклянном сцинтилляционном флаконе. Наблюдали быстрое растворение АФИ.

2. Ко-эксципиент добавляли вторым и быстро смешивали (менее чем за минуту), используя вортекс-миксер (Whirlmixer, Fisher brand).

Было найдено, что этот способ оказался более эффективным способом приготовления состава АФИ, чем растворение NUC-1031 в смеси ДМА и ко-эксципиента. Растворение NUC-1031 в смеси, тем не менее, приводит к получению состава АФИ, но способ является менее эффективным.

Все изучаемые составы были прозрачными растворами, которые оставались стабильными (на глаз) в течение нескольких дней (>7 дней).

Было отмечено, что АФИ вносит вклад в объем состава. Обычный состав в указанном исследовании имеет объем 10,6-10,7 мл (концентрация АФИ составляет 93-94 мг/мл).

Пример 3. Исследования инфузионного раствора.

Исследовали растворимость составов NUC-1031 в инфузионных растворах. При клинических исследованиях предполагалось солюбилизировать 2 г АФИ в 500 мл инфузионного раствора (4 мг/мл). Описанные выше составы разбавляли с получением инфузионного раствора с концентрацией АФИ чуть выше (4,6-4,7 мг/мл), чтобы представлять собой наиболее неблагоприятный сценарий. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Растворимость составов NUC-1031 в инфузионных растворах (о=осадок; п=прозрачный раствор)

Состав	Инфузионный раствор	T=0 часы	T=2 часа	T=4, 5 часа	T=7 часов	T=24 часа
A	0,45% солевой раствор	п	п	п	п	о
B	Вода для инъекций	п	п	о	о	о
C	0,45% солевой раствор	п	п	п	о	о
D	Вода для инъекций	п	п	о	о	о
E	0,45% солевой раствор	п	п	п	п	о
F	Вода для инъекций	п	п	п	п	п
G	Вода для инъекций	о	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
H	Вода для инъекций	о	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
I	Вода для инъекций	о	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Составы В и F были выбраны для исследований инфузионных мешков.

Пример 4. Исследования, выполненные с применением инфузионных мешков.

Составы В и F (5 мл каждого) впрыскивали в 100-мл мешки WFI Baxter Viaflo®. Мешки Viaflo® были изготовлены из пластического материала без ПВХ. Это исключает риск вымывания токсичных фталатных соединений.

Таблица 5

Растворимость составов В и F в инфузионных мешках WFI (о=осадок; п=прозрачный раствор)

Состав	Раствор для инфузии	T=0	T=2 часа	T=24 часа
Состав В: АФИ - 1 г, ДМА - 4 мл, Коллифор® EL - 6 мл	Вода для инъекций	п	п	о
Состав F: АФИ - 1 г, ДМА - 4 мл, Коллифор® HS15-6 мл	Вода для инъекций	п	п	о

Описанные выше результаты показывают, что могут быть получены составы, содержащие ДМА, которые, при разбавлении водным носителем, способны оставаться стабильными в течение длительного времени, достаточного для введения больному. Составы могут быть разбавлены до тех пор, пока ДМА представляет собой относительно небольшой компонент (1-2%), причем большая часть оставшегося растворителя представляет собой воду без гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, выпадающего в осадок из раствора.

Пример 5. Исследования стабильности дополнительных составов.

Ряд дополнительных составов (S)-изомера гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата получали и исследовали (табл. 6).

Таблица 6
Дополнительные составы (S)-изомера

Состав	Заданная концентрация (мг/мл)	АФИ масса* (г)	Состав Объем (мл)	Экспциенты
Ж	75	1,90	25	30% ДМА, 70% Коллифор® ELP
к	75	1,90	25	40% ДМА, 60% Коллифор® ELP
Л	75	1,89	25	50% ДМА, 50% Коллифор® ELP
М	75	1,89	25	50% ДМА, 50% Твин® 80
Н	100	2,53	25	30% ДМА, 70% Коллифор® ELP
о	100	2,54	25	40% ДМА, 60% Коллифор® ELP
Р	100	2,54	25	50% ДМА, 50% Коллифор® ELP
Q	100	2,53	25	50% ДМА, 50% Твин® 80

* Фактическая масса АФИ, приводящая к активности 99,1% АФИ.

Для каждого состава АФИ вначале солибулизировали в ДМА и затем доводили до объема в мерной лабораторной колбе либо Коллифором® ELP, либо твином® 80. Коллифор® ELP расплавляли, применяя минимальное количество тепла, требуемого для достижения плавления (50°C в печи, 10 мин).

Фильтрация и наполнение.

