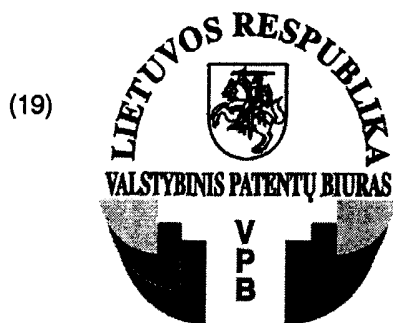




(10) **LT 4893 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4893** (51) Int. Cl.⁷: **A01N 43/00**
A61K 31/55
- (21) Paraiškos numeris: **2001 064**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 06 21**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 10 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 02 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/30424**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 12 21**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 06 21**
- (30) Prioritetas: **60/116,647, 1999 01 21, US**
- (72) Išradėjas:
S. Krishnaswamy RAGHAVAN, US
M. Timothy MALLOY, US
A. Sallesh VARIA, US
- (73) Patent savininkas:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, P. O. Box 4000, Princeton, New Jersey
08543-4000, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Ras-farneziltransferazės inhibitoriaus ir sulfobutileter-7-β-ciklodekstrino arba
2-hidroksipropil-β-ciklodekstrino kompleksas ir jo gavimo būdas

- (57) Referatas:

Išradime pateikiamas ras-farneziltransferazės inhibitoriaus ir sulfobutileter-7-β-ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil-β-ciklodekstrino kompleksas. Šis kompleksas turi nelauktai didelį ras-farneziltransferazės inhibitoriaus tirpumą vandenyje ir yra tinkamas jo intraveniniam įvedimui vėžiu sergantiems žmonėms. Taip pat yra pateikiamas šio komplekso gavimo būdas. Ras-farneziltransferazės inhibitoriai yra naudingi kaip priešnavikiniai agentai.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su ras-farneziltransferazės inhibitoriaus kompleksu, turinčiu pagerintą tirpumą vandenyje ir stabilumą, kuris yra sudarytas iš ras-farneziltransferazės inhibitorių, tokių kaip (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas, ir sulfonilbutileter-7- β -ciklodekstrino arba (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino ir 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrino, ir su tokių kompleksų gavimo būdais. Ras-farneziltransferazės inhibitoriai yra naudingi kaip priešnavikiniai agentai. Šis kompleksas taip pat yra naudingas kaip priešnavikinis agentas.

Išradimo kilmė

Ciklodekstrinai yra iš krakmolo gaunami cikliniai oligosacharidai, sudaryti iš šešių gliukozės vienetų (α -ciklodekstrinas), septynių gliukozės vienetų (β -ciklodekstrinas) arba aštuonių gliukozės vienetų (γ -ciklodekstrinas). Žinoma, kad jie sudaro įtarpos junginius su mažesnėmis molekulėmis, kurių matmenys visiškai arba bent dalinai atitinka 5-8 Å ciklodekstrino ertmę; Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 344-362 (1980). 351 puslapyje Saenger pažymi, kad α -ciklodekstrinas sudaro kompleksus su vandeniu, metanoliu, polijodidu, jodu, kriptonu, n-propanoliu, p-jodanilinu, dimetilsulfoksidu ir metanoliu, m-nitrofenoliu, metiloranžu, prostaglandinu E, kalio acetatu; β -ciklodekstrinas sudaro kompleksus su vandeniu, n-propanoliu, p-jodfenoliu, 2,5-dijodbenzenkarboksirūgštimi, p-nitroacetanilidu; o γ -ciklodekstrinas sudaro kompleksus su propanoliu/vandeniu ir vandeniu.

Be to, 357 puslapyje Saenger nurodo, kad β -ciklodekstrinas padidina benzokaino, prokaino, atropino, aspirino, nitroglicerino, alicino, fenilbutazono, salicilo rūgšties, askaridolo, chaulmugriko rūgšties estereterio, linolino rūgšties ir indometacino stabilumą, ir ciklodekstrinai didina riebalų rūgščių, aminų, tokių kaip prokainas, lidokainas, meperdinas, adiferinas, steroidų, tokių kaip kortizono acetatas ir testosteronas, hidroksibenzenkarboksirūgšties, benzokaino, aspirino, p-aminobenzenkarboksirūgšties, tetraciklino, sulfadiazino, morfino, vanilino, efedrino, sorbo rūgšties, fenilpakeistų karboksirūgščių, ketoprofeno, kitų antipiretinių agentų, vitamino D₃, kumarininių antikoagulantų, sulfonamidų ir barbitūratų tirpumą vandenyje.

Tačiau β -ciklodekstrinas pasižymi nefrotoksiškumu ir membranas destabilizuojančiomis savybėmis. Rūpinantis dėl su β -ciklodekstrinais susijusio saugumo, buvo padaryta daug ciklodekstrinų cheminių modifikacijų. Įvairūs β -ciklodekstrinų tipai yra alkilinti ciklodekstrinai, hidroksialkilinti ciklodekstrinai, karboksimetilciklodekstrinai ir ciklodekstrinų sulfoalkileteriai, kurie apima sulfobutileterinius (SBE) β -ciklodekstrinus, turinčius pakaitus 4-je ir 7-je ciklodekstrino padėtyse. Specifinis produktas pastarojoje grupėje yra capitol® - SBE 7- β -ciklodekstrinas (SBE-CD). Specifinis produktas iš hidroksialkilintų ciklodekstrinų yra 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrinas (HPCD).

U.S. patente No.4,371,673, paskelbtame 1983 m. vasario 1 d., aprašyti du vandenyje tirpių retinoidinių polimerų ciklodekstrino kompleksų tipai ir retinoidiniai kompleksai su eterio tipo ciklodekstrinų dariniais.

U.S. patente No.4,596,795, paskelbtame 1986 m. birželio 24 d., aprašytas lytinių hormonų, ypačingai testosterono, progesterono ir estradiolio, jų kompleksų arba įtarpos junginių su specifiniais ciklodekstrinų dariniais vartojimas poliežuvinio arba žandiniu būdu, duodantis efektyvų šių hormonų įvedimą į sisteminę cirkuliaciją, po kurio eina tiksliai laipsniškas pašalinimas. Ciklodekstrinų dariniai turi turėti vieną arba keletą pakaitų, ir kiekviename iš jų turi būti viena arba keletas hidroksigrupių. Ypačingai tinkami yra hidroksipropil-beta-ciklodekstrino ir poli-beta-ciklodekstrino kompleksai.

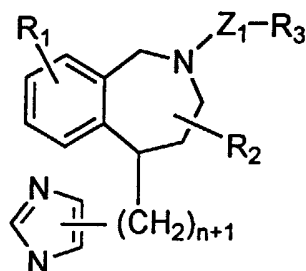
U.S. patentas No.4,727,064, paskelbtas 1988 m. vasario 23 d., yra skirtas vaistų kompozicijoms, kurios pačios yra kristalinės ir mažai tirpios vandenyje, pavertimui į būdingus amorfinius kompleksus, kurie turi pagerintas

farmacines savybes. Šis pavertimas yra pasiekiamas įterpiant aukščiau minėtas vaistų kompozicijas į tirpius vandenį, daugiakomponentinius ciklodekstrino darinių mišinius. Čia naudojami ciklodekstrino dariniai yra hidroksipropil-beta-ciklodekstrinas, dihidroksipropil-beta-ciklodekstrinas, karboksimetil-beta-ciklodekstrinas ir t.t.