Составы фильтровали вручную через фильтрующий шприц в 2-мл флаконы из прозрачного стекла.

Составы претерпевали обратное давление во время фильтрации, что делало физически трудным пропускать раствор через данный фильтр и что способствовало потере образца. Чем выше концентрация Коллифора® ELP в составе, тем выше обратное давление, испытываемое в течение фильтрования.

Свободное пространство наполненных флаконов продували азотом перед герметичным закрытием 13-мм пробкой компании West и обжиманием алюминиевым колпачком.

Все флаконы хранили при 2-8°C в течение 3 дней до T=0 испытания и приведения в стабильное состояние. Образование осадка или геля не наблюдали в любом из флаконов.

Стабильность.

Для каждого состава, четыре флакона проверяли относительно стабильности при 25°C и четыре флакона при 2-8°C.

Внешний вид - партии материала 1-3 и 5-7 соответствовали описанию "прозрачный бесцветный раствор, без видимых частиц", при T=0 и 1 месяц при всех условиях хранения. Партии 4 и 8 соответствовали описанию "прозрачный желтый раствор, без видимых частиц", при T=0 и 1 месяц при всех условиях хранения.

Анализ и соответствующие вещества.

Образцы анализировали, используя анализ и соответствующие вещества, методом ADP173 vs. 04 для NUC-1031. Для образцов с концентрацией 100 мг/мл, 200 мкл переносили в 20-мл мерную лабораторную колбу пипеткой прямого вытеснения и разбавляли до объема разбавителем. Для образцов с концентрацией 75 мг/мл, 250 мкл переносили в 20-мл мерную лабораторную колбу пипеткой прямого вытеснения и разбавляли до объема разбавителем.

Таблица 7
Анализ стабильности при 2-8°C

Состав	Анализ (мг/мл)	
	T=0	2-8°C T=1 месяц
Ж	77,43	73,96
к	78,56	74,82
Л	75,59	75,90
М	74,21	71,73

N	108,27	101,05
O	95,09	97,97
P	96,48	95,75
Q	94,95	73,90

Таблица 8
Анализ стабильности при 25°C/60% относительной влажности

Состав	Анализ (мг/мл)	Анализ (мг/мл)
	T=0	25°C/60% RH, T=1 месяц
J	77,43	73,90
K	78,56	74,74
L	75,59	75,94
M	74,21	64,80
N	108,27	103,76
O	95,09	98,51
P	96,48	97,70
Q	94,95	89,05

Затем, составы разводили в 0,45% солевом растворе, и стабильность оценивали, как указано в табл. 9.

Таблица 9
Стабильность состава в 0,45% солевом растворе

Состав	Экципиенты	Концентрация	pH	Осмолярность (мОсмоль/кг)	Наблюдение T=6 часов	Наблюдение T=24 часа
		ДФИ в 0,45% солевом растворе (мг/мл)				
J	30% ДМА, 70% Коллифора® ELP	3	6,2	281	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
K	40% ДМА, 60% Коллифора® ELP	3	6,3	316	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
L	50% ДМА, 50% Коллифора® ELP	3	6,5	371	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
M	50% ДМА, 50% Твина® 80	3	7,1	377	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
N	30% ДМА, 70% Коллифора® ELP	5	6,3	292	Прозрачный раствор	Осадок - малое количество
O	40% ДМА, 60% Коллифора® ELP	5	6,3	458	Прозрачный раствор	Осадок - малое количество
P	50% ДМА, 50% Коллифора® ELP	5	6,3	437	Прозрачный раствор	Осадок - большое количество
Q	50% ДМА, 50% Твина® 80	5	7,0	471	Прозрачный раствор	Твердый гель

Полученные результаты свидетельствуют о том, что составы с концентрацией соединения 75 мг/мл (J-M), разбавленные до концентрации 3 мг/мл в 0,45% солевом растворе, оказались физически стабильными в течение 24 ч. Составы с концентрацией соединения 100 мг/мл (N-Q), разбавленные до 5 мг/мл в 0,45% солевом растворе, оказались физически стабильными вплоть до 6 ч. Составы L и O оценивали на другой день и другим оператором, и те же результаты были получены.

Оценка инфузионного раствора.

Стабильность составов в течение длительного времени оценивали путем разбавления 0,45% соевым раствором после того, как составы хранились в течение 1 месяца, как указано в табл. 10.

Таблица 10
Составы в 0,45% солевом растворе Т=1 месяц

Состав	Образец	Экципиенты	Концентрация АФИ в 0,45% солевом растворе (мг/мл)	Наблюдение Т=24 часа
Ж	Т=1 месяц 2-8°C	30% ДМА, 70% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
Ж	Т=1 месяц 25°C	30% ДМА, 70% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
К	Т=1 месяц 2-8°C	40% ДМА, 60% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
К	Т=1 месяц 25°C	40% ДМА, 60% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
Л	Т=1 месяц 2-8°C	50% ДМА, 50% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
Л	Т=1 месяц 25°C	50% ДМА, 50% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
М	Т=1 месяц 2-8°C	50% ДМА, 50% Твина® 80	3	Прозрачный раствор
М	Т=1 месяц 25°C	50% ДМА, 50% Твина® 80	3	Прозрачный раствор
Н	Т=1 месяц 2-8°C	30% ДМА, 70% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
Н	Т=1 месяц 25°C	30% ДМА, 70% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
О	Т=1 месяц 2-8°C	40% ДМА, 70% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
О	Т=1 месяц 25°C	40% ДМА, 60% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
Р	Т=1 месяц 2-8°C	50% ДМА, 50% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
Р	Т=1 месяц 25°C	50% ДМА, 50% Коллифора® ЕLP	3	Прозрачный раствор
Q	Т=1 месяц 2-8°C	50% ДМА, 50% Твина® 80	3	Прозрачный раствор
Q	Т=1 месяц 25°C	50% ДМА, 50% Твина® 80	3	Прозрачный раствор [00138]

Полученные результаты свидетельствуют о том, что составы (Ж-М) с концентрацией соединения 75 мг/мл и составы (Н-Q) с концентрацией 100 мг/мл, которые хранили в течение 1 месяца и затем разбав-

ляли до концентрации 3 мг/мл в 0,45% солевом растворе, оказались физически стабильными после 24 ч.

Составы, которые хранили при 25°C (в течение 2 месяцев) и которые содержали Коллифор ELP™, оценивали в фильтрованном 0,45% солевом растворе при ряде концентраций, как указано в табл. 11.

Таблица 11

Составы, содержащие NUC-1031, в 0,45% солевом растворе, T=2 месяца, 25°C

Состав	Композиция	Концентрация	
		АФИ в 0,45% солевом растворе (мг/мл)	Наблюдение T=19 часов
J	75 мг/мл АФИ, 30% ДМА, 70% Коллифора® ELP	3	Прозрачный раствор
		3,5	Прозрачный раствор
		4	Прозрачный раствор
		4,5	Прозрачный раствор
K	75 мг/мл АФИ, 40% ДМА, 60% Коллифора® ELP	3	Прозрачный раствор
		3,5	Прозрачный раствор
		4	Прозрачный раствор
		4,5	Прозрачный раствор
L	75 мг/мл АФИ, 50% ДМА, 50% Коллифора® ELP	3	Прозрачный раствор
		3,5	Прозрачный раствор
		4	Прозрачный раствор
		4,5	Прозрачный раствор
N	100 мг/мл АФИ, 30% ДМА, 70% Коллифора® ELP	3	Прозрачный раствор
		3,5	Прозрачный раствор
		4	Прозрачный раствор
		4,5	Прозрачный раствор
O	100 мг/мл АФИ, 40% ДМА, 60% Коллифора® ELP	3	Прозрачный раствор
		3,5	Прозрачный раствор
		4	Прозрачный раствор
		4,5	Прозрачный раствор
P	100 мг/мл АФИ, 50% ДМА, 50% Коллифора® ELP	3	Прозрачный раствор
		3,5	Прозрачный раствор
		4	Прозрачный раствор
		4,5	Прозрачный раствор

Полученные результаты свидетельствуют о том, что составы, разбавленные в 0,45% солевом растворе, оказались физически стабильными вплоть до концентрации соединения 4,5 мг/мл.

Пример 7. Комбинации солубилизирующих средств.

Приготавливали образцы, в которых присутствовала комбинация солубилизирующих средств.

Вначале, раствор 250 мг/мл S-эпимера в ДМА приготавливали путем растворения S-эпимера в ДМА. Затем, этот раствор разбавляли до концентрации 100 мг/мл путем добавления к раствору желаемой комбинации солубилизирующих средств согласно табл. 12.