U.S. patente No.5,134,127, paskelbtame 1992 m. liepos 28 d., aprašyti sulfoalkileteriniai ciklodekstrino dariniai ir jų, kaip soliubilizuojančių agentų vandenį netirpiems vaistams, skirtiems peroraliniam, nosiniam arba parenteriniam vartojimui, panaudojimas. Jame taip pat aprašyta farmacinė kompozicija, kurioje vaistas yra sukompleksuotas su sulfobutileter- β -ciklodekstrinu. Vaistas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš amobarbitalio, ampicilino, aspirino, beklometazono, benzokaino, testosterono ir t.t.

U.S. patente No.5,376,645, paskelbtame 1994 m. gruodžio 27 d., taip pat aprašyti sulfoalkileteriniai ciklodekstrino dariniai ir jų, kaip soliubilizuojančių agentų vandenį netirpiems vaistams, skirtiems peroraliniam, nosiniam arba parenteriniam vartojimui, panaudojimas. Jame taip pat aprašyta kompozicija, kurioje vaistas yra sukompleksuotas su sulfobutileter- β -ciklodekstrinu. Čia naudojami vaistai yra identiški U.S. patente No.5,134,127 aprašytiems vaistams.

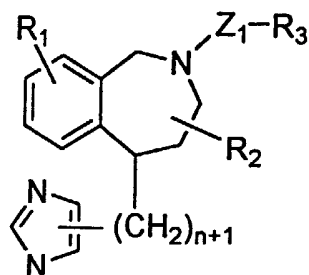
Ras-farnesiltransferazės inhibitoriai, kurių formulė I:



yra veiksmingi priešnavikiniai agentai, turintys blogą tirpumą vandenį ir stabilumą. Taigi, ras-farnesiltransferazės inhibitoriai, kurie turi pagerintą tirpumą vandenį ir stabilumą, turėtų būti pageidautinas įnašas į priešnavikinę sritį.

Išradimo aprašymas

Šiame išradime yra pateikiamas naujas ras-feniltransferazės inhibitoriaus kompleksas arba įtarpos junginys, kuris yra sudarytas iš ras-farneziltransferazės inhibitorių, kurių formulė I:



arba jų farmaciškai priimtinių druskų ir sulfobutyleter-7- β -ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrino. I formulėje n yra 0 arba 1; R_1 yra Cl, Br, fenilas, piridilas arba cianogrupė; R_2 yra aralkilas; R_3 yra žemesnysis alkilas, arilas, pakeistas arilas arba heterociklas; Z_1 yra CO, SO₂, CO₂, SO₂NR₅, kur R₅ yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba pakeistas alkilas.

Terminas "alkilas" reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės nepakeistas angliavandenilių grupes, turinčias nuo 1 iki 20 anglies atomų, geriausia nuo 1 iki 7 anglies atomų. Išsireiškimas "žemesnysis alkilas" reiškia nepakeistas alkilo grupes, turinčias nuo 1 iki 4 anglies atomų.

Terminas "pakeistas alkilas" reiškia alkilo grupę, turinčią, pavyzdžiui, nuo vieno iki keturių pakaitų, tokių kaip halogenas, trifluormetilas, trifluormetoksigrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, cikloalkoksigrupė, heterociklooksigrupė, oksogrupė, alkanoilas, ariloksigrupė, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, arilaminogrupė, aralkilaminogrupė, cikloalkilaminogrupė, heterocikloaminogrupė, dipakeista aminogrupė, kurioje du aminopakaitai yra pasirinkti iš alkilo, arilo arba aralkilo; alkanoilaminogrupė, aroilaminogrupė, aralkanoilaminogrupė, pakeista alkanoilaminogrupė, pakeista arilaminogrupė, pakeista aralkanoilaminogrupė, tiolinė grupė, alkiltiogrupė, ariltiogrupė, cikloalkiltiogrupė, heterociklotiogrupė, alkiltionogrupė, ariltionogrupė, aralkiltionogrupė, alkilsulfonilas, arilsulfonilas, aralkilsulfonilas, sulfonamidogrupė, pvz. SO₂NH₂, pakeista sulfonamidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė, karbamilas, pvz. CONH₂, pakeistas karbamilas, pvz. CONH-alkilas, CONH-arilas, CONH-aralkilas arba atvejai, kai