Таблица 12

Состав No	ДМА %	Коллифор®		Твин® 80 %
		ELP %	HS15%	
1	40		30	30
2	40		20	40
3	40		40	20
4	40	30		30
5	40	20		40
6	40	40		20
7	40	30	30	
8	40	20	40	
9	40	40	20	
10	40	10	20	30
11	40	10	30	20
12	40	20	10	30
13	40	20	30	10
14	40	30	20	10
15	40	30	10	20
16	40	20	20	20

Каждый состав разбавляли в 0,45% солевом растворе (рН 5,9) для получения растворов с концентрациями 4, 6, 8 и 10 мг/мл. Внешний вид раствора проверяли после перемешивания и после 3, 6 и 24 ч хранения при температуре окружающей среды. Все растворы, включая растворы с концентрацией 10 мг/мл, оставались прозрачными бесцветными растворами после 24 ч. Раствор с концентрацией 10 мг/мл состава 3, тем не менее, обнаружил некоторую мутность и образование частиц после 26 ч. Анализ ВЭЖХ других растворов с концентрацией 10 мг/мл показал, что концентрация активного ингредиента в растворе и чистота активного ингредиента остается на ожидаемых уровнях.

Таким образом, использование комбинаций из более чем одного солибилизирующего средства может позволить получить стабильные растворы NUC-1031 при более высоких концентрациях.

Пример 8.

Предпочтительная система для приготовления состава, содержащего NUC-1031, выглядит следующим образом: 250 мг/мл раствор NUC-1031 (S-эпимер, R-эпимер или их смесь) готовится в смеси 80:20 (по объему) ДМА и 0,9% солевого раствора. Эта система достаточно стабильна в течение длительного времени хранения и доставки NUC-1031.

Указанный состав может быть введен больным внутривенно через центральный катетер (например, катетер Nickman, катетер PICC, имплантируемый порт Portacath). Устройство для внутривенного введения, как правило, промывали 80:20 (по объему) смесью ДМА и 0,9% солевого раствора как до, так и после введения состава, содержащего NUC-1031. Это помогает снизить риск любого возможного выпадения в осадок NUC-1031 в устройстве для внутривенного введения при контакте с солевым промывочным раствором.

Альтернативно, в случае, когда внутривенное введение в периферическую вену представляет собой предпочтительный способ введения, тогда этот первый состав затем разбавляют до концентрации 100 мг/мл смесью 40%:40%:20% ДМА:Твин® 80:Коллифор® ELP (например, 6,9 мл раствора 250 мг/мл NUC-1031 в смеси 80:20 ДМА:0,9% солевого раствора добавляли к 10,35 мл смеси разбавителя ДМА:Твин®80:Коллифор® ELP). Было показано, что полученный (второй) состав является стабильным вплоть до 5 дней как в случае S-эпимера, так и в случае смеси R- и S-эпимеров.

Затем готовили конечный вводимый состав путем разбавления этого второго состава солевым раствором до желаемой концентрации. Было показано, что растворы смеси R- и S-эпимеров в концентрации 4, 8 и 10 мг/мл проявили стабильность (как относительно преципитации NUC-1031, так и относительно деградации NUC-1031) в течение 48 ч после разбавления этого состава как в 0,45% солевом растворе, так и в 0,9% солевом растворе, в области величин рН (4,5, 6,0 и 7,0) при условии, что смеси не перемешивали. Также было показано, что осмолярность всех этих растворов была приемлемой для периферического введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат; полярный апротонный растворитель, где полярный апротонный растворитель не может представлять собой диметилацетамид; и необязательно один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.
2. Состав по п.1, в котором полярный апротонный растворитель выбран из диметилсульфоксида (ДМСО) и N-метилпирролидона (NMP).
3. Состав по п.1 или 2, где состав дополнительно содержит водный носитель.
4. Состав по п.3, в котором водный носитель представляет собой солевой раствор.
5. Состав по п.3, в котором водный носитель представляет собой воду для инъекций (WFI).
6. Состав по любому одному из пп.1-5, где состав дополнительно содержит солюбилизующее средство.
7. Состав по п.6, где состав содержит два или более солюбилизующих средства.
8. Состав по п.6 или 7, где каждое солюбилизующее средство представляет собой полиэтоксильированную жирную кислоту или их смесь.
9. Состав по любому из пп.1-8 для внутривенного введения.
10. Состав по любому из пп.1-3 и пп.6-8 для разбавления водным носителем с получением состава для внутривенного введения.
11. Состав по любому из пп.1-10, предназначенный для лечения рака.
12. Способ получения фармацевтического состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата для инфузии или инъекции, где способ включает разбавление раствора, содержащего гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфат и полярный апротонный растворитель, где полярный апротонный растворитель не может представлять собой диметилацетамид, водным носителем с получением состава для инфузии или инъекции.
13. Способ получения фармацевтического состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата, включающий растворение гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата в полярном апротонном растворителе, где полярный апротонный растворитель не может представлять собой диметилацетамид, с образованием раствора; добавление одного или более дополнительных фармацевтических эксципиентов к раствору с получением фармацевтического состава гемцитабин[фенил(бензокси-L-аланинил)]фосфата.