prie azoto yra du pakaitai, pasirinkti iš alkilo, arilo arba aralkilo; alkoksikarbonilas, arilas, pakeistas arilas, guanidinogrupė ir heterociklilai, tokie kaip indolilas, imidazolilas, furilas, tienilas, tiazolilas, pirolidilas, piridilas, pirimidilas ir panašūs. Kur pažymėta aukščiau, kai pakaitė yra pakaitas, jis bus halogenas, alkilas, alkoksigrupė, arilas arba aralkilas.

Terminas "arilas" reiškia monociklinių arba biciklinių aromatinių angliavandenilių grupes, turinčias 6-12 anglies atomų žiedo dalyje, tokias kaip fenilo, naftilo, bifenilo ir difenilo grupės, ir kiekviena iš jų gali turėti pakaitų.

Terminas "aralkilas" reiškia arilo grupę, prijungtą tiesiogiai per alkilo grupę, tokią kaip benzilas.

Terminas "pakeistas arilas" reiškia arilo grupę, turinčią, pavyzdžiui, nuo vieno iki keturių pakaitų, tokių kaip alkilas, pakeistas alkilas, halogenas, trifluormetoksigrupė, trifluormetilas, hidroksilas, alkoksigrupė, cikloalkoksigrupė, heterociklooksigrupė, alkanoilas, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, aralkilaminogrupė, cikloalkilaminogrupė, heterocikloaminogrupė, dialkilaminogrupė, alkanoilaminogrupė, tiolinė grupė, alkiltiogrupė, cikloalkiltiogrupė, heterociklotiogrupė, ureidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė, karboksialkilas, karbamilas, alkoksikarbonilas, alkiltiogrupė, ariltionogrupė, alkilsulfonilas, sulfonamidogrupė, ariloksigrupė ir panašios. Pakaitė taip pat gali būti pakaitas, toks kaip halogenas, hidroksilas, alkilas, alkoksigrupė, arilas, pakeistas arilas, pakeistas alkilas arba aralkilas.

Terminas "heterociklas" reiškia galinčią turėti pakaitų pilnai sočią arba nesočią aromatinę arba nearomatinę ciklinę grupę, pavyzdžiui, 4-7-narę monociklinę, 7-11-narę biciklinę arba 10-15-narę triciklinę žiedinę sistemą, kuri turi bent vieną heteroatomą bent vieną anglies atomą turinčiame žiede. Kiekvienas heteroatomas turinčios heterociklinės grupės žiedas gali turėti 1, 2, 3 arba 4 heteroatomus, pasirinktus iš azoto atomų, deguonies atomų ir sieros atomų, kurioje azoto ir sieros atomai taip pat gali būti suoksidinti, o azoto atomas taip pat gali būti kvaternizuotas. Heterociklinė grupė gali būti prijungta per bet kurį heteroatomą arba anglies atomą.

I formulės inhibitoriai gali sudaryti druskas su įvairiomis organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis. Tokios druskos apima druskas, sudarytas su vandenilio chloridu, hidroksimetansulfonrūgštimi, vandenilio bromidu,

metansulfonrūgštimi, sulfato rūgštimi, acto rūgštimi, trifluoracto rūgštimi, maleino rūgštimi, benzensulfonrūgštimi, toluensulfonrūgštimi ir įvairiomis kitomis, pvz. nitratus, fosfatus, boratus, tartratus, citratus, sukcinatus, benzoatus, askorbatus, salicilatus ir pan. Tokios druskos gali būti gaunamos veikiant inhibitorių I ekvivalentiniu kiekiu rūgšties terpėje, kurioje druskos iškrenta į nuosėdas, arba vandeninėje terpėje, kuri po to nugarinama. Tinkamiausios yra farmaciškai ir fiziologiškai priimtinos netoksiškos druskos, nors naudingos yra ir kitos druskos, pavyzdžiui, išskiriant arba gryninant šio išradimo inhibitorius (1 junginį) arba jų druskas.

Specifiniai inhibitoriai yra:

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas (1 junginys), arba jo druska;
 (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas, arba jo druska;
 (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas, arba jo druska;
 (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas, arba jo druska; ir
 (R)-7-ciano-4-[(4-fluorfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas, arba jo druska.

Be to, šiame išradime yra pateikiama nauja tirpi vandenyje stabili I formulės ras-farnesiltransferazės inhibitoriaus forma, kuri apima sulfobutileter-7-β-ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil-β-ciklodekstrino kompleksą arba įtarpos junginį su I formulės ras-farnesiltransferazės inhibitoriumi. Buvo rasta, kad šis ras-farnesiltransferazės inhibitoriaus-sulfobutileter-7-β-ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil-β-ciklodekstrino kompleksas turi daug didesnę tirpumą vandenyje ir stabilumą nei kitos ras-farnesiltransferazės inhibitoriaus vaisto formos.

Buvo įvertinta daug kitų parenterinių ras-farnesiltransferazės inhibitoriaus (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (1 junginys) parenterinių vaisto formų su kotirpikliais ir paviršinio aktyvumo medžiagomis. Inhibitorius (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-

tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas turėjo gerą tirpumą – didesnę nei 10 miligramų mililitre - vandeninėse kompozicijose, turinčiose vien tik 10 % etanolio ir 10 % Cremophor arba 10 % Tween 80. Tačiau tokios vaisto formos turi daug trūkumų, kurie yra tokie: dėl padidinto jautrumo jonams, sukeliantiems ras-farneziltransferazės inhibitoriaus nuosėdų susidarymą, negalima buferinti; negalima praskiesti, o to reikia intraveniniam vartojimui, kas sukelia pH pokyčius ir inhibitoriaus nuosėdų susidarymą; ir paviršinio aktyvumo medžiagų toksiškumas, klinikoje reikalaujantis premedikacijos. Premedikacijos problema dažnai yra susijusi su paviršinio aktyvumo medžiagų, panašių į Tween ir Cremaphor, naudojimu.

Kitų ras-farneziltransferazės inhibitorių pavyzdžiais yra:

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilas;

(R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas; ir

(R)-7-ciano-4-[(4-fluorfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepinas, arba jų druskos. I formulės ras-farneziltransferazės inhibitoriai bei specifiniai inhibitoriai yra sintezuoti pagal WO 97/30992 aprašytus metodus. Sulfobutileter-7-β-ciklodekstrinas (Captisol®) yra gaunamas iš Cydex Corporation, USA. 2-Hidroksipropil-β-ciklodekstriną galima gauti iš American Maize Company, U.S.A.

Bendrai imant, šio išradimo kompleksas apims 1:2 arba didesnę I formulės ras-farneziltransferazės inhibitoriaus ir ciklodekstrino molekulių santykį, esant pH 3-9.

Ras-farneziltransferazės inhibitoriaus ir sulfobutileter-7-β-ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil-β-ciklodekstrino kompleksas gali būti sudaromas, pagaminant vandeninį sulfobutileter-7-β-ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil-β-ciklodekstrino tirpalą ir į jį pridedant ras-farneziltransferazės inhibitoriaus laisvos bazės arba įvairių jo druskų, maišant ir sureguliuojant pH atitinkama rūgštinti arba gerai žinomais vandeniniais buferiais iki norimos pH reikšmės.

Tinkamiausiame šio išradimo būde šio išradimo kompleksas yra gaunamas, pagaminant vandeninį 5 gramų sulfobutileter-7- β -ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrino tirpalą 15 mililitrų dejonizuoto vandens, maišant trisdešimt minučių kambario temperatūroje. Tirpalo pH sureguliuojamas hidrochlorido rūgštimi iki 2 arba 3. Į šį maišomą tirpalą pridedama 500 miligramų ras-farnesiltransferazės inhibitoriaus (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino ir, sudėjus inhibitorių, tirpalas toliau maišomas, suregulius pH iki 4 arba 4,5 praskiesta hidrochlorido rūgštimi arba natrio hidroksidu. Po to tirpalas nufiltruojamas, naudojant 0,22 mikronų filtrą, ir gaunamas nufiltruotas komplekso tirpalas.

Buvo rasta, kad tinkamiausias šio išradimo ras-farnesiltransferazės inhibitoriaus (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (1 junginio) ir sulfobutileter-7- β -ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrino kompleksas turi pagerintą tirpumą vandenyje ir stabilumą, lyginat su aukščiau nurodytomis kitomis kompozicijomis. Pavyzdžiui, inhibitoriaus (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino tirpumas vandenyje yra stebėtinai padidintas, esant sulfobutileter-7- β -ciklodekstrino. Šio inhibitoriaus tirpumas yra padidintas nuo <5 $\mu\text{g/ml}$ vandenyje iki 1,2 mg/ml 5 masės/tūrio % SBE-CD ir ~8 mg/ml 40 masės/tūrio % SBE-CD tirpale, esant pH 8. Panašiu būdu, kai pH 4,5, šio inhibitoriaus tirpumas yra taip pat padidintas nuo 0,2 mg/ml vandenyje iki ~6 mg/ml 5 masės/tūrio % SBE-CD tirpale ir ~45 mg/ml 40 masės/tūrio % SBE-CD tirpale. Taip pat inhibitoriaus (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino tirpumas vandenyje yra daug didesnis esant 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrino. Junginio 1 tirpumas yra ~0,2 mg/ml, esant pH 8, ir 2,7 mg/ml, esant pH 4,2, 2,5 masės/tūrio % HPCD tirpale. Tokiu būdu, buvo rasta, kad priklausomai nuo pH ir nuo tirpale esančių SBE-CD arba HPCD koncentracijos, šio inhibitoriaus tirpumas vandenyje padidėja 40-1600 kartų.

Be to, tinkamiausio komplekso stabilumas šviesoje yra stebėtinai padidintas. Rezultatai rodo, kad esant labai dideliame apie 1000 pėda-žvakių

(1,08 cd/cm²) šviesos intensyvumui, ras-farneziltransferazės inhibitoriaus (1 junginio) komplekso degradavimo greitis yra sumažintas daugiau nei 10 kartų tirpale, turinčiame 20 masės/tūrio % SBE-CD.

Tinkamiausio komplekso padidintas tirpumas vandenyje bei stabilumas šviesoje daro jį tinkamu intraveninėms vaisto formoms, kadangi jis leidžia išvengti kitų vaisto formų su kotirpikliais ir paviršinio aktyvumo medžiagomis trūkumų. Tinkamiausias šio išradimo kompleksas įveikia joninės jėgos efektus, kas leidžia naudoti buferius pH kontroliuoti, ir jį galima skiesti, nes inhibitoriaus tirpumas didėja tiesiškai kaip SBE-CD funkcija. Jis taip pat leidžia pasirinkti skiediklius, tokių kaip elektrolitai ir neelektrolitai, kurie yra pilnai vandeniniai skiedikliai.

Kompleksas yra tinkamas ras-farneziltransferazės inhibitoriaus intraveniniam įvedimui gydyti žmonių vėžiniams susirgimams.

Šiame išradime taip pat yra pateikiama farmacinė kompozicija, apimanti I formulės ras-farneziltransferazės inhibitoriaus kompleksą su sulfobutileter-7-β-ciklodekstrinu arba 2-hidroksipropil-β-ciklodekstrinu kartu su farmaciškai priimtinu jo nešikliu ir, esant reikalui, kitais terapiniais ir profilaktiniais ingredientais. Nešikliai turi būti priimtini ta prasme, kad jie turi būti suderinami su kitais formulės ingredientais ir nekenksmingi jų recipientui.

Vaisto formomis gali būti bet kokios vaisto formos, kuriomis gali būti įvedamas kompleksas, ir jos apima formas, tinkančias peroraliniam, intranosiniam, intraokuliniam arba parenteriniam, įskaitant intraraumeninį ir intraveninį, vartojimui.

Nešiklio ingredientais vaisto formose gali būti, jeigu tinka, skiedikliai, buferiai, kvapniosios medžiagos, rišikliai, tirštikliai, tepalai, apsauginės medžiagos ir panašios.

Tinkamiausias šio išradimo komplekso vartojimo būdas yra parenterinis, kuris apima poodines injekcijas, intraveninių, intraraumeninių, intrasternalinių injekcijų arba infuzijos metodikas. Apart šiltakraujų gyvūnų, tokių kaip pelės, žiurkės, šunys, katės ir t.t., gydymo, šio išradimo kompleksas yra efektyvus gydant vėžiu sergančius žmones.

Toliau duodami pavyzdžiai atstovauja tinkamiausius šio išradimo įgyvendinimo variantus. Jeigu nenurodyta kitaip, visos temperatūros yra išreikštos Celsijaus laipsniais.

1 pavyzdys

Kompleksas, sudarytas iš sulfobutileter-7- β -ciklodekstrino ir ras-farnesiltransferazės inhibitoriaus (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino (1 junginio), pagal šį išradimą buvo pagamintas pagal toliau duodamą aprašymą.

Matavimo kolboje pasveriamma 5,0 gramai sulfobutileter-7- β -ciklodekstrino (SBE-CD). Į kolbą, maišant kambario temperatūroje, pridedama 15 ml dejonizuoto vandens dažnai veikiant ultragarsu, kol gaunamas skaidrus tirpalas. Tirpalas maišomas trisdešimt (30) minučių, po to į jį, maišant, dedama praskiestos hidrochlorido rūgšties, kol tirpalo pH pasidaro tarp 2 ir 3. Po to į šį tirpalą pridedama 500 mg 1 junginio, ir mišinys maišomas dar dvi valandas kambario temperatūroje dažnai paveikiant ultragarsu, kol 1 junginys visiškai ištirpsta. Praskiesta hidrochlorido rūgštimi arba natrio hidroksidu sureguliuojamas gauto tirpalo pH tarp 4 ir 4,5. Po to dejonizuotu vandeniu tirpalas praskiedžiamas iki 25 ml. Šis tirpalas kruopščiai sumaišomas, vartant kolbą keletą kartų, ir nufiltruojamas per 0,22 μ m filtrą. Šiame skaidriame filtrate yra 20 mg/ml 1 junginio komplekso (laisvos bazės ekvivalentais) 20 masės/tūrio % SBE-CD tirpale.

2 pavyzdys

SBE-CD ir 1 junginio laisvos bazės komplekso citrinų rūgšties buferyje pagaminimas

Į matavimo kolboje esantį 1,6 gramo citrinų rūgšties monohidrato, 0,6 gramo natrio citrato dihidrato ir 40 gramų SBE-CD mišinį, maišant kambario temperatūroje, pridedama 170 ml dejonizuoto vandens. Mišinys maišomas 30 minučių, dažnai veikiant ultragarsu, kol gaunamas skaidrus tirpalas. Į šį tirpalą pridedama 4,0 gramai 1 junginio. Mišinys maišomas dar 2 valandas kambario

temperatūroje, kol gaunamas skaidrus tirpalas. Po to dejonizuotu vandeniu tirpalas praskiedžiamas iki 200 ml, gautas tirpalas kruopščiai sumaišomas ir nufiltruojamas per 0,22 μm filtrą. Šiame skaidriame filtrate yra 20 mg/ml 1 junginio komplekso (laisvos bazės ekvivalentais) 20 masės/tūrio % SBE-CD tirpale.

3 pavyzdys

HPCD ir 1 junginio laisvos bazės komplekso citrinų rūgšties buferyje pagaminimas

HPCD ir 1 junginio laisvos bazės kompleksas gali būti pagaminamas pakeičiant SBE-CD 2 pavyzdyje aprašytoje metodikoje HPCD.

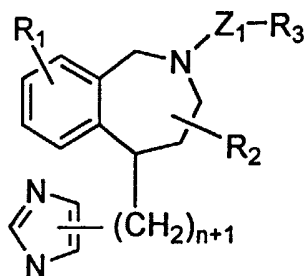
4 pavyzdys

SBE-CD ir 1 junginio metansulfonato komplekso citrinų rūgšties buferyje pagaminimas

Į 1,2 gramo citrinų rūgšties monohidrato, 1,2 gramo natrio citrato dihidrato ir 40 gramų SBE-CD mišinį, maišant kambario temperatūroje, pridedama 170 ml dejonizuoto vandens. Mišinys maišomas 30 minučių, dažnai veikiant ultragarsu, kol gaunamas skaidrus tirpalas. Po to į šį tirpalą pridedama 4-8 gramai 1 junginio metansulfonato, ir mišinys maišomas dar 2 valandas kambario temperatūroje, kol gaunamas tirpalas. Po to dejonizuotu vandeniu tirpalas praskiedžiamas iki 200 ml, gautas tirpalas kruopščiai sumaišomas ir nufiltruojamas per 0,22 μm filtrą. Šiame skaidriame filtrate yra 20 mg/ml 1 junginio komplekso (laisvos bazės ekvivalentais) 20 masės/tūrio % SBE-CD tirpale.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Ras-farneziltransferazės inhibitoriaus kompleksas, turintis pagerintą tirpumą vandenyje ir stabilumą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis susideda iš ras-farneziltransferazės inhibitoriaus arba jo farmaciškai priimtinos druskos:



kur n yra 0 arba 1; R_1 yra pasirinktas iš Cl, Br, fenilo, piridilo arba cianogrupės; R_2 yra aralkilas; R_3 yra pasirinktas iš žemesniojo alkilo, arilo, pakeisto arilo arba heterociklo; Z_1 yra pasirinktas iš CO, SO₂, CO₂ arba SO₂NR₅, R_5 yra pasirinktas iš vandenilio, žemesniojo alkilo arba pakeisto alkilo;

ir sulfobutyleter-7-β-ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil-β-ciklodekstrino, kuriame inhibitoriaus ir sulfobutyleter-7-β-ciklodekstrino arba 2-hidroksipropil-β-ciklodekstrino molių santykis yra nuo maždaug 1 iki 2 arba daugiau ribose.

2. Kompleksas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad inhibitorių pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino;
- (R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-karbonitrilo;
- (R)-7-brom-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino;
- (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepino; ir
- (R)-7-ciano-4-[(4-fluorfenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepino.

3. Kompleksas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad inhibitorius yra (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas.

4. Ras-farnesiltransferazės inhibitoriaus kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš efektyvaus kiekio komplekso pagal 1 punktą ir farmaciškai priimtino jo nešiklio.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra skystos formos.

6. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nešiklis yra citrinų rūgšties buferis.

7. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina dar ir elektrolitiniai arba neelektrolitiniai skiedikliai.

8. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad inhibitorius yra (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas arba jo farmaciškai priimtina druska.

9. Parenterinio vartojimo farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir komplekso pagal 1 punktą.

10. Kompozicija pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad inhibitorius yra (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepinas arba jo farmaciškai priimtina druska.